



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 698 19 726 T2** 2004.09.30

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) **EP 0 991 618 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **698 19 726.7**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US98/11758**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **98 926 384.3**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 98/057919**

(86) PCT-Anmeldetag: **08.06.1998**

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: **23.12.1998**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **12.04.2000**

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: **12.11.2003**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **30.09.2004**

(51) Int Cl.⁷: **C07C 59/68**

C07C 59/70, C07C 59/90, C07C 69/612,

A61K 31/19, A61K 31/215

(30) Unionspriorität:

877792 18.06.1997 US

(73) Patentinhaber:

**The Regents of the University of California,
Oakland, Calif., US**

(74) Vertreter:

**WUESTHOFF & WUESTHOFF Patent- und
Rechtsanwälte, 81541 München**

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**SCANLAN, S., Thomas, San Francisco, US;
CHELLINI, Grazia, San Francisco, US;
YOSHIHARA, Hikari, San Francisco, US;
APRILETTI, James, Berkeley, US; BAXTER, D.,
John, San Francisco, US; RIBEIRO, Ralff C.J., San
Francisco, California 94143-0540, US**

(54) Bezeichnung: **SELEKTIVE ANALOGE DER THYROIDHORMONE**

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

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

Beschreibung

Einleitung

Technisches Gebiet

[0001] Diese Erfindung betrifft selektive Schilddrüsenhormon-Agonisten, Verfahren zur Verwendung solcher Verbindungen und pharmazeutische Zubereitungen, die diese enthalten. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen.

Hintergrund

[0002] Kernrezeptoren stellen eine Überfamilie von Proteinen dar, die spezifisch ein physiologisch relevantes kleines Molekül binden, wie zum Beispiel ein Hormon oder Vitamin. Als ein Ergebnis der Molekülbindung an einen Kernrezeptor ändert der Kernrezeptor die Fähigkeit einer Zelle DNS zu transkribieren, das heißt die Kernrezeptoren modulieren die Transkription von DNS, obgleich sie transkriptionsunabhängige Funktionen aufweisen können. Im Unterschied zu integralen Membranrezeptoren und Membranassoziierten Rezeptoren verbleiben die Kernrezeptoren entweder in dem Cytoplasma oder dem Kern eukaryontischer Zellen. Folglich umfassen Kernrezeptoren eine Klasse von intrazellulären, löslichen Ligand-regulierten Transkriptionsfaktoren.

[0003] Kernrezeptoren schließen Rezeptoren für Schilddrüsenhormone ein. Schilddrüsenhormone fördern das normale Wachstum und die Entwicklung und Steuerung einer außergewöhnlich großen Anzahl von regulatorischen Funktionen in Säugern. Sie regulieren die fötale Entwicklung, den Cholesterolverstoffwechsel, das Ausmaß von Fettsucht, die Bildung freier Radikale, intestinale und kardiovaskuläre Funktionen und den Knochen- und Calciumstoffwechsel. In der gegenwärtigen medizinischen Praxis werden Schilddrüsenhormone zumeist zur Ersatztherapie für Menschen mit Hypothyroidismus verwendet und um die Schleimdrüsenstimulierung der Schilddrüse von Patienten mit Schilddrüsenknoten oder Schilddrüsenkrebs zu unterdrücken. Jedoch können diese Hormone wegen signifikanter Nebenwirkungen, hauptsächlich auf das Herz, nicht in hohen Dosen verabreicht werden, Yokoyama et al. (J. Med. Chemistry, 1995, 38, 695–707), US-A-4,766,121 (Davis et al.) und Blank et al. (J. Med. Chem., 1963, 6, 560–563) betreffen alle verschiedene Verbindungen mit thyromimetischer Aktivität.

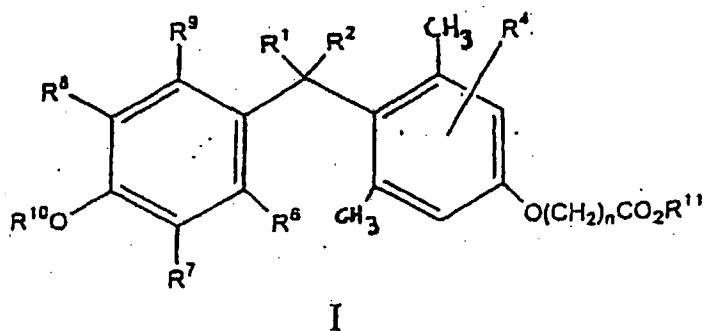
[0004] Es gibt zwei Hauptunterarten des Schilddrüsenhormon-Rezeptors, TR α und TR β und sie werden von zwei verschiedenen Genen exprimiert. Vorläufige Experimente zeigen, dass die α - und β -Subtypen in verschiedenen Geweben unterschiedlich exprimiert werden. Beobachtungen legen nahe, dass die α -Form des Rezeptors auf einem wesentlichen Weg zu herzstimulierenden Nebenwirkungen beiträgt und dass ein β -selektiver Agonist diese Nebenwirkung mit geringerer Wahrscheinlichkeit aufweist.

[0005] Es wäre sehr wünschenswert Schilddrüsenhormon-Agonisten herzustellen, die nicht diese das Herz stimulierenden Nebenwirkungen aufweisen. Beispielsweise könnten sie dann in höheren Dosen für die oben genannten Zwecke verwendet werden, insbesondere zur Erniedrigung der Blutcholesterolspiegel, zur Förderung der Gewichtsreduktion, zur Behandlung von Erkrankungen die mit einem Ungleichgewicht an Schilddrüsenhormonen verbunden sind, zum Beispiel Osteoporose und Depression, und zur Behandlung von Herz-Rhythmus-Störungen. Darüber hinaus wäre es wünschenswert solche Verbindungen aufzufinden, die frei von Halogen sind, insbesondere von Iod, das in den natürlich vorkommenden Schilddrüsenhormonen gefunden wird, da angenommen wird, dass es zu den unerwünschten Nebenwirkungen beiträgt.

[0006] Überraschenderweise wurde eine kleine Klasse von halogenfreien Schilddrüsenhormon-Agonisten ausfindig gemacht, die mit hoher Bindungsaffinität hoch selektiv für den TR β -Subtyp ist. Eine frühere Offenbarung von Interesse ist die U.S.-Patentanmeldung 08/764,870, eingereicht am 13. Dezember 1995.

Zusammenfassung der Erfindung

[0007] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I:



worin:

n gleich 1, 2 oder 3 ist;

R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder Niederalkyl darstellen; oder

R¹ und R² CHOH, -C=O oder -C=S darstellen, wenn sie mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, zusammengekommen werden;

R⁴ Wasserstoff, Niederalkyl oder Cycloalkyl darstellt;

R⁶ und R⁹ Wasserstoff oder Niederalkyl darstellen;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, Niederalkyl, optional mit Phenyl substituiert, optional mit Benzyl substituiert, oder Heteroaryl darstellen; mit der Maßgabe, dass R⁷ und R⁸ nicht beide Wasserstoff sein können;

R¹⁰ Wasserstoff, Niederalkyl, Cycloalkyl oder Acryl darstellt; und

R¹¹ Wasserstoff, Niederalkyl oder Cycloalkyl darstellt;

worin das Niederalkyl ein verzweigter oder unverzweigter, gesättigter monovalenter Kohlenwasserstoffrest ist, der eins bis sechs Kohlenstoffatome enthält

und pharmazeutisch annehmbare Salze davon.

[0008] In einem zweiten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Erfindung bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines Säugers, der einen Erkrankungszustand aufweist, der durch selektive Schilddrüsenhormone behandelbar ist.

[0009] In einem dritten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Erfindung bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines Säugers, der einen Erkrankungszustand aufweist, der durch Behandlung mit einem Schilddrüsenhormon-Agonisten gemildert wird.

[0010] In einem vierten Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zubereitung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I enthält, zusammen mit wenigstens einem pharmazeutisch annehmbaren Trägerstoff.

[0011] In einem fünften Aspekt betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

[0012] In einem sechsten Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zubereitung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Erfindung umfasst, zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Träger(n).

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

Definitionen

[0013] Wie in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendet:

[0014] „Alkyl“ bezeichnet einen verzweigten oder unverzweigten gesättigten monovalenten Kohlenwasserstoffrest, der 1 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, tert-Butyl, n-Hexyl, n-Octyl.

[0015] „Niederalkyl“ bezeichnet einen verzweigten oder unverzweigten gesättigten monovalenten Kohlenwasserstoffrest, der 1 bis 6 Kohlenstoffatome enthält, wie beispielsweise Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, Butyl, n-Hexyl, wenn nicht auf andere Weise bezeichnet.

[0016] „Cycloalkyl“, wie in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendet, bezeichnet einen gesättigten monovalenten monocyclischen Kohlenwasserstoffrest, der 3 bis 8 Kohlenstoffatome enthält, wie beispielsweise Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl.

[0017] „Niederalkoxy“ bezeichnet die Gruppe -O-(Niederalkyl), worin Niederalkyl wie oben definiert ist.

[0018] „Halo“ oder „Halogen“ bedeutet Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0019] Die Formulierung „Aryl“ bezeichnet einen monovalenten ungesättigten aromatischen carbocyclischen Rest, der einen einzelnen Ring (zum Beispiel Phenyl) oder zwei Ringe (zum Beispiel Naphthyl oder Biphenyl)

aufweist, der optional unabhängig voneinander mono-, di- oder trisubstituiert sein kann mit OH, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Trifluormethyl und/oder Cyano.

[0020] Die Formulierung „Heteroaryl“ bezeichnet einen monovalenten aromatischen carbocyclischen Rest, der in einem einzelnen Ring 1 bis 3 Heteroatome aufweist (zum Beispiel Pyridyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Pyrimidin, Oxazolyl), der optional unabhängig voneinander mono- di- oder trisubstituiert sein kann mit OH, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Trifluormethyl und/oder Cyano.

[0021] Die Formulierung „Heteroatom“ bezeichnet Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, wenn nicht auf andere Weise spezifiziert.

[0022] Die Formulierung „Acyl“ bezeichnet die Gruppe -C(O)R, worin R Niederalkyl oder Cycloalkyl ist, zum Beispiel Acetyl, Propionyl, Cyclopropionyl, Butanoyl.

[0023] „Optional“ bedeutet, dass das nachfolgend beschriebene Ereignis oder der nachfolgend beschriebene Umstand auftreten kann oder nicht auftreten kann und dass die Beschreibung Fälle einschließt, in denen das Ereignis oder der Umstand auftritt und Fälle, in denen dies nicht der Fall ist. Beispielsweise bezeichnet optional substituiertes Phenyl entweder unsubstituiertes Phenyl oder Phenyl, das unabhängig voneinander mono-, di- oder trisubstituiert ist mit OH, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Trifluormethyl und/oder Cyano.

[0024] So wie in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendet, bedeuten die Formulierungen „inertes organisches Lösungsmittel“ oder „inertes Lösungsmittel“ ein Lösungsmittel, das inert ist unter den Bedingungen der Reaktion, die in Verbindung damit beschrieben sind [einschließend beispielsweise Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran („THF“), Dimethylformamid („DMF“), Chloroform („CHCl₃“), Methylenchlorid (oder Dichlormethan oder „CH₂Cl₂“), Diethylether, Ethylacetat, Aceton, Methylethylketon, Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, tert-Butanol, Dioxan, Pyridin]. Sofern es nicht anders angegeben ist, sind die in den Reaktionen der vorliegenden Erfindung verwendeten Lösungsmittel inerte Lösungsmittel.

[0025] „Pharmazeutisch annehmbares Salz“ bezeichnet solche Salze, die die biologische Effektivität und die Eigenschaften der Verbindungen der Formel I bewahren und die nicht biologisch oder anderweitig unerwünscht sind. Solche Salze können aus anorganischen oder organischen Basen hergestellt werden. Salze, die von anorganischen Basen abgeleitet sind, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Natrium-, Kalium-, Lithium-, Ammonium-, Calcium- und Magnesiumsalze. Salze, die von organischen Basen abgeleitet sind, umfassen, sind aber nicht beschränkt auf Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschließlich natürlich vorkommenden substituierten Aminen und cyclischen Aminen, einschließlich Isopropylamin, Trimethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Ethanolamin, 2-Dimethylaminoethanol, Tromethamin, Lysin, Arginin, Histidin, Koffein, Procain, Hydrabamin, Cholin, Betain, Ethylendiamin, Glucosamin, N-Alkylglucamin, Theobromin, Purin, Piperazin, Piperidin und N-Ethylpiperidin. Es sollte auch verständlich sein, dass andere Carbonsäurederivate in der Ausführung dieser Erfindung nützlich sind, beispielsweise Carbonsäureamide einschließlich Carboxamiden, Niederalkyl-Carboxamiden und Di(Niederalkyl)-Carboxamiden.

[0026] Es sollte auch verständlich sein, dass die Formel I, so wie sie gezeichnet ist, die racemische Form der Verbindungen der Formel I als auch die individuellen Enantiomere und nicht-racemische Mischungen davon wiedergeben soll, obgleich zum Zwecke der Klarheit nur ein Enantiomer gezeigt ist. Der Umfang der Erfindung, so wie sie beschrieben und beansprucht ist, umfasst die racemischen Formen der Verbindungen der Formel I als auch die individuellen Enantiomere und nicht-racemische Mischungen davon.

[0027] Die in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendete Formulierung „Behandlung“ umfasst jede Behandlung einer Erkrankung eines Säugers, insbesondere eines Menschen und schließt ein:

- (i) Verhindern, dass die Erkrankung in einem Subjekt auftritt, das im Hinblick auf die Erkrankung eine Prädisposition aufweist, bei dem die Erkrankung aber noch nicht diagnostiziert wurde;
- (ii) Inhibieren der Erkrankung, das heißt deren Entwicklungshemmung; oder
- (iii) Erleichtern der Erkrankung, das heißt Verursachen des Rückgangs der Erkrankung.

[0028] Die in der Beschreibung und den Ansprüchen verwendete Formulierung „Erkrankungszustand, der durch Behandlung mit einem Schilddrüsenhormon-Agonisten gemildert wird“ soll alle Erkrankungszustände umfassen, die im allgemeinen im Stand der Technik anerkannt sind als solche, die zweckmäßigerweise mit Schilddrüsenhormon-Agonisten im allgemeinen zu behandeln sind und solche Erkrankungszustände, bei denen gefunden wurde, dass sie zweckmäßigerweise mit den spezifischen Schilddrüsenhormon-Agonisten unserer Erfindung, den Verbindungen der Formel I, zu behandeln sind. Solche Erkrankungszustände schließen ein, sind aber nicht beschränkt auf Hypercholesterolemie, Fettsucht, Knochen- und Calciumschwund durch Metabolismus, Herz-Rhythmus-Störungen, Hypothyroidismus, beeinträchtigte Herzfunktion, Arteriosklerose und Schleimdrüsenstimulierung der Schilddrüse bei Patienten mit Schilddrüsenknoten oder Schilddrüsenkrebs.

[0029] Die Formulierung „therapeutisch wirksame Menge“ bezeichnet die Menge, die ausreicht, um die Behandlung zu bewirken, wie oben definiert, wenn sie einem Säuger verabreicht wird, der einer solchen Behandlung bedarf. Die therapeutisch wirksame Menge wird in Abhängigkeit des Subjekts und der behandelten Er-

krankung, der Schwere der Beschwerden und der Verabreichungsart variieren und kann vom Fachmann routinemäßig bestimmt werden.

[0030] Anhang 1 ist ein Anhang mit Literaturstellen.

Verfahren der Behandlung

[0031] Die Verbindungen der Formel I können bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in medizinischen Behandlungen nützlich sein und zeigen biologische Aktivität, wie es in den folgenden Tests demonstriert werden kann.

- (i) Die Induktion der mitochondrialen α -Glycerophosphat-Dihydrogenase (GPDH : EC 1.1.99.5). Dieses Assay ist besonders nützlich, da es in bestimmten Spezies, wie zum Beispiel Ratten durch Schilddrüsenhormone und Thyromimetika in einer eng verwandten Weise in ansprechbaren Geweben wie zum Beispiel der Leber, der Niere und dem Herz spezifisch induziert wird (Westerfield, W. W., Richert, D. A. und Ruegamer, W. R., Endocrinology, 1965, 77, 802). Dieses Assay erlaubt die direkte Messung einer Schilddrüsenhormon-ähnlichen Wirkung von Verbindungen in Ratten und erlaubt insbesondere die Messung der direkten Schilddrüsenhormon-ähnlichen Wirkung auf das Herz;
- (ii) die Erhöhung der basalen metabolischen Rate, gemessen durch die Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs im gesamten Körper;
- (iii) die Stimulierung der Schlagrate der Vorhöfe, isoliert aus Tieren, denen zuvor eine Dosis Thyromimetika verabreicht wurde;
- (iv) die Änderung des Plasmacholesterolspiegels, bestimmt unter Verwendung eines Cholesterol-Oxidase-Sets (zum Beispiel Merck CHOD Iod Kolorimetrie-Kit);
- (v) die Messung von LDL-Cholesterol (Lipoprotein niedriger Dichte) und HDL-Cholesterol (Lipoprotein hoher Dichte) in Lipoproteinreaktionen, die durch Ultrazentrifugieren getrennt wurden; und
- (vi) die Änderung im Gesamtplasma-Triglyceridspiegel, bestimmt durch Verwendung enzymatischer Farbstests, beispielsweise dem Merck-System GPO-PAP-Verfahren.

[0032] In diesen Tests kann festgestellt werden, dass die Verbindungen der Formel I selektive thyromimetische Aktivität zeigen,

- (a) durch Erhöhen der metabolischen Rate von Test-Tieren und Erhöhen des hepatischen GPDH-Levels in Dosen, die die Herz-GPDH-Level nicht signifikant modifizieren.
- (b) durch Erniedrigen des Plasmacholesterol-Spiegels und Triglycerid-Spiegels und Erniedrigen des Verhältnisses von LDL- zu HDL-Cholesterol in Dosen, die die Herz-GPDH-Level nicht signifikant modifizieren.

[0033] Die Verbindungen der Formel I können daher verwendet werden bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung in der Therapie, bei der Behandlung von Zuständen, die durch Verbindungen gemildert werden können, die selektiv die Wirkungen von Schilddrüsenhormonen in bestimmten Geweben nachahmen, während sie wenig oder keine direkte thyromimetische Wirkung auf das Herz haben. Beispielsweise sind Verbindungen der Formel I, die den hepatischen GPDH-Level und die metabolische Rate in Dosen erhöhen, die die Herz-GPDH-Level nicht signifikant modifizieren bei der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Fettsucht indiziert.

[0034] Verbindungen der Formel I, die das Gesamtplasma-Cholesterol, das Verhältnis von LDL-Cholesterol zu HDL-Cholesterol und die Triglycerid-Level in Dosen erniedrigen, die die Herz-GPDH-Level nicht signifikant modifizieren sind für die Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung als allgemeine antihyperlipidämische (antihyperlipoproteinämische) Agenzien indiziert, das heißt bei der Behandlung von Patienten, die einen erhöhten Plasmalipidspiegel (Cholesterol und Triglycerid) aufweisen. Darüber hinaus sind sie auch im Hinblick auf diese Wirkung auf das Plasmacholesterol und Triglycerid für die Verwendung bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung als spezifische anti-hypercholesterolemische und anti-hypertriglyceridämische Agenzien indiziert.

[0035] Patienten mit erhöhten Plasmalipidspiegeln werden als risikobehaftet im Hinblick auf die Entwicklung koronarer Herzerkrankungen oder anderer Symptome der Arteriosklerose angesehen, als Ergebnis von deren hohen Plasmacholesterol- und/oder Triglycerid-Konzentrationen. Da ferner angenommen wird, dass LDL-Cholesterol das Lipoprotein ist, das Arteriosklerose induziert und angenommen wird, dass HDL-Cholesterol Cholesterol von den Blutgefäßwänden zur Leber transportiert und so den Aufbau von arteriosklerischer Plaque verhindert, sind anti-hyperlipidämische Agenzien, die das Verhältnis von LDL-Cholesterol zu HDL-Cholesterol erniedrigen als antisklerotische Agenzien indiziert (U.S.-Patente 4,826,876 und 5,466,861).

[0036] Zusätzlich können Verbindungen der Formel I bei der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie bei Patienten mit beeinträchtigter Herzfunktion indiziert sein.

[0037] In der therapeutischen Verwendung werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung üblicherweise in einer pharmazeutischen Standardzubereitung verabreicht.

[0038] Die vorliegende Erfindung stellt daher in einem weiteren Aspekt pharmazeutische Zubereitungen bereit, die eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger umfassen. Solche Zubereitungen schließen für die orale, parenterale oder rektale Verabreichung geeignete Zubereitungen ein.

Pharmazeutische Zubereitungen

[0039] Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, die aktiv sind, wenn sie oral gegeben werden, können als Flüssigkeiten formuliert sein, zum Beispiel als Sirups, Suspensionen oder Emulsionen, Tabletten, Kapseln und Pastillen.

[0040] Eine flüssige Zubereitung wird im allgemeinen aus einer Suspension oder Lösung der Verbindung oder des pharmazeutisch annehmbaren Salzes in einem geeigneten flüssigen Träger oder in geeigneten flüssigen Trägern bestehen, beispielsweise Ethanol, Glycerin, Sorbitol, nicht wässriges Lösungsmittel wie beispielsweise Polyethylenglycol, Öl in Wasser, mit einem Suspendierungsmittel, Konservierungsstoff, oberflächenaktiven Mittel, benetzenden Mittel, Aromastoff oder Färbemittel. Alternativ kann eine flüssige Formulierung aus einem verarbeitbaren Pulver hergestellt werden.

[0041] Zum Beispiel kann ein Pulver, das die aktive Verbindung, ein Suspendierungsmittel, Sucrose und einen Süßstoff enthält mit Wasser zu einer Suspension verarbeitet werden; ein Sirup kann hergestellt werden aus einem Pulver, das den aktiven Inhaltsstoff, Sucrose und einen Süßstoff enthält.

[0042] Eine Zubereitung in der Form einer Tablette kann hergestellt werden unter Verwendung von jedem geeigneten pharmazeutischen Träger oder Trägern, der/die routinemäßig zur Herstellung fester Zubereitungen verwendet wird/werden. Beispiele solcher Träger umfassen Magnesiumstearat, Stärke, Lactose, Sucrose, mikrokristalline Cellulose und Bindemittel, beispielsweise Polyvinylpyrrolidon. Die Tablette kann auch mit einem Farbfilmüberzug bereitgestellt werden, oder mit einem Farbstoff, der Teil des Trägers/der Träger ist. Darüber hinaus kann die aktive Verbindung in Form einer Dosierung mit kontrollierter Freisetzung formuliert sein, als eine Tablette, die eine hydrophile oder hydrophobe Matrix umfasst.

[0043] Eine Zubereitung in der Form einer Kapsel kann unter Verwendung von Routine-Verkapselungsverfahren hergestellt werden, beispielsweise durch Inkorporierung der aktiven Verbindung und der Trägerstoffe in eine harte Gelatinekapsel. Alternativ können eine halbfeste Matrix der aktiven Verbindung und Polyethylenglycol von hohem Molekulargewicht hergestellt und in eine harte Gelatinekapsel gefüllt werden; oder eine Lösung der aktiven Verbindung in Polyethylenglycol oder eine Suspension in essbarem Öl, beispielsweise flüssigem Paraffin oder fraktioniertem Kokosnußöl kann hergestellt und in eine weiche Gelatinekapsel gefüllt werden. Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, die aktiv sind wenn sie parenteral verabreicht werden, können für die intramuskuläre oder die intravenöse Verabreichung formuliert sein.

[0044] Eine typische Zubereitung zur intramuskulären Verabreichung wird aus einer Suspension oder Lösung des aktiven Inhaltsstoffs in einem Öl, beispielsweise Arachis-Öl oder Sesam-Öl bestehen. Eine typische Zubereitung zur intravenösen Verabreichung wird aus einer sterilen isotonischen wässrigen Lösung bestehen, die beispielsweise den aktiven Inhaltsstoff, Dextrose, Natriumchlorid, ein Cosolvens, beispielsweise Polyethylenglycol und optional ein Chelatierungsmittel, beispielsweise Ethylendiamintetraessigsäure und ein Antioxidans, beispielsweise Natriummetabisulfit enthält. Alternativ kann die Lösung gefriergetrocknet werden und anschließend kurz vor der Verabreichung mit einem geeigneten Lösungsmittel verarbeitet werden.

[0045] Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, die bei rektaler Verabreichung aktiv sind, können als Suppositoria formuliert sein. Eine typische suppositorische Formulierung wird im allgemeinen aus dem aktiven Inhaltsstoff mit einem Bindemittel und/oder Schmiermittel wie beispielsweise Gelatine oder Kakaobutter oder einem anderen niedrig schmelzenden pflanzlichen oder synthetischen Wachs oder Fett bestehen.

[0046] Verbindungen der Formel I und deren pharmazeutisch annehmbare Salze, die bei topischer Verabreichung aktiv sind, können als transdermale Zubereitungen formuliert sein. Solche Zubereitungen umfassen beispielsweise ein Backing, ein aktives Verbindungsreservoir, eine Steuermembran, einen Liner und ein Kontaktadhäsiv.

[0047] Die typische tägliche Dosis einer Verbindung der Formel I variiert mit den individuellen Bedürfnissen, dem zu behandelnden Zustand und dem Verabreichungsweg. Geeignete Dosen sind im allgemeinen im Bereich von 0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht des Empfängers pro Tag.

[0048] Innerhalb dieses allgemeinen Dosisbereichs können die Dosen ausgewählt werden, bei denen die Verbindungen der Formel I die Plasmacholesterol-Spiegel erniedrigen und die metabolische Rate erhöhen, wobei eine geringe oder keine direkte Wirkung auf das Herz eintritt. Solche Dosen werden im allgemeinen, aber nicht ausschließlich im Bereich von 0,5 bis 10 mg/kg liegen.

[0049] Darüber hinaus können innerhalb des allgemeinen Dosisbereichs die Dosen gewählt werden, bei denen die Verbindungen der Formel I die Plasmacholesterol-Spiegel erniedrigen und wenig oder keine Wirkung auf das Herz ohne Erhöhung der metabolischen Rate haben. Solche Dosen werden im allgemeinen, aber nicht

ausschließlich im Bereich von 0,001 bis 0,5 mg/kg liegen.

[0050] Die beiden oben erwähnten Unterbereiche sind nicht ausschließlich zu verstehen und die speziell angestrebte Aktivität bei einer speziellen Dosis wird von der Natur der verwendeten Verbindung der Formel I abhängen.

[0051] Bevorzugt liegt die Verbindung der Formel I in Form einer Einheitsdosis vor, zum Beispiel einer Tablette oder einer Kapsel, so dass der Patient sich eine einzelne Dosis selbst verabreichen kann. Im allgemeinen liegt die Einheitsdosis im Bereich von 0,05 bis 100 mg einer Verbindung der Formel I. Bevorzugte Einheitsdosen enthalten 0,05 bis 10 mg einer Verbindung der Formel I.

[0052] Der aktive Inhaltsstoff kann 1 bis 6 mal pro Tag verabreicht werden. Daher liegt die tägliche Dosis im allgemeinen im Bereich von 0,05 bis 600 mg pro Tag. Bevorzugte tägliche Dosen liegen im Bereich von 0,05 bis 100 mg pro Tag. Am meisten bevorzugt sind 0,05 bis 5 mg pro Tag.

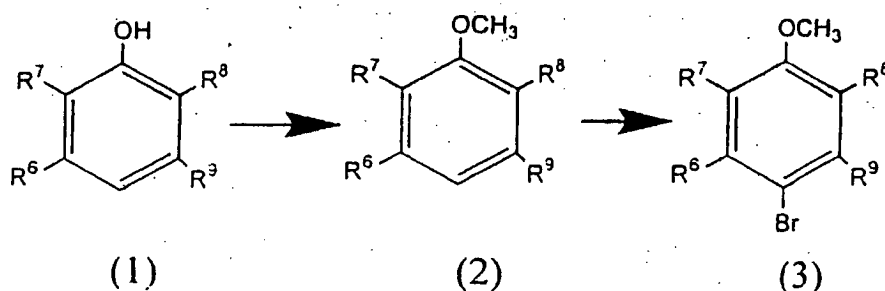
Verfahren zur Herstellung

[0053] Verbindungen der Formel I werden aus Intermediaten der Formeln (3) und (6) hergestellt, deren Herstellung unten gezeigt ist.

Herstellung von Verbindungen der Formel (3)

[0054] Verbindungen der Formel (3) werden nach dem unten gezeigten Reaktionsschema I hergestellt.

Reaktionsschema I



[0055] Verbindungen der Formeln (1) sind kommerziell erhältlich oder können nach im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden. Im allgemeinen wird das Phenol der Formel (1) zuerst durch Umwandlung in das Methoxy-Derivat geschützt, beispielsweise indem (1) mit Methyljodid in Gegenwart einer Base, beispielsweise Kaliumcarbonat in einem polaren Lösungsmittel, beispielsweise N,N-Dimethylformamid (DMF) zur Reaktion gebracht wird. Wenn die Reaktion im wesentlichen vollständig ist, wird das geschützte Phenol der Formel (2) isoliert und durch konventionelle Mittel gereinigt, bevorzugt durch Flash-Chromatographie.

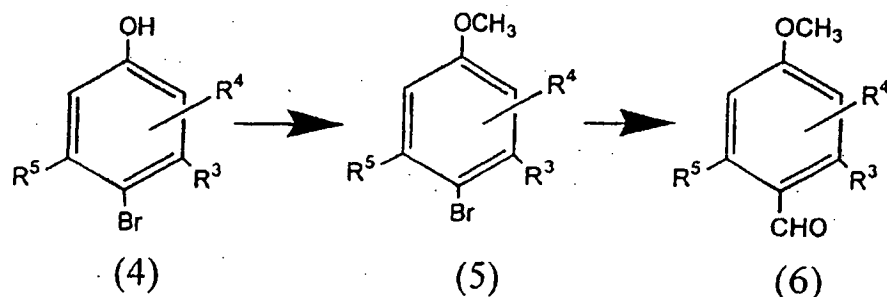
[0056] Selbstverständlich können statt der Methoxygruppe andere konventionelle Phenol-Schutzgruppen verwendet werden, beispielsweise eine Silyl-Schutzgruppe, zum Beispiel t-Butyldimethylsilyloxy.

[0057] Die Verbindung der Formel (2) wird anschließend bromiert, unter Verwendung von Kaliumbromid in Gegenwart eines Kronenethers, beispielsweise 18-Krone-6 und eines Oxidationsmittels, zum Beispiel 3-Chlorperoxybenzoesäure. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel durchgeführt, bevorzugt Methylenchlorid. Wenn die Reaktion im wesentlichen vollständig ist, wird das 4-Bromderivat der Formel (3) isoliert und durch konventionelle Mittel gereinigt, bevorzugt durch Flash-Chromatographie.

Herstellung von Verbindungen der Formel (6)

[0058] Verbindungen der Formel (6) werden wie unten im Reaktionsschema II gezeigt hergestellt.

Reaktionsschema II



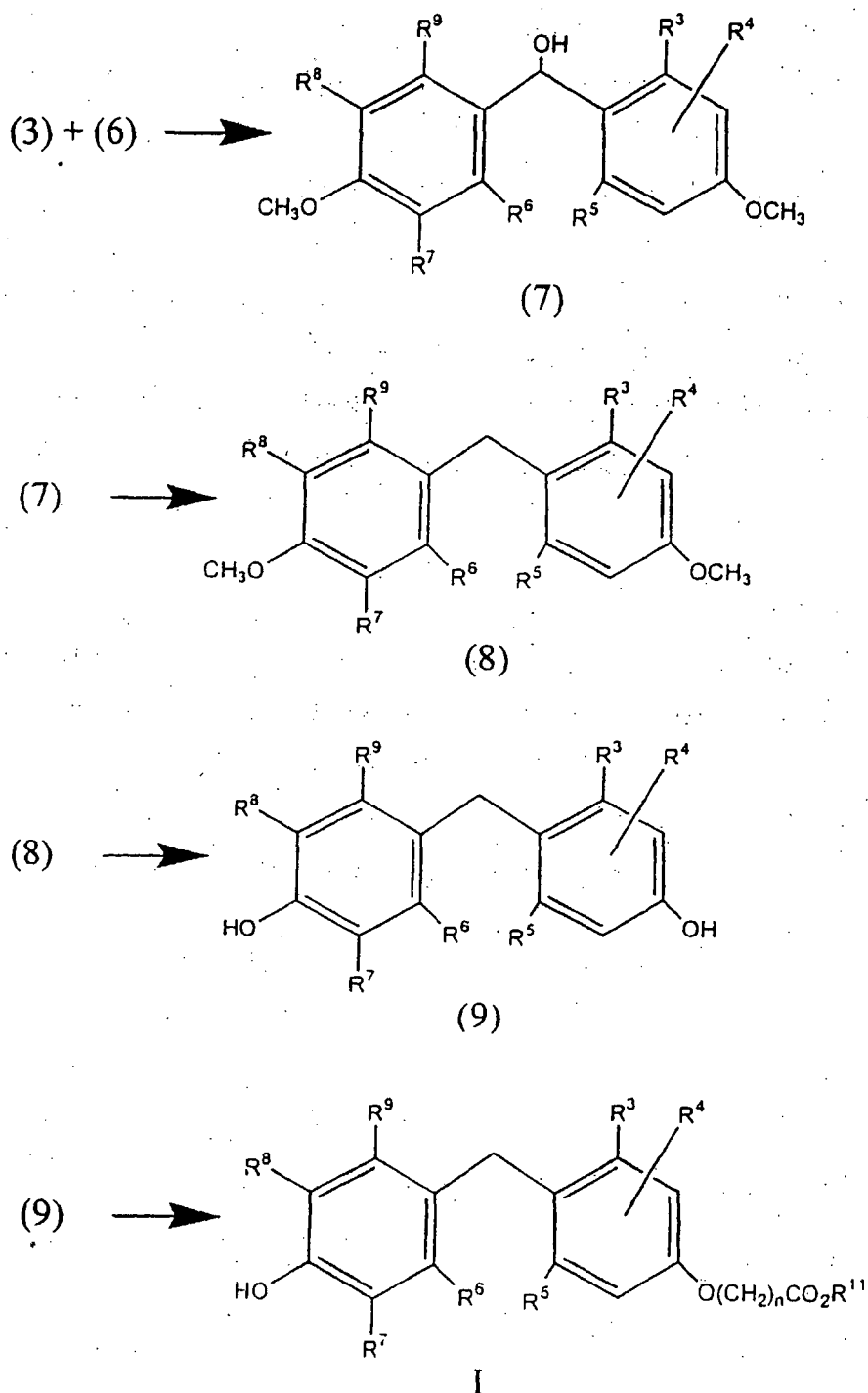
[0059] Verbindungen der Formel (4) sind kommerziell erhältlich oder können nach im Stand der Technik bekannten Verfahren hergestellt werden. Im allgemeinen wird das Phenol der Formel (4) zuerst durch Umwandlung in das Methoxy-Derivat oder andere konventionelle Phenol-Schutzgruppen geschützt, wie oben in Reaktionsschema I dargestellt, und eine p-Bromverbindung der Formel (5) erhalten.

[0060] Die Bromgruppe der Verbindung der Formel (5) wird anschließend in eine Formylgruppe umgewandelt. Die Reaktion wird konventionell durchgeführt, indem t-Butyllithium zu einer Lösung von (5) in einem inerten Lösungsmittel bei -78°C hinzugefügt wird, bevorzugt in Tetrahydrofuran, und DMF zu der kalten Lösung hinzugefügt wird. Nach Rühren in der Kälte lässt man die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen. Wenn die Reaktion im wesentlichen vollständig ist, wird das 4-Formyl-Derivat der Formel (6) isoliert und durch konventionelle Mittel gereinigt, bevorzugt durch Flash-Chromatographie.

Herstellung von Verbindungen der Formel I

[0061] Verbindungen der Formel I werden, wie unten im Reaktionsschema III gezeigt, aus (3) und (6) hergestellt.

Reaktionsschema III



[0062] Verbindungen der Formel (7) werden durch Reaktion von (3) mit (6) hergestellt. Im allgemeinen wird die p-Bromverbindung der Formel (3) in einem inerten Lösungsmittel gelöst, bevorzugt Tetrahydrofuran, auf -78°C abgekühlt und t-Butyllithium hinzugefügt. Nach Rühren für 10 Minuten wird die Verbindung der Formel (6) zugefügt. Nach Rühren in der Kälte läßt man die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen.

[0063] Wenn die Reaktion im wesentlichen vollständig ist, wird das Carbinol-Derivat der Formel (7) isoliert und durch konventionelle Mittel gereinigt, bevorzugt durch Flash-Chromatographie.

[0064] Die Verbindung der Formel (7) wird anschließend hydriert, um die Hydroxygruppe zu entfernen. Im allgemeinen wird ein Platin- oder Palladium-Katalysator verwendet, bevorzugt Palladium auf Kohle. Die Reaktion wird in einem sauren Medium, bevorzugt Essigsäure in Ethanol, unter einer Atmosphäre von Wasserstoff bei Raumtemperatur und Normaldruck durchgeführt. Wenn die Reaktion im wesentlichen vollständig ist, wird die Verbindung der Formel (8) durch konventionelle Mittel isoliert und bevorzugt ohne weitere Reinigung verwendet.

[0065] Das Dimethoxy-Derivat der Formel (8) wird anschließend demethyliert. Die Reaktion wird konventio-

nell durchgeführt, unter Verwendung von Bortribromid in Methylenchlorid. Wenn die Reaktion im wesentlichen vollständig ist, wird das Dihydroxy-Derivat der Formel (9) isoliert und durch konventionelle Mittel gereinigt, bevorzugt durch Flash-Chromatographie.

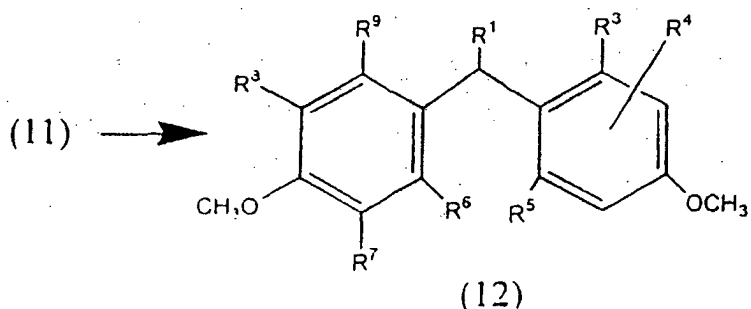
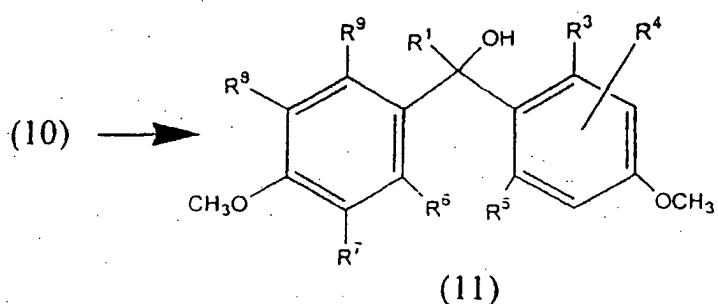
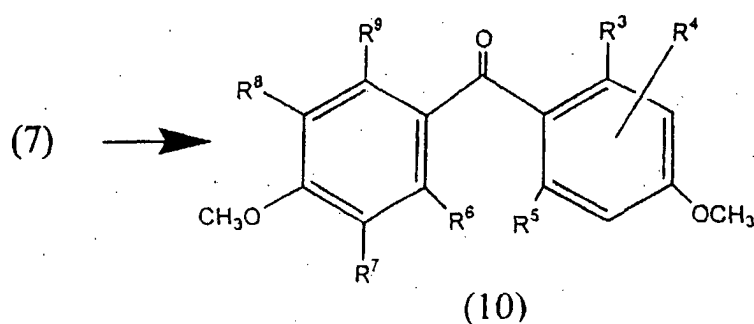
Herstellung von I

[0066] Die Verbindung der Formel (9) wird anschließend in eine Verbindung der Formel I umgewandelt, in der R^{10} Wasserstoff ist, indem sie mit einem Ester der Formel $X-(CH_2)_n-CO_2R^{11}$ umgesetzt wird, worin X Chlor, Brom oder Iod ist, n gleich 1, 2 oder 3 ist und R^{11} Niederalkyl ist, beispielsweise t-Butyl. Die Verbindung der Formel (9) wird einem inerten Lösungsmittel gelöst, beispielsweise in Tetrahydrofuran, auf -25°C abgekühlt und es wird Cäsiumcarbonat, gefolgt von dem Halogenester, hinzugefügt. Die Mischung wird in der Kälte für etwa 1 Stunde gerührt und anschließend auf Raumtemperatur erwärmt. Wenn die Reaktion im wesentlichen vollständig ist, wird das Ester-Derivat einer Verbindung der Formel I isoliert und durch konventionelle Mittel gereinigt, bevorzugt durch eine Flash-Chromatographie. Dieser Ester wird in einem protischen Lösungsmittel gelöst, bevorzugt in Methanol und mit einer Base hydrolysiert, bevorzugt Natriumhydroxid. Nach dem Ansäuern wird die Verbindung der Formel I isoliert und mit Hilfe konventioneller Mittel gereinigt.

Herstellung von Verbindungen der Formel I

[0067] Verbindungen der Formel I, in denen R^1 nicht Wasserstoff ist, werden aus Verbindungen der Formel (7) hergestellt, wie unten in Reaktionsschema IV gezeigt.

Reaktionsschema IV



[0068] Die Ketone der Formel (10) werden durch Oxidation aus den Carbinolen der Formel (7) hergestellt. Im allgemeinen wird das Carbinol der Formel (7) in einem inerten Lösungsmittel gelöst, bevorzugt in Methylenchlorid, die Lösung auf 0°C abgekühlt und ein Oxidationsmittel, bevorzugt Pyridiniumdichromat, hinzugefügt.

Nach Rühren für etwa 4 Stunden wird das Keton der Formel (10) isoliert und mit Hilfe konventioneller Mittel gereinigt, bevorzugt mit Hilfe einer Flash-Chromatographie.

[0069] Die Verbindung der Formel (10) wird anschließend mit einem Organo-Cer-Komplex zur Reaktion gebracht und eine Verbindung der Formel (11) erhalten. Im allgemeinen wird wasserfreies Cerchlorid in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Tetrahydrofuran, bei Raumtemperatur für etwa 2 Stunden unter einer Inertgas-Atmosphäre gerührt. Die erhaltene Suspension wird auf -78°C abgekühlt und ein Organolithium-Komplex der Formel R^1Li hinzugefügt, das Rühren für 30 Minuten fortgesetzt und im Anschluss daran die Verbindung der Formel (10) in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Tetrahydrofuran, hinzugefügt. Die Mischung wird für 3 Stunden bei -78°C gerührt und auf 0°C erwärmt. Wenn die Reaktion im wesentlichen vollständig ist, wird die Verbindung der Formel (11) mit Hilfe konventioneller Mittel isoliert und bevorzugt durch Säulenchromatographie gereinigt.

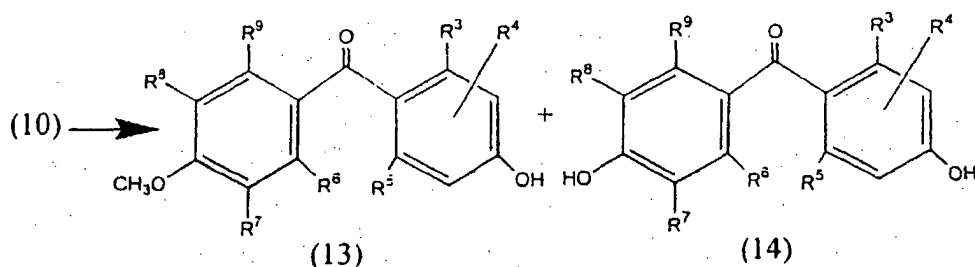
[0070] Die Verbindung der Formel (11) wird anschließend in der gleichen Weise wie oben für die Umwandlung von (7) in (8) gezeigt zu der Verbindung der Formel (12) hydriert.

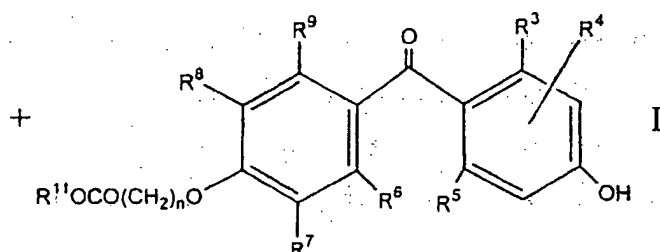
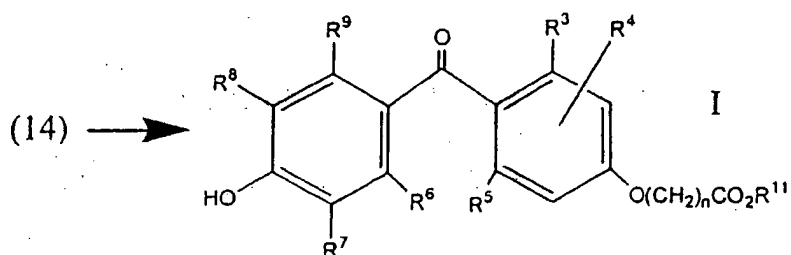
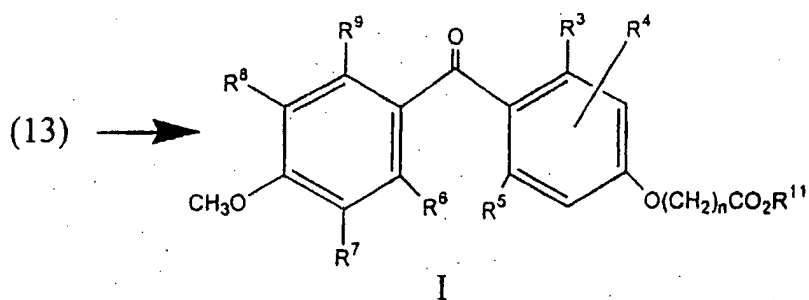
[0071] Die Verbindung der Formel (12) wird anschließend wie oben für die Umwandlung von (8) in (9) gezeigt mit Bortribromid zur Reaktion gebracht und ein 4,4'-Dihydroxy-Derivat erhalten, das in eine Verbindung der Formel I umgewandelt wird, wie oben für die Umwandlung von (9) in eine Verbindungen der Formel I gezeigt, worin R^{10} Wasserstoff ist, indem eine Reaktion mit einem Ester der Formel $\text{X}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ durchgeführt wird.

Herstellung von Verbindungen der Formel I

[0072] Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 $-\text{C}=\text{O}$ darstellen, wenn die Reste R^1 und R^2 mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, zusammengekommen werden, werden aus Verbindungen der Formel (10) hergestellt, wie unten in Reaktionsschema V gezeigt.

Reaktionsschema V





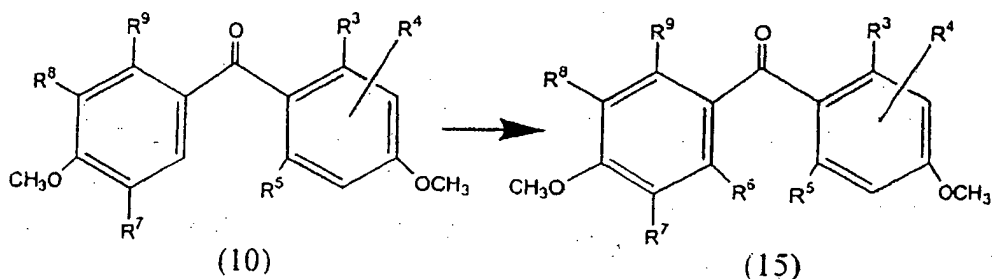
[0073] Die Ketone der Formel (10), die wie oben dargestellt hergestellt wurden, werden in der gleichen Weise wie oben für die Umwandlung von (8) in (9) gezeigt mit Bortribromid behandelt. Es wird eine Mischung von Verbindungen erhalten, eine 4,4'-Dihydroxyverbindung (14) und ein 4-Hydroxy-4'-methoxy-Derivat (13).

[0074] Das 4-Hydroxy-4'-methoxy-Derivat (13) wird anschließend in eine Verbindung der Formel I, worin R^{10} Methyl ist, umgewandelt, indem sie in der gleichen Weise wie oben für die Umwandlung von (9) in eine Verbindung der Formel I gezeigt mit einem Ester der Formel $X-(CH_2)_n-CO_2R$ zur Reaktion gebracht wird. Die 4,4'-Dihydroxyverbindung (14) lieferte, wenn sie denselben Bedingungen unterworfen wurde, eine Mischung aus zwei Verbindungen, eine 4'-Hydroxy-4-oxyalkansäure der Formel I und eine 4-Hydroxy-4'-oxyalkansäure der Formel I.

Herstellung von Verbindungen der Formel I

[0075] Verbindungen der Formel I, worin R^1 und R^2 für $-C=O$ stehen, wenn R^1 und R^2 mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, zusammengefasst werden, und R^6 für Niederalkyl steht, werden aus Verbindungen der Formel (10) hergestellt, wie unten in Reaktionsschema VI gezeigt.

Reaktionsschema VI



[0076] Es wird wasserfreies Cerchlorid mit einer Alkyl-Lithium-Verbindung, beispielsweise n-Butyllithium, bei etwa Raumtemperatur in einem inerten Lösungsmittel, bevorzugt Tetrahydrofuran, zur Reaktion gebracht, um

einen Lithium-Cer-Komplex zu erhalten. Die so erhaltene Suspension wird auf -78°C abgekühlt und es wird das Keton der Formel (10), das wie oben gezeigt hergestellt wurde, hinzugefügt. Nach 3 Stunden bei dieser Temperatur, gefolgt von 2 Stunden bei 0°C , wird die Verbindung der Formel (15) mit konventionellen Mitteln isoliert und bevorzugt durch Flash-Chromatographie gereinigt.

[0077] Die Verbindung der Formel (15) wird in der gleichen Weise wie oben für die Umwandlung von (8) und (9) beschrieben mit Bortribromid behandelt und eine 4,4'-Dihydroxyverbindung erhalten, die in eine Verbindung der Formel I, worin R^6 Niederalkyl ist, umgewandelt, indem in der gleichen Weise wie oben für die Umwandlung von (9) in eine Verbindung der Formel I gezeigt eine Reaktion mit einem Ester der Formel $\text{X}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}$ durchgeführt wird und eine Mischung aus drei Verbindungen erhalten, eine 4'-Hydroxy-4-oxy-alkansäure der Formel I, eine 4-Hydroxy-4'-oxy-alkansäure der Formel I und eine 4,4'-Bis(oxyalkansäure) der Formel I.

Isolierung und Reinigung der Verbindungen

[0078] Die Isolierung und Reinigung der in der Beschreibung und den Ansprüchen beschriebenen Verbindungen und Intermediate kann, wenn gewünscht, durch jedes geeignete Trenn- oder Reinigungsverfahren erfolgen, wie zum Beispiel Filtration, Extraktion, Kristallisation, Säulenchromatographie, Dünnschicht-Chromatographie, Dickschicht-Chromatographie, präparative Niederdruck- oder Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie oder eine Kombination aus diesen Verfahren. Spezielle Veranschaulichungen von geeigneten Trenn- und Isolierungsverfahren können den unten aufgeführten Beispielen entnommen werden. Jedoch können selbstverständlich auch andere äquivalente Trenn- und Isolierungsverfahren angewendet werden.

Trennung der Enantiomeren

[0079] Die Enantiomere der in der Beschreibung und den Ansprüchen beschriebenen Verbindungen und Intermediate kann, wenn gewünscht, durch jedes konventionelle Trennmittel erfolgen, beispielsweise durch Trennung (zum Beispiel fraktionierte Kristallisation) der diastereomeren Salze, die durch die Reaktion einer racemischen Verbindung der Formel I mit einer optisch aktiven Base gebildet werden.

Salze der Verbindungen der Formel I

[0080] Die Verbindungen der Formel I, worin R^{11} Wasserstoff ist, können durch konventionelle Mittel in ein korrespondierendes Basenadditions-Salz einer anorganischen oder organischen Base umgewandelt werden. Typischerweise wird die freie Säure der Formel I in einem organischen Lösungsmittel gelöst, wie beispielsweise Diethylether, Ethylacetat, Chloroform, Ethanol oder Methanol und die Base in einem ähnlichen Lösungsmittel hinzugefügt. Die Temperatur wird bei 0 bis 50°C gehalten. Das resultierende Salz fällt spontan aus oder kann mit einem weniger polaren Lösungsmittel ausgefällt werden.

[0081] Die folgenden Herstellungen und Beispiele veranschaulichen die Erfindung, sollen deren Umfang aber nicht beschränken. Die Referenzbeispiele 1 bis 10 beschreiben Verfahren zur Herstellung von intermediären Verbindungen zur Verwendung bei der Herstellung der Verbindungen der vorliegenden Erfindung.

Beispiel 1

Herstellung von Verbindungen der Formel (2)

Herstellung von (2), worin R^7 für Isopropyl steht und R^6 , R^8 und R^9 für Wasserstoff stehen

[0082] Eine Mischung aus 2-Isopropylphenol (1) (12,0 g, 88,1 mmol), Methyljodid (25,0 g, 176,2 mmol) und Kaliumcarbonat (24,3 g, 176,2 mmol) in 44 mL DMF wurde für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 300 mL Ether verdünnt und mit 250 mL Wasser und 5×100 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Der organische Teil wurde getrocknet (MgSO_4), gefiltert und evaporiert und ein Öl erhalten, das durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt wurde (Kieselgel, 90 : 10 Hexan/Ethylacetat) und 2-Isopropylanisol (2) erhalten (12,5 g, 82,1 mmol, 93%); ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,2 (d, 6H), 3,3 (heptet, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,2 (t, 1H).

Herstellung von (2) unter Variation von R^6 , R^7 , R^8 und R^9

[0083] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel (2) hergestellt, wobei das 2-Isopropylphenol durch andere Verbindungen der Formel I ersetzt wird und dem oben in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren gefolgt wird.

Referenzbeispiel 2

Herstellung von Verbindungen der Formel (3)

Herstellung von (3), worin R⁷ für Isopropyl steht und R⁶, R⁸ und R⁹ für Wasserstoff stehen

[0084] Zu einer Suspension von Kaliumbromid (18,8 g, 157,7 mmol) in 400 mL Methylenchlorid wurden bei 0°C 18-Krone-6 (2,08 g, 7,88 mmol), 3-Chlorperoxybenzoesäure (27,2 g, 157,7 mmol) und 2-Isopropylanisol (12,0 g, 78,8 mmol) hinzugefügt. Nach Rühren für 3 Stunden bei 0°C wurde die Reaktionsmischung in Eiswasser gegossen (500 mL) und für 30 Minuten gerührt. Die organische Phase wurde abgetrennt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (400 mL) gewaschen, gefolgt von Wasser (300 mL) und getrocknet (MgSO₄). Das Lösungsmittel wurde evaporiert und ein Öl erhalten, das durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt wurde (Kieselgel, 98 : 2 Hexan/Ethylacetat) und 13 g (56,7 mmol, 72%) 4-Brom-2-isopropylanisol (3) in Form eines Öls erhalten; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,2 (d, 6H), 3,3 (heptet, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,29 (s, 1H).

Herstellung von (3) unter Variation von R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹

[0085] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel (3) hergestellt, wobei das 2-Isopropylanisol durch andere Verbindungen der Formel (2) ersetzt wird und dem oben in Beispiel 2 beschriebenen Verfahren gefolgt wird.

Referenzbeispiel 3

Herstellung von Verbindungen der Formel (5)

Herstellung von (5), worin R⁴ für Wasserstoff steht und R³ und R⁵ für Methyl stehen

[0086] Eine Mischung aus 4-Brom-3,5-dimethylphenol (4) (25,0 g, 124,3 mmol), Methyljodid (35,3 g, 248,6 mmol) und Kaliumcarbonat (34,4 g, 248,6 mmol) in 62,5 mL DMF wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 300 mL Ether verdünnt und mit 250 mL Wasser und 5 × 100 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Der organische Teil wurde getrocknet (MgSO₄), gefiltert und evaporiert und ein Öl erhalten, das durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt wurde (Kieselgel, 90 : 10 Hexan/Ethylacetat) und 4-Brom-3,5-dimethylanisol (5) (26 g, 120,8 mmol, 97%) erhalten; ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,39 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 6,67 (s, 2H).

Herstellung von (5) unter Variation von R³, R⁴ und R⁵

[0087] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel (5) hergestellt, wobei das 4-Brom-3,5-dimethylphenol durch andere Verbindungen der Formel (4) ersetzt wird und dem oben in Beispiel 3 beschriebenen Verfahren gefolgt wird.

Referenzbeispiel 4

Herstellung von Verbindungen der Formel (6)

Herstellung von (6), worin R⁴ für Wasserstoff steht und R³ und R⁵ für Methyl stehen

[0088] Zu 4-Brom-3,5-dimethylanisol (20 g, 93,0 mmol) in 500 mL Tetrahydrofuran bei -78°C wurden 120 mL tert-Butyllithium (1,7 M in Pentan) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 30 Minuten bei -78°C gerührt und anschließend DMF (136,0 g, 186,0 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 1 Stunde bei -78°C und für 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 300 mL Ether verdünnt, mit 300 mL Wasser gewaschen, mit 1 N HCl angesäuert und 5 × 100 mL gesättigter Kochsalzlösung ausgeschüttelt. Der organische Teil wurde getrocknet (MgSO₄), gefiltert und evaporiert und das Rohprodukt erhalten, das durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 90 : 10 Hexan/Ethylacetat) gereinigt wurde 2,6-Dimethyl-4-methoxybenzaldehyd (6) als weißer Feststoff erhalten (9,50 g, 57,8 mmol, 62%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 2,61 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 6,6 (s, 2H), 10,5 (s, 1H).

Herstellung von (6) unter Variation von R⁵

[0089] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel (6) hergestellt, wobei das 4-Brom-3,5-di-

methylanisol durch andere Verbindungen der Formel (5) ersetzt wird und dem oben in Beispiel 4 beschriebenen Verfahren gefolgt wird.

Referenzbeispiel 5

Herstellung von Verbindungen der Formel (7)

Herstellung von (7), worin R^4 , R^6 , R^7 und R^9 für Wasserstoff stehen, R^3 und R^5 für Methyl stehen und R^8 für Isopropyl steht

[0090] Zu 4-Brom-3,5-dimethylanisol (3) (12 g, 52,4 mmol) in 300 mL Tetrahydrofuran bei -78°C wurden 68 mL tert-Butyllithium (1,7 M in Pentan) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei -78°C für 10 min gerührt und anschließend wurde 2,6-Dimethyl-4-methoxybenzaldehyd (6) (8,6 g, 52,4 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei -78°C und für 1 Stunde und bei Raumtemperatur für 1,5 Stunden gerührt, mit 150 mL Ether verdünnt, mit 150 mL Wasser gewaschen, mit 1 N HCl angesäuert und mit 5×100 mL gesättigter Kochsalzlösung gewaschen. Der organische Teil wurde getrocknet (MgSO_4), gefiltert und evaporiert und das Rohprodukt erhalten, das durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 95 : 5 Hexan/Ethylacetat) gereinigt wurde und 3,5-Dimethyl-4-(3'-isopropyl-4'-methoxybenzylhydroxy)anisol (7) (12 g, 38,2 mmol, 73%) als ein Öl erhalten; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,2 (dd, 6H), 2,27 (s, 6H), 3,30 (heptet, 1H), 3,80 (s, 6H), 6,26 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,24 (s, 1H).

Herstellung von (7) unter Variation von R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9

[0091] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel (7) hergestellt, wobei optional das 4-Brom-2-isopropylanisol durch andere Verbindungen der Formel (3) ersetzt wird und optional das 2,6-Dimethyl-4-methoxybenzaldehyd durch andere Verbindungen der Formel (6) ersetzt wird und dem oben beschriebenen Verfahren in Beispiel 5 gefolgt wird.

Referenzbeispiel 6

Herstellung von Verbindungen der Formel (8)

Herstellung von (8), worin R^4 , R^6 , R^7 und R^9 für Wasserstoff stehen, R^3 und R^5 für Methyl stehen und R^8 für Isopropyl steht

[0092] Eine Lösung von 3,5-Dimethyl-4-(3'-isopropyl-4'-methoxybenzylhydroxy)anisol (7) (2,0 g, 6,36 mmol) in 22 mL 9%-iger (Vol./Vol.) Essigsäure in Ethanol, die 10% Pd/C (200 mg) enthielt, wurde bei Raumtemperatur bei 1 Atmosphäre hydriert. Nachdem die Wasserstoffaufnahme vollständig war (12 Stunden) wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat mit 200 mL Ether verdünnt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (3×50 mL), Wasser (150 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (3×50 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde evaporiert und 1,5 g (5,03 mmol, 79%) 3,5-Dimethyl-4-(3'-isopropyl-4'-methoxybenzyl)anisol (8) als ein Öl erhalten. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet; ^1H NMR (CDCl_3) δ 1,2 (d, 6H), 2,23 (s, 6H), 3,27 (heptet, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,82 (s, 3H), 3,93 (s, 2H), 6,63 (s, 2H), 6,70 (m, 2H), 6,97 (s, 1H).

Herstellung von (8) unter Variation von R^4 , R^6 , R^7 , R^8 und R^9

[0093] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel (8) hergestellt, wobei das 3,5-Dimethyl-4-(3'-isopropyl-4'-methoxybenzylhydroxy)anisol durch andere Verbindungen der Formel (7) ersetzt wird und dem oben in Beispiel 6 beschriebenen Verfahren gefolgt wird.

Referenzbeispiel 7

Herstellung von Verbindungen der Formel (9)

Herstellung von (9), worin R^4 , R^6 , R^7 und R^9 für Wasserstoff stehen, R^3 und R^5 für Methyl stehen und R^8 für Isopropyl steht

[0094] Zu 3,5-Dimethyl-4-(3'-isopropyl-4'-methoxybenzyl)anisol (8) (1,3 g, 4,35 mmol) in 75 mL Methylenchlorid bei -78°C wurden 44 mL Bortribromid (1,0 M in Methylenchlorid) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 30 min bei -78°C und für 10 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde

mit Wasser (2 × 100 mL) gewaschen, getrocknet (MgSO₄) und evaporiert und das Rohprodukt (1,5 g) erhalten. Die Reinigung unter Verwendung einer Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 80 : 20 Hexan/Ethylacetat) gab 3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)phenol (9) (812 mg, 3,00 mmol, 69%); ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,2 (d, 6H), 2,23 (s, 6H), 3,15 (heptet, 1H), 3,87 (s, 2H), 6,58 (m, 4H), 6,92 (s, 1H).

Herstellung von (9) unter Variation von R⁴, R⁶, R⁷, R⁸ und R⁹

[0095] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel (9) hergestellt, wobei das 3,5-Dimethyl-4-(3'-isopropyl-4'-methoxybenzyl)anisol durch andere Verbindungen der Formel (8) ersetzt wird und dem oben in Beispiel 7 beschriebenen Verfahren gefolgt wird.

Beispiel 1

Herstellung von Verbindungen der Formel I

Herstellung von I, worin n gleich 1 ist, R⁴, R⁶, R⁷, R⁹ und R¹⁰ für Wasserstoff stehen, R³ und R⁵ für Methyl stehen und R⁸ für Isopropyl steht

[0096] Zu Cäsiumcarbonat (3,01 g, 9,24 mmol) und 3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)phenol (9) (500 mg, 1,85 mmol) in 37,5 mL 37%-igem (Vol./Vol.) DMF in Tetrahydrofuran bei -25°C wurde tert-Butylchloracetat (278,6 mg, 1,85 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 1 Stunde bei -25°C und für 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt, in 100 mL kalte 1 N HCl gegossen und mit Ethylacetat (3 × 150 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), evaporiert und 700 mg Rohprodukt erhalten, das durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 90 : 10 Hexan/Ethylacetat) gereinigt wurde und der t-Butylester von [3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)-phenoxy]essigsäure (250 mg) erhalten, der in der folgenden Reaktion direkt verwendet wurde; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,2 (d, 6H), 1,5 (s, 9H), 2,23 (s, 6H), 3,15 (heptet, 1H), 3,9 (s, 2H), 4,52 (s, 2H), 6,58 (m, 4H), 6,92 (s, 1H).

[0097] Zu dem oben hergestellten Ester (200 mg, 0,520 mmol) in 4 mL Methanol wurden 2,6 mL 1 N NaOH hinzugefügt. Die Mischung wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit 3 mL 2 N HCl angesäuert und mit Ethylacetat (2 × 25 mL) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO₄), evaporiert und [3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)-phenoxy]essigsäure (10) (170 mg, 0,518 mmol, 28%) erhalten; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,2 (d, 6H), 2,23 (s, 6H), 3,19 (heptet, 1H), 3,83 (s, 2H), 4,39 (s, 2H), 6,56 (m, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,83 (s, 1H).

Herstellung von I unter Variation von n, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰

[0098] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel I hergestellt, wobei das 3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)phenol durch andere Verbindungen der Formel (9) ersetzt wird und dem oben in Beispiel 8 beschriebenen Verfahren gefolgt wird.

Referenzbeispiel 8

Herstellung von Verbindungen der Formel (10)

Herstellung von (10), worin R⁴, R⁶, R⁷ und R⁹ für Wasserstoff stehen, R³ und R⁵ für Methyl stehen und R⁸ für Isopropyl steht

[0099] Zu 3,5-Dimethyl-4-(3'-isopropyl-4'-methoxybenzylhydroxy)anisol (7) (10 g, 31,80 mmol) in 150 mL Methylenchlorid bei 0 °C wurde Pyridiniumdichromat (23,93 g, 63,60 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 4 Stunden bei 0°C gerührt und anschließend durch Celite gefiltert. Das Filtrat wurde evaporiert und der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 95 : 5 Hexan/Ethylacetat) gereinigt und (2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)methanon (10) (6 g, 19,23 mmol, 60%) erhalten; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,20 (d, 6H), 2,27 (s, 6H), 3,30 (heptet, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,89 (s, 3H), 6,58 (s, 2H), 6,8 (d, 1H), 7,5 (d, 1H), 7,85 (s, 1H).

Herstellung von (10) unter Variation von n, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰

[0100] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel (10) hergestellt, wobei das 3,5-Dimethyl-4-(3'-isopropyl-4'-methoxybenzylhydroxy)anisol durch andere Verbindungen der Formel (7) ersetzt wird und dem oben in Beispiel 9 beschriebenen Verfahren gefolgt wird.

Referenzbeispiel 9

Herstellung von Verbindungen der Formel (11)

Herstellung von (11), worin R¹ für Methyl steht, R⁴, R⁶, R⁷ und R⁹ für Wasserstoff stehen, R³ und R⁵ für Methyl stehen und R⁸ für Isopropyl steht

[0101] Zu wasserfreiem Cerchlorid (1,185 g, 4,80 mmol) wurde trockenes Tetrahydrofuran (15 mL) hinzugefügt, während unter Argon gerührt wurde und das Rühren wurde für 2 Stunden bei Raumtemperatur fortgesetzt. Die erhaltene Suspension wurde anschließend auf -78°C abgekühlt und 3,43 mL Methyllithium (1,4 M in Diethylether) wurden unter Rühren hinzugefügt, woraufhin sich die Farbe der Suspension von Weiß nach Gelb änderte. Die Temperatur wurde für 30 Minuten aufrecht erhalten und anschließend wurde (2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)methanon (10) (1 g, 3,20 mmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) hinzugefügt und die Mischung wurde bei -78°C für 3 Stunden und bei 0°C für 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung behandelt, durch Celite gefiltert und mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄), evaporiert und der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie gereinigt (Kieselgel, 97 : 3 Hexan/Ethylacetat) und (2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-1-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)ethanol (12) (450 mg, 1,37 mmol, 43%) erhalten; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,20 (dd, 6H), 1,58 (s, 3H), 2,12 (s, 3H), 2,18 (s, 3H), 3,30 (heptet, 1H), 3,82 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 6,50 (s, 1H), 6,60 (s, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,06 (d, 1H).

Herstellung von (11) unter Variation von R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰

[0102] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel (11) hergestellt, wobei optional das Methyllithium durch andere Alkylolithium-Verbindungen ersetzt wird und optional das (2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)methanon durch andere Verbindungen der Formel (10) ersetzt wird und dem in Beispiel 10 oben beschriebenen Verfahren gefolgt wird.

Referenzbeispiel 10

Herstellung von Verbindungen der Formel (12)

Herstellung von (12), worin R¹ für Methyl steht, R⁴, R⁶, R⁷, und R⁹ für Wasserstoff stehen, R³ und R⁵ für Methyl stehen und R⁸ für Isopropyl steht

[0103] Eine Lösung von (2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-1-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)ethanol (400 mg, 1,218 mmol) in 4,4 mL 9%-iger (Vol./Vol.) AcOH in EtOH, die 10% Pd/C (40 mg) enthielt, wurde bei Raumtemperatur und 1 atm hydriert. Nachdem die Wasserstoffaufnahme vollständig war (12 Stunden), wurde der Katalysator abfiltriert und das Filtrat wurde mit 50 mL Ether verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung (3 × 10 mL), Wasser (30 mL) und gesättigter Kochsalzlösung (3 × 10 mL) gewaschen. Das Lösungsmittel wurde evaporiert und 300 mg (0,96 mmol, 79%) (2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-1-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)ethan als Öl erhalten. Dieses Material wurde ohne weitere Reinigung im nächsten Schritt verwendet; ¹H NMR (CDCl₃) δ 1,16 (dd, 6H), 1,63 (d, 3H), 2,12 (s, 6H), 3,27 (heptet, 1H), 3,81 (s, 6H), 4,54 (q, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,88 (d, 1H), 7,04 (s, 1H).

Herstellung von (12) unter Variation von R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰

[0104] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel (12) hergestellt, wobei das 1-(2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-1-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)ethanol durch andere Verbindungen der Formel (11) ersetzt wird und dem in Beispiel 1 oben beschriebenen Verfahren gefolgt wird.

Beispiel 2

Herstellung von Verbindungen der Formel I

Herstellung von I worin n gleich 1 ist, R¹ für Wasserstoff steht, R² für Methyl steht, R⁴, R⁶, R⁷, R⁹ und R¹⁰ für Wasserstoff stehen, R³ und R⁵ für Methyl stehen und R⁸ für Isopropyl steht

A. Zu 1-(2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-1-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)ethan (250 mg, 0,8 mmol) in 15 mL Methylenchlorid bei -78°C wurden 8 mL Bortribromid (1,0 M in Methylenchlorid) hinzugefügt. Die Reak-

tionsmischung wurde für 30 Minuten bei -78°C und für 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser ($2 \times 25\text{ mL}$) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), evaporiert und das Rohprodukt (300 mg) erhalten. Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 90 : 10 Hexan/Ethylacetat) lieferte 1-(4-Hydroxy-2,6-dimethylphenyl)-1-(4-hydroxy-3-isopropylphenyl)ethan (160 mg, 0,562 mmol, 70%); $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,20 (dd, 6H), 1,60 (d, 3H), 2,25 (s, 6H), 2,35 (s, 3H), 3,20 (heptet, 1H), 4,45 (q, 1H), 6,45 (s, 1H), 6,65 (m, 2H), 7,00 (d, 1H), 7,20 (d, 1H).

B. Bei -25°C wurde zu Cäsiumcarbonat (801,5 mg, 2,46 mmol) und 1-(4-Hydroxy-2,6-dimethylphenyl)-1-(4-hydroxy-3-isopropylphenyl)ethan (140 mg, 0,492 mmol) in 10 mL 37%-igem (Vol./Vol.) Tetrahydrofuran tert-Butylchloracetat (74,1 mg, 0,492 mmol) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei -25°C für 1 Stunde und bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt, in 30 mL 1 N HCl gegossen und mit Ethylacetat ($3 \times 50\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Teile wurden getrocknet (MgSO_4), evaporiert und 200 mg Rohprodukt erhalten, das durch eine Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 90 : 10, Hexan/Ethylacetat) gereinigt wurde und {3,5-Dimethyl-4-[1-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenyl)ethyl]phenoxy}essigsäure-t-butylester (80 mg) erhalten, der in der folgenden Reaktion verwendet wurde: $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,20 (dd, 6H), 1,46 (s, 9H), 1,67 (d, 3H), 2,19 (s, 3H), 2,24 (s, 2H), 3,15 (heptet, 1H), 4,25 (q, 2H), 4,60 (q, 1H), 6,40 (s, 1H), 6,58 (s, 2H), 6,91 (d, 1H), 7,11 (d, 1H).

C. Zu dem oben hergestellten Ester (70 mg, 0,176 mmol) in 1,4 mL Methanol wurden 0,90 mL 1 N NaOH hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde für 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt, mit 1 mL 2 N HCl angesäuert und mit Ethylacetat ($2 \times 15\text{ mL}$) extrahiert. Die vereinigten organischen Teile wurden getrocknet (MgSO_4), und evaporiert. Es wurden {3,5-Dimethyl-4-[1-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenyl)ethyl]phenoxy}essigsäure (50 mg, 0,146 mmol, 30%) erhalten; $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ 1,13 (dd, 6H), 1,60 (d, 3H), 2,04 (s, 3H), 2,20 (2, 3H), 3,20 (heptet, 1H), 4,16 (s, 2H), 4,71 (q, 1H), 6,6 (m, 3H), 6,70 (d, 1H), 6,97 (s, 1H).

Herstellung von I unter Variation von n, R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 und R^{10}

[0105] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel I hergestellt, wobei das 1-(2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-1-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)ethan durch andere Verbindungen der Formel (12) ersetzt wird und dem oben beschriebenen Verfahren in Beispiel 12, Schritte A, B und C gefolgt wird.

Beispiel 3

Herstellung von Verbindungen der Formel I

Herstellung von I, worin n gleich 1 ist R^1 und R^2 für $-\text{C}=\text{O}$ stehen, wenn R^1 und R^2 mit dem Kohlenstoff an den sie gebunden sind, zusammengefasst werden, R^4 , R^6 , R^7 , R^9 für Wasserstoff stehen, R^{10} für Methyl steht, R^3 und R^5 für Methyl stehen und R^8 für Isopropyl steht

[0106] Bei -78°C wurden zu (2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)methanon (10) (1 g, 3,20 mmol) in 60 mL Methylenchlorid 32 mL Bortribromid (1,0 M in Methylenchlorid) hinzugefügt. Die Reaktionsmischung wurde bei -78°C für 30 Minuten und anschließend bei Raumtemperatur für 12 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser ($2 \times 125\text{ mL}$) gewaschen, getrocknet (MgSO_4), evaporiert und das Rohprodukt erhalten (900 mg). Die Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel 90 : 10 Hexan/Ethylacetat) lieferte 3,5-Dimethyl-4-(4'-methoxy-3'-isopropylbenzoyl)phenol (13) (300 mg, 31%) und 3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzoyl)phenol (14) (450 mg, 49%).

Anwendung des in Beispiel 8 beschriebenen Verfahrens

1. Die Verbindung der Formel (13) wurde in [3,5-Dimethyl-4-(4'-methoxy-3'-isopropylbenzoyl)phenoxy]essigsäure (100 mg, 49%) umgewandelt; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1,18 (d, 6H), 2,05 (s, 6H), 3,20 (heptet, 1H), 3,90 (s, 2H), 4,46 (s, 2H), 6,70 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,43 (d, 1H), 7,81 (s, 1H).

2. Die Verbindung der Formel (14) wurde in eine Mischung aus zwei Verbindungen umgewandelt, die durch Chromatographie gereinigt wurden;

[3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzoyl)phenoxy]essigsäure (100 mg, 27%); $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1,2 (d, 6H), 2,07 (s, 6H), 3,36 (heptet, 1H), 4,46 (s, 2H), 6,67 (s, 2H), 6,75 (d, 1H), 7,40 (d, 1H), 7,73 (s, 1H); und

[2-Isopropyl-4-(4'-hydroxy-2',6'-dimethylbenzoyl)phenoxy]essigsäure; $^1\text{H NMR}$ (CD_3OD) δ 1,18 (d, 6H), 1,94 (s, 6H), 3,46 (heptet, 1H), 4,56 (s, 2H), 6,51 (s, 2H), 6,84 (d, 1H), 7,46 (d, 1H), 7,76 (s, 1H).

Herstellung von I unter Variation von n, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰

[0107] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel I hergestellt, wobei das (2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)methanon durch andere Verbindungen der Formel (10) ersetzt wird und dem oben in Beispiel 13 beschriebenen Verfahren gefolgt wird.

Beispiel 4

Herstellung von Verbindungen der Formel I

Herstellung von I, worin n gleich 1 ist, R¹ und R² für -C=O stehen, wenn R¹ und R² mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, zusammen genommen werden R⁴, R⁷ und R⁹ für Wasserstoff stehen, R⁶ für n-Butyl steht, R¹⁰ für Methyl steht, R³ und R⁵ für Methyl stehen und R⁸ für Isopropyl steht

[0108] Zu wasserfreiem Cerchlorid (3,16 g, 12,8 mmol) wurde unter Argon und Rühren trockenes Tetrahydrofuran (50 mL) hinzugefügt und für 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die erhaltene Suspension wurde anschließend auf -78°C abgekühlt und 6,4 mL n-Butyllithium (2,0 M in Pentan) wurden unter Rühren hinzugefügt, woraufhin sich die Farbe der Suspension von Weiß nach Gelb änderte. Die gleiche Temperatur wurde für 30 Minuten aufrechterhalten, anschließend (2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)methanon (10) (1 g, 3,20 mmol) in Tetrahydrofuran (5 mL) hinzugefügt und die Mischung wurde für 3 Stunden bei -78°C und für 2 Stunden bei 0°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit gesättigter NH₄Cl-Lösung behandelt, durch Celite filtriert und mit Methylacetat extrahiert. Die vereinigten Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄), evaporiert und der Rückstand wurde durch Flash-Säulenchromatographie (Kieselgel, 95 : 5 Hexan/Ethylacetat) gereinigt und (2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-(6-n-butyl-3-isopropyl-4-methoxyphenyl)methanon (15) (500 mg, 43%) erhalten; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,98 (t, 3H), 1,03 (d, 6H), 1,41 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 2,09 (s, 6H), 3,05 (t, 2H), 3,14 (heptet, 1H), 3,86 (d, 6H), 6,52 (d, 2H), 6,73 (s, 2H), 7,22 (s, 1H).

[0109] Unter Anwendung des in Beispiel 12 beschriebenen Verfahrens wurde die Verbindung (15) in (2,6-Dimethyl-4-hydroxyphenyl)-(6-n-butyl-3-isopropyl-4-hydroxyphenyl)methanon (200 mg, 54%) umgewandelt; ¹H NMR (CDCl₃) δ 0,93 (t, 3H), 1,08 (d, 6H), 1,39 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,06 (s, 6H), 2,98 (t, 2H), 3,07 (heptet, 1H), 6,50 (s, 2H), 6,65 (s, 2H), 7,24 (s, 1H).

[0110] Unter Anwendung des in Beispiel 8 beschriebenen Verfahrens wurde die oben hergestellte Dihydroxyverbindung in eine Mischung aus drei Verbindungen umgewandelt, die durch Chromatographie gereinigt wurden;

1. [3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropyl-6'-n-butylbenzoyl)phenoxy]essigsäure (25 mg, 14%); ¹H NMR (CD₃OD) δ 0,98 (t, 3H), 1,01 (d, 6H), 1,43 (m, 2H), 1,61 (m, 2H), 2,07 (s, 6H), 2,98 (t, 2H), 3,13 (heptet, 1H), 4,22 (s, 2H), 6,66 (s, 2H), 7,19 (s, 1H), 7,84 (s, 1H);
2. [2-Isopropyl-4-(4'-hydroxy-2',6'-dimethylbenzoyl)-6-n-butylphenoxy]essigsäure (20 mg, 11%); ¹H NMR (CD₃OD) δ 0,94 (t, 3H), 1,05 (d, 6H), 1,40 (m, 2H), 1,59 (m, 2H), 1,99 (s, 6H), 2,98 (t, 2H), 3,29 (heptet, 1H), 4,51 (s, 2H), 6,50 (s, 2H), 6,70 (s, 1H), 7,25 (s, 1H); und
3. [3,5-Dimethyl-4-(4'-oxyacet-3'-isopropyl-6'-n-butylbenzoyl)phenoxy]essigsäure (30 mg, 15%); ¹H NMR (CD₃OD) δ 0,97 (t, 6H), 1,02 (d, 6H), 1,46 (m, 2H), 1,62 (m, 2H), 1,96 (s, 6H), 3,04 (t, 2H), 3,32 (heptet, 1H), 4,51 (s, 4H), 6,68 (s, 2H), 6,78 (s, 1H), 7,24 (s, 1H).

Herstellung von I unter Variation von n, R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ und R¹⁰

[0111] In ähnlicher Weise werden andere Verbindungen der Formel I hergestellt, wobei das (2,6-Dimethyl-4-methoxyphenyl)-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)methanon durch andere Verbindungen der Formel (10) ersetzt wird und dem in Beispiel 14 oben beschriebenen Verfahren gefolgt wird.

Beispiel 5

[0112] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung einer repräsentativen pharmazeutischen Formulierung für die orale Verabreichung, die eine aktive Verbindung der Formel I enthält, zum Beispiel [3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)phenoxy]essigsäure.

Inhaltsstoffe	Menge pro Tablette [mg]
Aktive Verbindung	200
Lactose, sprühgetrocknet	148
Magnesiumstearat	2

[0113] Die oben genannten Inhaltsstoffe werden gemischt und in eine harte Gelatinekapsel eingebracht.

[0114] Andere Verbindungen der Formel I können als die aktive Verbindung bei der Herstellung der oral verabreichbaren Formulierungen dieses Beispiels verwendet werden.

Beispiel 6

[0115] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung einer repräsentativen pharmazeutischen Formulierung für die orale Verabreichung, die eine Verbindung der Formel I enthält, zum Beispiel [3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)phenoxy]essigsäure.

Inhaltsstoffe	Menge pro Tablette [mg]
Aktive Verbindung	400
Maisstärke	50
Lactose	145
Magnesiumstearat	5

[0116] Die oben aufgeführten Inhaltsstoffe werden innig vermischt und in eine einfach gekerbte Tablette gepreßt.

[0117] Andere Verbindungen der Formel I können als die aktive Verbindung bei der Herstellung der oral verabreichbaren Formulierungen dieses Beispiels verwendet werden.

Beispiel 7

[0118] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung einer repräsentativen pharmazeutischen Formulierung, die eine Verbindung der Formel I enthält, zum Beispiel [3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)phenoxy]essigsäure.

[0119] Es wird eine orale Suspension hergestellt, die die folgende Zusammensetzung aufweist.

Inhaltsstoffe	
Aktive Verbindung	1,0 g
Fumarsäure	0,5 g
Natriumchlorid	2,0 g
Methylparaben	0,1 g
Granulierter Zucker	25,5 g
Sorbitol (70 %-Lösung)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Aromastoffe	0,035 ml
Färbemittel	0,5 mg
Destilliertes Wasser	Gm auf 100 ml

[0120] Andere Verbindungen der Formel I können als die aktive Verbindung bei der Herstellung der oral verabreichbaren Formulierungen dieses Beispiels verwendet werden.

Beispiel 8

[0121] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung einer repräsentativen pharmazeutischen Formulierung.

ung für die orale Verabreichung, die eine aktive Verbindung der Formel I enthält, zum Beispiel [3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)phenoxy]essigsäure.

[0122] Eine auf einen pH-Wert von 4 gepufferte injizierbare Präparation wurde hergestellt, die die folgende Zusammensetzung aufweist:

Inhaltsstoffe	
Aktive Verbindung	0,2 g
Natriumacetat-Pufferlösung (0,4 M)	2,0 mL
HCL (1 N)	auf pH 4
Wasser (destilliert, steril)	Gm auf 20 mL

[0123] Andere Verbindungen der Formel I können als die aktive Verbindung bei der Herstellung der injizierbaren Formulierungen dieses Beispiels verwendet werden.

Beispiel 9

[0124] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung einer repräsentativen pharmazeutischen Formulierung für die topische Verabreichung, die eine Verbindung der Formel I enthält, zum Beispiel [3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)phenoxy]essigsäure.

Inhaltsstoffe	Gramm
Aktive Verbindung	0,2-10
Spam 60	2
Tween 60	2
Mineralöl	5
Petrolatum	10
Methylparaben	0,15
Propylparaben	0,05
BHA (butyliertes Hydroxyanisol)	0,01
Wasser	Gm auf 100

[0125] Alle oben aufgeführten Inhaltsstoffe, mit Ausnahme von Wasser, werden vereinigt und auf 60°C unter Rühren erhitzt. Anschließend wird eine ausreichende Menge Wasser bei 60°C unter kräftigem Rühren hinzugefügt, um die Inhaltsstoffe zu emulgieren und anschließend wird Wasser auf eine Gesamtmenge (Gm) von 100 g hinzugefügt.

[0126] Andere Verbindungen der Formel I können als die aktive Verbindung bei der Herstellung der topischen Formulierungen dieses Beispiels verwendet werden.

Beispiel 10

[0127] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung einer repräsentativen pharmazeutischen Formulierung, die eine Verbindung der Formel I enthält, zum Beispiel [3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)phenoxy]essigsäure.

[0128] Es wird ein Suppositorium von insgesamt 2,5 Gramm hergestellt, das die folgende Zusammensetzung aufweist:

Inhaltsstoffe	
Aktive Verbindung	500 mg
Witepsol H-15*	Rest

* Triglyceride von gesättigter pflanzlicher Fettsäure; ein Produkt von Riches-Nelson Inc., New York, N.Y.

[0129] Andere Verbindungen der Formel I können als die aktive Verbindung bei der Herstellung der supposi-

torischen Formulierungen dieses Beispiels verwendet werden.

Beispiel 11

Rezeptorbindungs-Assays von TR-Liganden

[0130] Um das Vermögen von synthetisierten TR-Liganden zu testen an einen Thyroidrezeptor (TR) zu binden, wird die Bindungsaffinität eines TR-Liganden für TR in einem Assay unter Verwendung von TRs, die in *E. Coli* exprimiert wurden und unter Verwendung von $^{125}\text{T}_3$ untersucht, wobei das Verfahren Anwendung findet, das beschrieben ist von Apriletti et al., Protein Expression and Purification, 6: 363–370 (1995) und von Apriletti et al., J. Biol. Chem. (1988), welches durch die Inbezugnahme in die vorliegende Beschreibung übernommen wird. Das TR-Bindungsexperiment wird unter Anwendung der rekombinanten TRs in Gegenwart der zu assayierenden Probe durchgeführt, 1 nM $^{125}\text{T}_3$ und 50 µg/mL Kernhistone in Puffer E (400 mM KCl, 200 mM Kaliumphosphat, pH-Wert 8,0, 0,5 mM EDTA, 1 mM MgCl_2 , 10% Glycerol, 1 mM DTT) in einem Volumen von 0,21 mL. Nach der Inkubierung bei 4°C über Nacht werden 0,2 mL der Inkubationsmischung auf eine Quick-Sep Sephadex G-25-Säule (2,7 × 0,9 cm, 1,7 mL Bettvolumen) geladen, equilibriert mit dem Puffer E. Der herausgeschnittene Peak des Protein-gebundenen $^{125}\text{T}_3$ wird mit 1 mL Puffer E eluiert, in einem Testgefäß gesammelt und gezählt. Das spezifische T_3 -Binden wird berechnet, indem das nicht spezifische Binden von dem Gesamtbinden subtrahiert wird. Die IC_{50} -Werte korrespondieren mit der Konzentration des Testliganden, der erforderlich ist, um 50% des $^{125}\text{T}_3$ von dem TR zu zeigen.

$\text{IC}_{50} \text{T}_3$ [nM]		$\text{IC}_{50} \text{GCI}$ [nM]	
TR β_1	TR α_1	TR β_1	TR α_1
2,8	1,5	2,5	20

T_3 ist (3,5,3'-Triiod-L-thyronin).

GCI ist [3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)phenoxy]essigsäure.

Beispiel 12

Zelltranskriptions-Assay von TR-Liganden

Zellkultur-Transfektionen und Luciferase-Assay

[0131] Es wurden gemäß dem Verfahren in Ribeiro R. C. et al., (1996) J. Biol. Chem. 271, 17147–17151 Zelltransaktivierungs-Assays durchgeführt. Kurz beschrieben: Man ließ HeLa-Zellen in 15 cm Platten wachsen, in DME H-21, 4,5 g/L Glucose mit 10% Neugeborenen-Rinderserum, 2 mM Glutamin, 50 Einheiten/mL Penicillin und 50 µg/mL Streptomycin.

[0132] Für die Transfektionen wurden die Zellen trypsinisiert, in Puffer resuspendiert (PBS, 0,1% Glucose) und mit dem Reporter gen und dem geeigneten Thyroidrezeptor (TR) Expressionsvektoren (CMV TR β_1 , CMV TR α_1) gemischt. Das Reporter gen bestand aus einem synthetischen TR-Response-Element (DR-4), das zwei Kopien einer direkten Wiederholung enthielt, beabstandet durch vier Nucleotide (AGGTCAcaggAGGTCA), geklont in der HindIII-Stelle des pUC19-Polylinkers unmittelbar stromaufwärts eines minimalen (–32/+45) Thymidinkinase-Promotors, verknüpft mit Luciferase kodierenden Sequenzen.

[0133] Zellen in 0,5 mL Puffer (8+/-2 Millionen Zellen) wurden unter Verwendung eines Bio-Rad-Genpulsers bei 0,35 kvolt und 960 Microfarad elektroporiert. Nach der Elektroporation wurden die Zellen in Wachstumsmedium (DME H-21 mit 10% Aktivkohle behandeltem, hormonbefreitem Neugeborenen-Rinderserum) gepoolt, in Platten mit 6 Vertiefungen gebracht und entweder mit Vehikel (Ethanol), Hormon (T_3) oder T_3 -Analogon (GC_1) behandelt. T_3 und GC_1 wurden in ansteigenden Konzentrationen verwendet, 10^{-10} M bis 10^{-7} M bzw. 10^{-11} M bis 10^{-5} M. Nach der Inkubierung für 24 Stunden bei 37°C wurden die Inkubationsmedien verworfen und die Zellen wurden mit 1 mL Calcium/Magnesium-freiem PBS, 1 mM EDTA, vorgewärmt auf 37°C, entfernt und in Eppendorf-Röhrchen von 1,5 mL überführt. Die Zellen wurden durch Zentrifugieren in einer Mikrozentrifuge für 1 Minute bei Raumtemperatur pelletiert. Die Überstände wurden abgesaugt und die Pellets durch Hinzufügen von 120 µL von Tris-Cl 0,25 M pH-Wert 7,6, 0,1 Triton lysiert. Nach Resuspendieren durch Vortexieren für 5 bis 10 Sekunden wurden die Lysate durch Zentrifugieren in einer Mikrozentrifuge für 5 Minuten bei Raumtemperatur pelletiert. 100 µL des Lysats aus jedem Eppendorf-Röhrchen wurde zu 300 µL von 25 mM Glycylglycin pH-Wert 7,8, 15 mM MgSO_4 , 4 mM EGTA, 15 mM Kaliumphosphat pH-Wert 7,8, 1 mM DTT, 2 mM ATP, und 0,2 mM Luciferin hinzugefügt. Der Lichtausstoß wurde für 10 Sekunden bei Raumtemperatur mit einem Lumimeter (Analytical Luminescence Laboratory, MONOLIGHT® 1500) gemessen.

[0134] Die Konzentration von T₃ oder GC₁, die für die halbe Maximalinduktion der Luciferaseaktivität (EC₅₀) erforderlich war, wurde unter Verwendung eines Kurvenanpassungsprogramms berechnet.

Ergebnisse der Tests

Experiment	EC ₅₀ T ₃ [nM]		EC ₅₀ GC ₃ [nM]	
	<u>TRβ1</u>	<u>TR α1</u>	<u>TRβ1</u>	<u>TR α1</u>
1	1,34	0,25	5,02	22,99
2	1,42	0,33	12,68	36,79
3	0,80	0,44	2,14	16,97

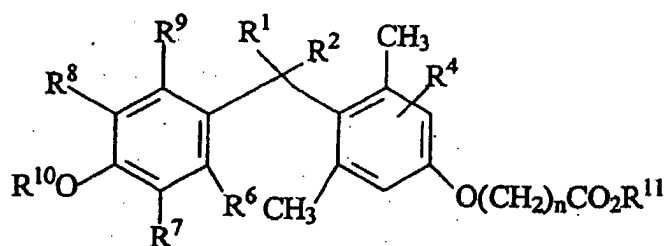
Anhang I

- [0135] Andrea, T. A., et al. J. Med. Chem. 22, 221–232 (1979).
 [0136] Andrews et al., U.S.-Patent Nr. 4,741,897, erteilt am 3. Mai 1989.
 [0137] Apriletti, J. W., Baxter, J. D., Lau, K. H. & West, B. L., Protein Expression and Purification 6, 363–370 (1995).
 [0138] Apriletti, J. W., Baxter, J. D. & Lavin, T. N., J. Biol. Chem. 263, 9409–9417 (1988).
 [0139] Au-Fliegner, M., Helmen, E. Casanova, J., Raaka, B. M. & Samuels, H. H., Mol. Cell. Biol. 13, 5725–5737 (1993).
 [0140] Baniahmad, A. et al., Mol. Cell. Biol. 15, 76–86 (1995).
 [0141] Barettono, D., Vivanco Ruiz, M. M. & Stunnenberg, H. G., Embo. J. 13, 3039–3049 (1994).
 [0142] Beck-Peccoz, P. et al., J. Clin. Endocrinol. Metab. 78, 990–993 (1994).
 [0143] Bhat, M. K., McPhie, P. & Cheng, S. Y., Biochem. Biophys. Res. Commun. 210, 464–471 (1995).
 [0144] Blake, C. C. & Oatley, S. J., Nature 268, 115–120 (1977).
 [0145] Blake, C. C., Geisow, M. J. Oatley, S. J. Rerat, B. & Rerat C., J. Mol. Biol. 121, 339–356 (1978).
 [0146] Bourguet, W., Ruff M., Chambon, P., Gronemeyer, H. & Moras, D., Nature 375, 377–382 (1995).
 [0147] Brent, G. A., N. Engl. J. Med. 331, 847–853 (1994).
 [0148] Brunger, A. T., Kuriyan, J. & Karplus, M., Science 235, 458–460 (1987). Casanova, J. et al., Mol. Cell. Biol. 14, 5756–5765 (1994).
 [0149] Cavailles, V. et al., Embo. J. 14, 3741–3751 (1995).
 [0150] Chin et al., U.S.-Patent Nr. 5,284,999, erteilt am 8. Februar 1994.
 [0151] Collaborative Computational Project, N. 4., Acta Crystallogr. D50, 760–763 (1994).
 [0152] Collingwood, T. N., Adams, M., Tone, Y. & Chatterjee, V. K., Mol. Endocrinol. 8, 1262–1277 (1994).
 [0153] Cowtan, K., Joint CCP4 and ESF-EACBM, Newsletter on Protein Crystallography 31, 34–38 (1994).
 [0154] Damm, K. & Evans, R. M., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 90, 10668–10672 (1993). Danielian, P. S., White, R., Lees, L. A. & Parker, M. G., Embo. J. 11, 1025–1033 (1992).
 [0155] Davies et al., U.S.-Patent Nr. 5,322,933, erteilt am 21. Juni 1994.
 [0156] DeGroot et al., U.S.-Patent Nr. 5,438,126, erteilt am 1. August 1995.
 [0157] Dietrich, S. W., Bolger, M. B., Kollman, P. A. & Jorgensen, E. C., J. Med. Chem. 20, 863–880 (1977).
 [0158] Durand, B. et al., Embo. J. 13, 5370–5382 (1994).
 [0159] Ellis et al., U.S.-Patent Nr. 4,766,121, erteilt am 23. August 1988.
 [0160] Ellis et al., U.S.-Patent Nr. 4,910,305, erteilt am 20. März 1990.
 [0161] Emmett et al., U.S.-Patent Nr. 5,061,798, erteilt am 29. Oktober 1991.
 [0162] Evans, R. M., Science 240, 889–895 (1988).
 [0163] Evans et al., U.S.-Patent Nr. 5,171,671, erteilt am 15. Dezember 1992.
 [0164] Evans et al., U.S.-Patent Nr. 5,312,732, erteilt am 17. Mai 1994.
 [0165] Fawell, S. E., Lees, J. A., White, R. & Parker, M. G., Cell 60, 953–962 (1990).
 [0166] Forman, B. M. & Samuels, H. H., Mol. Endocrinol. 4, 1293–1301 (1990).
 [0167] Gewirth, D. T. & Sigler, P. B., Nature Structural Biology 2, 386–394 (1995).
 [0168] Glass, C. K., Endocr. Rev. 15, 391–407 (1994).
 [0169] Hayashi, Y. Sunthronthepvarakul, T. & Refetoff, S., J. Clin. Invest. 94, 607–615 (1994).
 [0170] Jones, T. A., Zou, J. Y., Crowan, S. W. & Kjeldgaard, Acta Crystallogr. A 47, 110–119 (1991).
 [0171] Jorgensen, E. C., J. Med. Chem. 17, 434–439 (1974).
 [0172] Kabsch, W., J. Appl. Crystallogr. 26, 795–800 (1993).
 [0173] Kabsch, W. & Sander, C. Biopolymers 22, 2577–2637 (1983).

- [0174] Kollman, P. A., JACS 95 : 26, 8518–8525 (1973).
 [0175] Laskowski, R. A., Macarthur, M. W., Moss, D. S. & Thronton, J. M., J. Appl. Crystallogr. 26, 283–291 (1993).
 [0176] Latham, K. R., Apriletti, J. W., Eberhardt, N. L. & Baxter, J. D., J. Biol. Chem. 256, 12088–12093 (1981).
 [0177] Laudet, V., Hanni, C., Coll. J., Catzeflis, F. & Stehelin, D., Embo. J. 11, 1003–1013 (1992).
 [0178] LeDouarin, B. et al., Embo. J. 14, 2020–2033 (1995).
 [0179] Lee, J. W., Ryan, F., Swaffield, J. C., Johnson, S. A. & Moore, D. D., Nature 374, 91–94 (1995).
 [0180] Lee, J. W., Choi, H. S., Gyuris, J., Brent, R. & Moore, D. D., Molec. Endocrinol. 9, 243–254 (1995).
 [0181] Leeson, P. D., Emmett, J. C., Shah, V. P. Showell, G. A., Novelli, R., Prain, H. D., Benson, M. G. Ellis, D., Pearce, N. J. & Underwood, A. H., J. Med. Chem. 32, 320–336 (1989).
 [0182] Leeson, P. D., Ellis, D., Emmett, J. D., Shah, V. P. Showell, G. A. & Underwood, A. H., J. Leng, X. et al., Mol. Cell. Biol. 15, 255–263 (1995).
 [0183] Leng, X., Tsai, S. Y., O'Malley, B. W. & Tsai, M. J., J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 46, 643–661 (1993).
 [0184] Lin, K. H., Parkinson, C., McPhie, P. & Cheng, S. Y., Mol. Endocrinol. 5, 485–492 (1991).
 [0185] Luisi, B. F. et al., Nature 352, 497–505 (1991).
 [0186] McGrath, M. E. et al., J. Mol. Biol. 237, 236–239 (1994).
 [0187] Meier, C. A. et al., Mol. Endocrinol. 6, 248–258 (1992).
 [0188] Miura et al., U.S.-Patent Nr. 5,116,828, erteilt am 26. Mai 1992.
 [0189] Monaco, H. L., Rizzi, M. & Coda, A. Science 268, 1039–1041 (1995).
 [0190] Nicholls, A., Sharp, K. A. & Honig, B., Proteins 11, 281–296 (1991).
 [0191] O'Donnell, A. L., Rosen, E. D., Darling, D. S. & Koenig, R., J. Mol. Endocrinol. 5, 94–99 (1991).
 [0192] Ozato, U.S.-Patent Nr. 5,403,925, erteilt am 4. April 1995.
 [0193] Rastinejad, R., Perlmann, T., Evans, R. M. & Sigler, P. B., Nature 375, 203–211 (1995).
 [0194] Refetoff, S., Weiss, R. E. & Usala, S. J., Endocr. Rev. 14, 348–399 (1993).
 [0195] Ribeiro, R. C. J., Kushner, P. J. & Baxter, J. D., Annu. Rev. Med. 46, 443–453 (1995).
 [0196] Ribeiro, R. C. J. et al., Ann. N.Y. Acad. Sci. 758, 366–389 (1995).
 [0197] Ribeiro, R. C. J., Kushner, P. J., Apriletti, J. W., West, B. L. & Baxter, J. D., Mol. Endocrinol. 6, 1142–1152 (1992).
 [0198] Saatcioglu, F., Bartunek, P., Deng, T., Zenke, M. & Karin, M., Mol. Cell. Biol. 13, 3675–3685 (1993).
 [0199] Schwabe, J. W., Chapman, L., Finch, J. T. & Rhodes, D., Cell 75, 567–578 (1993).
 [0200] Selmi, S. & Samuels, H. H., J. Biol. Chem. 266, 11589–11593 (1991).
 [0201] Swaffield, J. C., Melcher, K. & Johnston, S. A., Nature 374, 88–91 (1995).
 [0202] Toney, J. H. et al., Biochemistry 32, 2–6 (1993).
 [0203] Tsai, M. J. & O'Malley, B. W., Annu. Rev. Biochem. 63, 451–486 (1994).
 [0204] Tripp, S. L. et al., J. Med. Chem. 16, 60–64.
 [0205] Witte, E. C. et al., Kanadische Patentanmeldung Nr. 2,169,187.
 [0206] Zenke, M., Munoz, A., Sap, J., Vennstrom, B. & Beug, H., Cell 61, 1035–1049 (1990).

Patentansprüche

1. Eine Verbindung der Formel:



worin:

n gleich 1, 2 oder 3 ist;

R¹ und R² unabhängig voneinander Wasserstoff oder (C₁-C₆) Alkyl darstellen; oder

R¹ und R² CHO, -C=O oder C=S darstellen, wenn sie mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, zusammengefasst werden;

R⁴ Wasserstoff, (C₁-C₆) Alkyl oder gesättigtes monocyclisches (C₃-C₈) Cycloalkyl darstellt;

R⁶ und R⁹ Wasserstoff oder (C₁-C₆) Alkyl darstellen;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, (C₁-C₆) Alkyl, Phenyl, Benzyl oder Heteroaryl darstellen, mit der Maßgabe, dass R⁷ und R⁸ nicht beide Wasserstoff sind;

R¹⁰ Wasserstoff, (C₁-C₆) Alkyl, gesättigtes monocyclisches (C₃-C₈) Cycloalkyl oder Acyl darstellt; und

R¹¹ Wasserstoff, (C₁-C₆) Alkyl oder gesättigtes monocyclisches (C₃-C₈) Cycloalkyl ist; oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

2. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, worin das Benzyl mono-, di- oder tri-substituiert ist unabhängig voneinander mit OH, COOH, (C₁-C₆) Alkyl, (C₁-C₆) Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Trifluormethyl oder Cyano.

3. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, worin das Phenyl mono-, di- oder trisubstituiert ist unabhängig voneinander mit OH, COOH, (C₁-C₆) Alkyl, (C₁-C₆) Alkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Trifluormethyl oder Cyano.

4. Die Verbindung gemäß Anspruch 1, worin R⁴, R⁶, R⁷ und R⁹ alle Wasserstoff darstellen.

5. Die Verbindung gemäß Anspruch 1 oder 4, worin R¹⁰ und R¹¹ Wasserstoff darstellen und n = 1 ist.

6. Die Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche, worin R⁸ (C₁-C₆) Alkyl darstellt.

7. Die Verbindung gemäß Anspruch 6, worin R⁸ Isopropyl ist.

8. Die Verbindung gemäß Anspruch 7, worin R¹ und R² beide Wasserstoff darstellen, d. h. [3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)-phenoxy]essigsäure.

9. Die Verbindung gemäß Anspruch 7, worin R¹ Wasserstoff ist und R² Methyl ist, d. h. {3,5-Dimethyl-4-[1-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenyl)ethyl]phenoxy}essigsäure.

10. Die Verbindung gemäß Anspruch 7, worin R¹ und R², wenn sie mit dem Kohlenstoff, an den sie gebunden sind, zusammengekommen werden, -C=O darstellen, d. h. [3,5-Dimethyl-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylbenzyl)-phenoxy]essigsäure.

11. Eine Verbindung gemäß einem der vorhergehenden Ansprüche zur Verwendung in einem medizinischen Behandlungsverfahren.

12. Eine pharmazeutische Zubereitung, umfassend eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1–10 zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch verträglichen Trägerstoffen.

13. Die Verwendung einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1–10 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Verwendung in einem Verfahren zur Behandlung eines Säugers, der einen Erkrankungszustand aufweist, der durch eine Behandlung mit einem Schilddrüsenhormon-Agonisten gemildert wird.

14. Die Verwendung gemäß Anspruch 11, worin der Erkrankungszustand Hypercholesterolämie, Arteriosklerose, Fettsucht, Herz-Rhythmus-Störungen, Hypothyroidismus, Osteoporose oder Depression darstellt.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen