

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

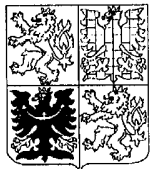
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

2000 -2286

(13) Druh dokumentu: **A3**

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **18.12.1998**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **19.12.1997 27.07.1998
22.10.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1997/068271 1998/9816279
1998/105238**

(33) Země priority: **US GB US**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15.11.2000**
(Věstník č. 11/2000)

(86) PCT číslo: **PCT/US98/27139**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/32465**

(51) Int. Cl. ⁷:

**C 07 D 417/12
C 07 D 277/34
C 07 D 263/44
A 61 K 31/427
A 61 K 31/421
A 61 P 3/10
A 61 P 3/04**

(71) Přihlašovatel:

MERCK & CO. INC., Rahway, NJ, US;

(72) Původce:

**Sahoo Soumya P., Rahway, NJ, US;
Tolman Richard L., Rahway, NJ, US;
Han Wei, Rahway, NJ, US;
Bergmann Jeffrey, Rahway, NJ, US;
Santini Conrad, Rahway, NJ, US;
Lombardo Vicki R., Rahway, NJ, US;
Desai Ranjit, Rahway, NJ, US;
Boueres Julia K., Rahway, NJ, US;
Gratale Dominick F., Rahway, NJ, US;**

(74) Zástupce:

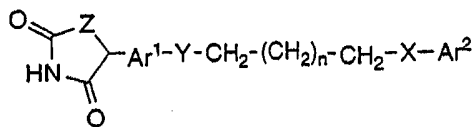
Korejzová Zdeňka JUDr., Spálená 29, Praha 1, 11000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Arylthiazolidindionové deriváty

(57) Anotace:

Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I, v němž jednotlivé symboly mají specifický význam, jsou účinnými agonisty receptoru PPAR a je tedy možno je využít ve formě farmaceutického prostředku, který rovněž tvoří součást řešení, pro léčení, zmírnění nebo prevenci cukrovky, hyperglykemie, hyperlipidemie včetně hypercholesterolemie a hypertriglyceridemie, aterosklerosy, obezity, restenózy cév a obdobných onemocnění, poruch a stavů, při jejichž vzniku se účastní PPAR.



(I)

Arylthiazolidindionové deriváty

Oblast techniky

Arylthiazolidindionových derivátů a jejich farmaceuticky přijatelných solí. Tyto látky jsou účinné zejména jako agonistické látky PPAR. Součástí podstaty vynálezu tvoří také způsob výroby těchto látek a farmaceutický prostředek s jejich obsahem.

Dosavadní stav techniky

Cukrovka je onemocnění, které je vyvoláno celou řadou příčin a projevuje se zejména zvýšenou koncentrací glukózy v krevní plazmě, hyperglykemií. V případě, že tento stav není léčen, dochází k rozvoji onemocnění a ke zvýšené a předčasné úmrtnosti nemocných vzhledem ke zvýšenému riziku poškození malých i větších cév, takže vzniká nefropatie, neuropatie, hypertenze, retinopatie, mrtvice a srdeční onemocnění. Z tohoto důvodu je řízení koncentrace glukózy v krevním oběhu kritické při léčení cukrovky.

Existují dva uznávané typy cukrovky. Při cukrovce typu I, čili cukrovce, závislé na insulinu, IDDM produkuje nemocný malé množství insulinu nebo neprodukuje insulin vůbec. Při cukrovce typu II, která není na insulinu závislá, NIDDM, mají nemocní často koncentraci insulinu v krvi, která odpovídá zdravým jedincům a v některých případech je i vyšší. U těchto nemocných však vznikla odolnost tkání, obvykle citlivých na insulin proti jeho působení, takže je postižen zejména metabolismus glukózy a lipidů ve svalech, játrech a tukové tkáni a normální koncentrace insulinu v plazmě jsou nedostatečné pro překonání odolnosti tkání.

Odolnost proti insulinu není primárně vyvolána snížením počtu receptorů pro insulin, jde o defekt vazby na postinsulinový receptor, který dosud není uspokojivě vysvětlen. Vzniklá odolnost proti insulinu má za následek nedostatečnou aktivaci glukózy po jejím příjmu, nedostatečnou oxidaci a ukládání ve svalech a také nedostatečné potlačení lipolýzy v tukové tkáni a produkce a sekrece glukózy v jaterní tkáni.

Běžné způsoby léčení NIDDM se v posledních letech příliš nemění a mají svá omezení. Tělesná cvičení a snížení příjmu potravy dramaticky zlepšuje tento typ cukrovky, avšak nemocní obvykle nejsou ochotni změnit svůj způsob života. Tento typ cukrovky vzniká obvykle u lidí se sedavým zaměstnáním a se zvýšenou tělesnou hmotností, zejména v případě příjmu potravy s vysokým obsahem tuku. Zvýšení koncentrace insulinu v plazmě, podáním derivátů sulfonylmočoviny, jako jsou tolbutamid nebo glipizid, které stimulují beta-buňky slinivky břišní k sekreci většího množství insulinu nebo injekční podání insulinu může zajistit dostatečnou koncentraci této látky pro stimulaci odolných tkání. Při tomto způsobu léčení však může docházet k nebezpečnému poklesu koncentrace glukózy v krevní plazmě a obvykle se také dále zvyšuje odolnost proti insulinu, takže i jeho zvýšené koncentrace jsou nedostatečné. Biguanidové deriváty zvyšují citlivost tkání na insulin a mohou mít příznivý účinek. Tyto látky, zejména phenformin a metformin mohou vyvolat acidózu v důsledku přítomnosti kyseliny mléčné a také nucení na zvracení a průjemy.

Glitazony, jako 5-benzylthiazolidin-2,4-diony jsou novější skupinou látek s poněkud odlišným způsobem zlepšení příznaků NIDDM. Tyto látky podstatně zvyšují citlivost svalů, jater a tukové tkáně na insulin na živočišném modelu pro toto onemocnění a mohou úplně upravit zvýšenou koncentraci glukózy, triglyceridů a

neesterifikovaných mastných kyselin, aniž by při tom docházelo k nebezpečí vzniku hypoglykemie.

Hyperlipidemie je stav, který je charakterizován abnormálním zvýšením koncentrace lipidů v krevním séru. Jde zejména o cholesterol, triglyceridy a fosfolipidy. Tyto lipidy nejsou v krevní plazmě v roztoku, avšak jsou vázány na bílkoviny a transportovány jako makromolekulární komplexy, označované jako lipoproteiny. Tyto jevy byly popsány v publikaci Merck Manual, 16. vydání 1992, např. strany 1039-1040, a také v publikaci „Structure and Metabolism of Plasma Lipoproteins“ v Metabolic Basis of Inherited Disease, 6. vydání 1989, strany 1129-1138.

Jednou z forem hyperlipidemie je hypercholesterolemie, která je charakterizována zvýšenou koncentrací LDL cholesterolu. Na počátku léčení tohoto stavu se často upravuje strava tak, aby byl nízký příjem tuků i cholesterolu a současně se doporučuje tělesné cvičení. V případech, že tato opatření nejsou dostatečná, podávají se léky. LDL se běžně uvádí jako „škodlivý“ cholesterol, kdežto HDL má příznivý účinek. Přestože je žádoucí snížit zvýšenou koncentraci LDL cholesterolu, je současně žádoucí zvýšit koncentraci HDL cholesterolu. Bylo prokázáno, že zvýšená koncentrace HDL je spojena s nižším rizikem onemocnění koronárních cév, jak bylo popsáno v publikacích Gordon a další, Am. J. Med., 62, 707-714, 1977, Stampfer a další, N. England J. Med., 325, 373-381, 1991, a Kannel a další, Ann. Internal Med., 90, 85-91, 1979. Příkladem látky, zvyšující HDL je kyselina nikotinová, avšak množství této kyseliny, jehož je k tomuto účelu zapotřebí, je spojeno s nežádoucími účinky, např. se vznikem prchavých vyrážek.

Látky, zvyšující proliferaci peroxisomu jsou látky s různou strukturou, které při podání hlodavcům vyvolávají dramatický vzestup

počtu peroxisomů v játrech i v ledvinách i jejich zvětšení a současně je také zvýšena kapacita peroxisomů metabolizovat mastné kyseliny přes zvýšenou expresi enzymů beta-oxidačního cyklu. Sloučeniny z této skupiny jsou např. fibráty, které také snižují koncentraci tuků v krevním séru, herbicidy a některé ftaláty. Proliferaci peroxisomů je také možno vyvolat dietními a fyziologickými faktory, např. stravou, bohatou na tuky a pobytem v chladném prostředí.

Až dosud byly prokázány tři podtypy receptorů, které jsou aktivovány látkami, podporujícími proliferaci peroxisomů. Tyto receptory jsou označovány PPAR. Jde o receptor alfa, PPARalfa, receptor gamma, PPARgamma a receptor delta, PPARdelta. Identifikace receptoru PPARalfa, který náleží do receptoru pro hormony jádra, aktivovaného látkami, podporujícími proliferaci peroxisomů, usnadnila analýzu mechanismu látek, podporujících tuto proliferaci. Receptor PPARalfa je aktivován řadou mastných kyselin se středně dlouhým a dlouhým řetězcem a účastní se stimulace beta-oxidace mastných kyselin. Tento receptor se také účastní aktivity fibrátů a mastných kyselin u hlodavců i u člověka. Deriváty těchto látek, jako clofibrát, fenofibrát, bezafibrát, ciprofibrát, beclofibrát a etofibrát a také gemfibrozil vyvolávají podstatné snížení koncentrace triglyceridů v plazmě a mírné snížení LDL cholesterolu a užívají se zvláště pro léčení hypertriglyceridemie.

Podtyp PPARgamma se účastní aktivace diferenciací tukových buněk a neúčastní se stimulace proliferace peroxisomů v játrech. Existují dvě isoformy tohoto receptoru, PPARgamma1 a PPARgamma2, tyto formy se liší pouze tím, že forma PPARgamma2 obsahuje navíc 28 zbytků aminokyselin na aminotermiálním zakončení. Sekvence DNA pro tyto isotypy byly popsány v publikaci Elbrecht a další, BBRC 224: 431-437, 1996. U myší dochází k expresi PPARgamma2 specificky v tukových buňkách. V publikaci Tontonoz a

další, Cell 79, 1147-1156, 1994 se popisuje fyziologická úloha PPARgamma2 při vyvolání diferenciacie adipocytů. PPARgamma2 řídí expresi genů přes interakci s jinými bílkovinami a vazbou na prvky, ovlivňované hormony, např. v blízkosti 5'-oblasti příslušných genů. Jako příklad genu, který reaguje na PPARgamma2 je gen adipocytu P2, specifický pro určité tkáně. Přestože látky, aktivující proliferaci peroxisomů včetně fibrátů a mastných kyselin aktivují také účinnost transkripce PPAR, pouze deriváty prostaglandinu J₂ byly až dosud identifikovány jako přírodní ligandy pro podtyp PPARgamma, tyto deriváty také mohou vázat s vysokou afinitou thiazolidindionové antidiabetické látky.

Lidský receptor jádra pro gen PPARdelta (hPPARdelta) byl klonován z banky cDNA buněk lidského osteosarkomu a jeho sekvence byla úplně popsána v publikaci A. Schmidt a další, Molecular Endocrinologie, 6, 1634-1641, 1992. Je nutno uvést, že PPARdelta se v literatuře často uvádí také jako PPARbeta nebo jako NUCD1, přičemž každý z těchto názvů označuje týž receptor. V publikaci Schmidta a dalších je receptor uváděn jako NUC1.

V mezinárodní patentové přihlášce WO 96/01430 se popisuje podtyp lidského PPAR, hNUC1B. Sekvence aminokyselin této látky je odlišná od lidského PPARdelta, uváděného jako hNUC1, liší se jediným zbytkem aminokyseliny, a to alaminem v poloze 292. V závislosti na pokusech in vivo se autoři domnívají, že bílkovina hNUC1B potlačuje účinnost hPPARa a účinnost receptorů pro hormon štítné žlázy.

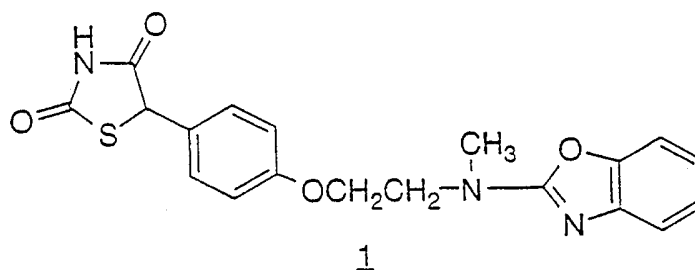
V mezinárodní patentové přihlášce WO 97/28149 se uvádí, že skupina agonistů PPARdelta, může zvýšit koncentraci HDL v plazmě. Podle patentových přihlášek WO 97/27857, 97/28115, 97/28137 a 97/27847 mohou některé skupiny látek být použity jako antidiabetické

látky, látky, podporující snížení hmotnosti, antisklerotické látky a antihyperlipidemické látky, přičemž všechny tyto látky mohou působit přes aktivaci PPAR.

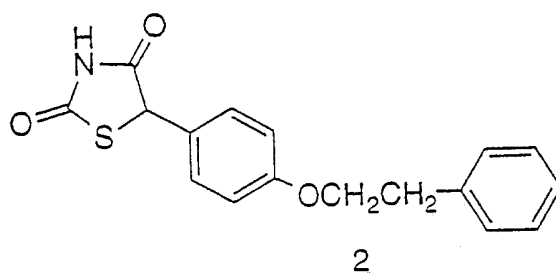
Bylo uváděno, že glitazony vyvolávají svůj účinek přes vazbu na aktivovaný receptor PPAR a přes řízení určitých prvků transkripce pro některé svrchu uvedené látky. Bylo také prokázáno, že se glitazony váží výlučně na podtyp PPARgamma podle publikace Hulin a další, *Current Pharm. Design*, 1996, 2, 85-102.

Všechny glitazony, které prošly zkouškami až do stadia klinických pokusů na člověku a vůbec téměř všechny glitazony, popsané v literatuře, mají arylovou skupinu v poloze 5 thiazolidindionu vázanou přes jeden atom uhlíku. Přestože bylo připraveno také několik sloučenin, v nichž bylo 4-(oxy)fenylová skupina vázána přímo v poloze 5 thiazolidindionu, tyto látky neměly hypoglykemickou účinnost.

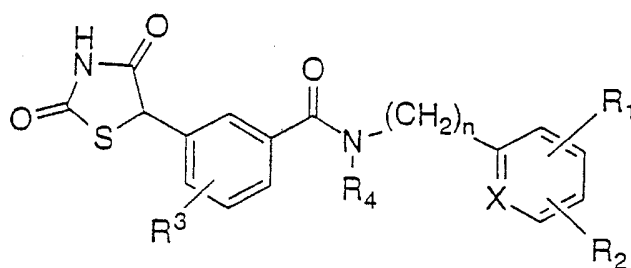
Bylo tedy prokázáno, že 5-(2-(2-benzoxazolylmethyl-amino)ethoxy)fenyl-2,4-thiazolidindion vzorce 1 nemá žádnou antihyperglykemickou účinnost u myši ob/ob, pak bylo prokázáno, že v případě této látky je zapotřebí poměrně vysoké aktivace PPARgamma podle publikace Cantello a další, *J. Med. Chem.*, 1994, 37, 3977-3985 a Wilson a další, *J. Med. Chem.*, 1996, 39, 665-668.



Další sloučenina, 5-/4-(fenylethoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindion vzorce 2 neměl žádný antihyperglykemický účinek na myším modelu cukrovky, i když snižoval účinnost reduktázy aldózy. Podle Sohda a další, Chem. Pharm. Bull, 1982, 30, 3580-3600, a Sohda a další Chem. Pharm. Bull. 1982, 30, 3601-3616. Jako příklad dalších inhibitorů reduktázy aldózy ze skupiny fenylthiazolidindionu je možno uvést 5-/4-(4-chlorfenoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindion, 5-/4-(4-chlorbenzyloxy)fenyl/-2,4-thiazolidindion, 5-/4-(2-pyridylethoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindion, 5-/4-(6-methyl-2-pyridylethoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindion a 5-/4-(2-thienylethoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindion podle Sohda a další, Chem. Pharm. Bull., 1982, 30, 3601-3616.



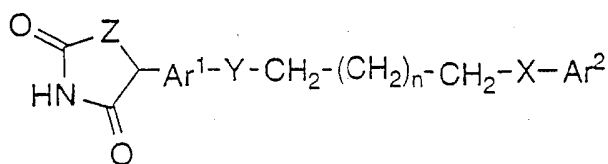
V mezinárodní přihlášce WO 97/22600 se popisují antihyperglykemické 5-/3-(karboxamido)fenyl/-2,4-thiazolidindiony obecného vzorce



Nyní bylo zcela neočekávaně zjištěno, že některé substituované 5-aryl-2,4-thiazolidindiony jsou velmi účinnými agonisty PPAR, zvláště podtypů alfa, delta a/nebo gamma, přičemž zejména pro podtyp gamma je možno nalézt agonisty s dvojitým účinkem na receptory alfa i gamma. Tyto látky je možno použít pro léčení a prevenci cukrovky, hyperglykemie, hyperlipidemie včetně hypercholesterolemie a hypertriglyceridemie, aterosklerózy, obezity, restenózy po operacích na cévách a dalších onemocnění, zprostředkovaných přes receptory PPARalfa, delta a/nebo gamma.

Podstata vynálezu

Podstatu vynálezu tvoří arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I



I

kde

Ar¹ znamená 1. arylenovou skupinu nebo

2. heteroarylenovou skupinu,

přičemž tyto skupiny jsou popř. substituovány 1 až 4 skupinami ze skupiny substituentů R^a,

Ar² znamená 1. ortho-substituovaný aryl nebo

2. ortho-substituovaný heteroaryl,

přičemž substituenty v poloze ortho se volí ze skupiny R a arylové a heteroarylové skupiny jsou popř. dále substituovány 1 až 4 skupinami, nezávisle volenými ze skupiny substituentů R^a,

X a Y nezávisle znamenají O, S, N-R^b, nebo CH₂,

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

n znamená celé číslo 0 až 3,

R znamená 1. alkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popř. substituovaný 1 až 4 skupinami ze skupiny atom halogenu a cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku,

2. alkenyl o 3 až 10 atomech uhlíku nebo

3. cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

R^a znamená 1. alkanoyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

2. alkyl o 1 až 15 atomech uhlíku,

3. alkenyl o 2 až 15 atomech uhlíku,

4. alkynyl o 2 až 15 atomech uhlíku,

5. atom halogenu,

6. OR^b,

7. aryl, nebo

8. heteroaryl,

příčemž alkylové, alkenylové, alkynylové a alkanoylové skupiny jsou popř. substituovány 1 až 5 skupinami R^c a arylové a heteroarylové skupiny jsou popř. substituovány 1 až 5 skupinami R^d,

R^b znamená 1. atom vodíku,

2. alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3. alkenyl o 2 až 10 atomech uhlíku,

4. alkynyl o 2 až 10 atomech uhlíku,

5. aryl,

6. heteroaryl,

7. arylalkyl o 1 až 15 atomech uhlíku v alkylové části,

8. heteroaryl o 1 až 15 atomech uhlíku v alkylové části,

9. alkanoyl o 1 až 15 atomech uhlíku,

10. cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

příčemž alkylové, alkenylové, alkynylové zbytky jsou popř.

substituovány 1 až 4 substituenty R^c a cykloalkylové, arylové a

heteroarylové zbytky jsou popř. substituovány 1 až 4 substituenty,
nezávisle volenými ze skupiny R^d ,

R^c znamená 1. atom halogenu,

2. aryl,
3. heteroaryl,
4. kyanoskupinu,
5. nitroskupinu,
6. OR^f ,
7. $S(O)_mR^f$, kde $m = 0, 1$ nebo 2 , za předpokladu, že v
případě, že m znamená 1 nebo 2 , má R^f význam, odlišný od H ,
8. NR^fR^f ,
9. NR^fCOR^f ,
10. $NR^fCO_2R^f$,
11. $NR^fCON(R^f)_2$,
12. $NR^fSO_2R^f$, za předpokladu, že R^f neznámá H ,
13. COR^f ,
14. CO_2R^f ,
15. $CON(R^f)_2$,
16. $SO_2N(R^f)_2$,
17. $OCN(R^f)_2$, nebo
18. cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

příčemž cykloalkyl, aryl a heteroaryl jsou popř. substituovány 1 až 3
atomy halogenu nebo alkylovými skupinami o 1 až 6 atomech uhlíku,
 R^d znamená 1. skupinu R^c ,

2. alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,
3. alkenyl o 2 až 10 atomech uhlíku,
4. alkynyl o 2 až 10 atomech uhlíku,
5. arylalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku v alkylové části,
6. heteroarylalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku v alkylové
části,

příčemž alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl a heteroaryl jsou popř.
substituovány skupinou, nezávisle volenou z R^e ,

R^e znamená 1. atom halogenu,

2. aminoskupinu,
3. karboxylovou skupinu,
4. alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
5. alkoxyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,
6. hydroxyskupinu,
7. aryl,
8. arylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
9. aryloxyskupinu,

R^f znamená 1. atom vodíku,

2. alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,
3. alkenyl o 2 až 10 atomech uhlíku,
4. alkinyl o 2 až 10 atomech uhlíku,
5. aryl,
6. heteroaryl,
7. arylalkyl o 1 až 15 atomech uhlíku v alkylové části.
8. heteroarylalkyl o 1 až 15 atomech uhlíku v alkylové části
9. alkanoyl o 1 až 15 atomech uhlíku,
10. cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

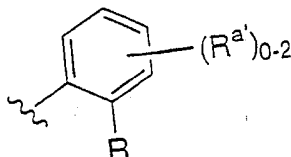
příčemž alkyl, alkenyl, alkinyl, aryl, heteroaryl, alkanoyl a cykloalkyl jsou popř. substituovány 1 až 4 substituenty R^e jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

V jedné podskupině sloučenin obecného vzorce I znamená Z atom síry.

V další podskupině sloučenin obecného vzorce I znamená Ar¹ arylenovou skupinu, popř. substituovanou 1 až 4 skupinami R^a.
Výhodnou skupinou je fenylenová skupina, popř. substituovaná 1 až 2 skupinami ze skupiny atom halogeny a alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku.
Výhodným významem pro arylenovou skupinu je fenylenová skupina.

V další podskupině sloučenin obecného vzorce I znamenají X a Y skupiny CH_2 , O nebo S. S výhodou znamená X a Y atom kyslíku.

V další podskupině sloučenin obecného vzorce I znamená Ar^2 skupinu obecného vzorce



kde

R znamená alkyl o 3 až 4 atomech uhlíku, popř. substituovaný 1 až 4 skupinami ze skupiny atom halogenu a cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku a

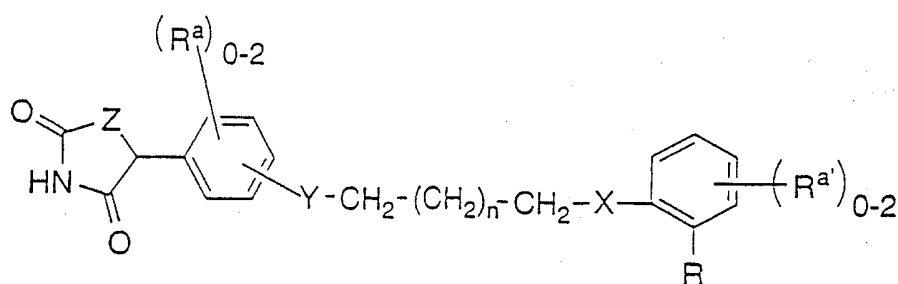
R^a se volí ze skupiny R^a nebo tvoří dvě skupiny R^a na sousedních atomech uhlíku 5- nebo 6-členný aromatický kruh, obsahující 0 až 2 heteroatomy ze skupiny N, O a $\text{S}(\text{O})_m$, kde $m = 0$ až 2, přičemž tento kruh může být dále substituován 1 až 2 skupinami R^a .

Ve výhodné podskupině sloučenin se R^a volí ze skupin OR^b , dále může jít o aryl, popř. substituovaný 1 až 5 skupinami R^d a alkyl o až 15 atomech uhlíku, popř. substituovaný 1 až 5 skupinami R^c . V další výhodné podskupině sloučenin tvoří dvě skupiny R^a na sousedních atomech uhlíku spolu s nimi 5- nebo 6-členný aromatický kruh, obsahující 1 až 2 heteroatomy ze skupiny N, O a $\text{S}(\text{O})_m$, kde m znamená 0 až 2, tento kruh je popř. substituován 1 až 2 skupinami R^a . V dalším velmi výhodném provedení znamená R^a skupinu O-fenyl, v níž je fenylový zbytek popř. substituován 1 až 4 skupinami R^d , dále může znamenat fenyl, popř. substituovaný 1 až 2 atomy halogenu a alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, popř. substituovaný 1 až 5 substituenty ze skupiny atom halogenu, fenyl a cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku.

V dalším velmi výhodném provedení tvoří 2 skupiny $R^{a'}$ spolu s atomy uhlíku, na něž jsou vázány 5- nebo 6-členný aromatický kruh ze skupiny isoxazol, thiofen (S-oxid a S-dioxid) nebo furan, tyto kruhy jsou popř. substituovány 1 až 2 skupinami R^a .

V další skupině sloučenin obecného vzorce I znamená n celé číslo 1 nebo 2.

Výhodné provedení sloučenin obecného vzorce I je možno vyjádřit obecným vzorcem Ia



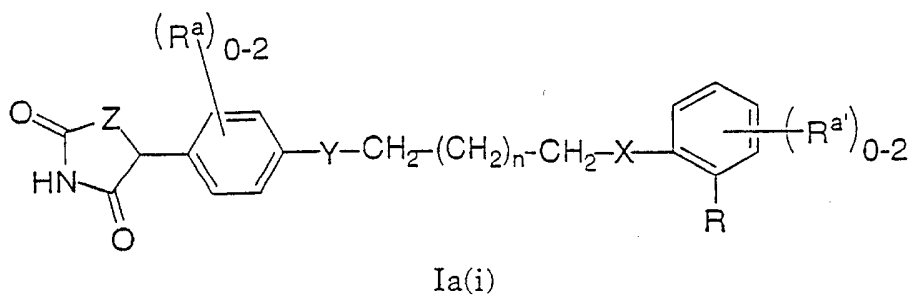
Ia

kde

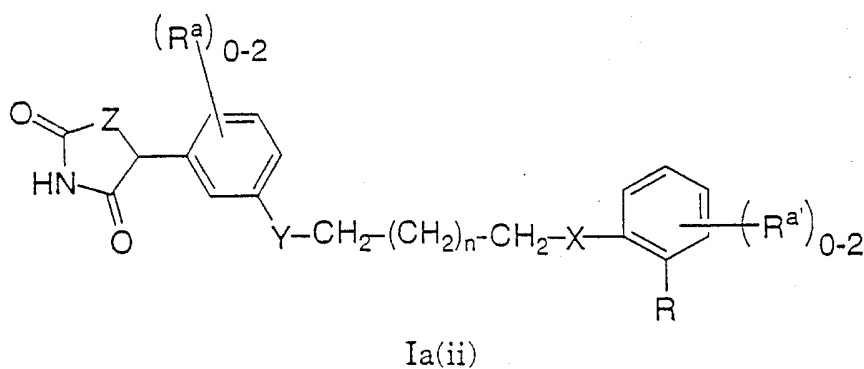
$R^{a'}$ se volí ze skupin R^a , nebo tvoří 2 skupiny $R^{a'}$ na sousedních atomech uhlíku spolu s těmito atomy 5- nebo 6-členný aromatický kruh, obsahující 0 až 2 heteroatomy ze skupiny N, O a $S(O)_m$, kde m znamená 0 až 2, tento kruh je popř. substituován 1 až 2 skupinami ve významu R^a ,

X, Y, Z, n, R a R^a mají význam, uvedený ve vzorci I.

Další podskupinu sloučenin obecného vzorce I^a tvoří sloučeniny obecného vzorce I^a(i)



Další podskupinu sloučenin obecného vzorce I^a tvoří sloučeniny obecného vzorce I^a(ii)



Výhodné provedení vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce I^a, v nichž Z znamená atom síry.

Další výhodné provedení vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce I^a, v němž Y znamená atom síry nebo kyslíku a X znamená atom kyslíku.

Další velmi výhodné provedení vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce Ia, v němž R znamená alkyl o 3 až 4 atomech uhlíku.

Další velmi výhodné provedení vynálezu tvoří sloučeniny obecného vzorce Ia, v němž $R^{a'}$ znamená O-aryl, popř. substituovaný 1 až 3 substituenty ze skupiny R^d , aryl, popř. substituovaný 1 až 3 substituenty ze skupiny R^d , nebo alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, popř. substituovaný 1 až 5 substituenty ze skupiny R^c , nebo tvoří dvě skupiny $R^{a'}$ na sousedních atomech uhlíku spolu s těmito atomy 5- nebo 6-členný aromatický kruh, obsahující 0 až 2 heteroatomy ze skupiny N, O a $S(O)_m$, kde m znamená 0 až 2, tento kruh je popř. substituován 1 až 2 skupinami R^a .

Velmi výhodné provedení tvoří sloučeniny vzorce Ia, v nichž

Z znamená atom síry,

X znamená atom kyslíku,

Y znamená 1. atom kyslíku nebo

2. atom síry,

R znamená alkyl o 3 až 4 atomech uhlíku,

R^a znamená 1. atom halogenu nebo

2. alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

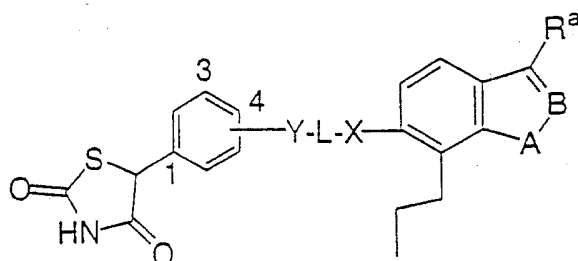
$R^{a'}$ znamená 1. O-aryl, popř. substituovaný 1 až 3 skupinami R^d ,

2. aryl, popř. substituovaný 1 až 3 skupinami R^d ,

3. alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, popř. substituovaný 1 až 5 skupinami R^c , nebo tvoří dvě skupiny $R^{a'}$ spolu se sousedními atomy uhlíku, na něž jsou vázány 5- nebo 6-členný aromatický kruh, obsahující 0 až 2 heteroatomy ze skupiny N, O a $S(O)_m$, kde $m = 0$ až 2 a popř. substituovaný 1 až 2 skupinami R^a .

Reprezentativní sloučeniny podle vynálezu jsou uvedeny v následujících tabulkách 1 až 3.

Tabulka 1.

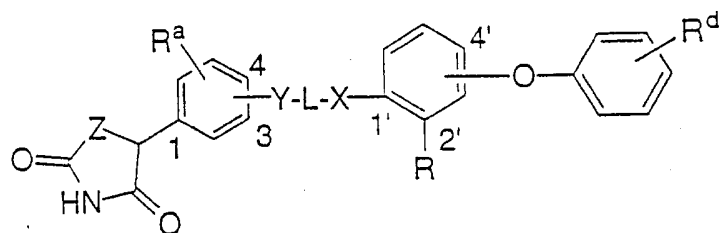


*	Y-L-X	A/B	Ra
4	O(CH ₂) ₃ O	O/CH	Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/CH	CH ₂ C(CH ₃) ₃
3	O(CH ₂) ₄ O	O/CH	CH ₂ C(CH ₃) ₃
3	O(CH ₂) ₄ O	O/CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CH ₂ C(CH ₃) ₃
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CF ₃
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	(CH ₂) ₄ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CH ₂ -c-Hex**
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CH ₂ C(CH ₃) ₂ Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	O/N	CF ₃
4	O(CH ₂) ₃ O	S/CH	(CH ₂) ₂ Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	S/CH	(CH ₂) ₂ Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	SO/CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	SO/CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	SO ₂ /CH	Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	SO ₂ /CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	SO ₂ /CH	(CH ₂) ₂ Ph

* místo připojení skupiny Y na fenylový kruh,

**c-Hex znamená cyklohexyl

Tabulka 2.



Z	R ^a	*	Y-L-X	R	**	R ^d
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	3-Cl	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	3-F	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	3-propyl	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	3-Cl	4	S(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	3-Cl	4	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	H
S	3-propyl	4	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	H
S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	H
O	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
O	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-SO ₂ CH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-CH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-Cl
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-Ph
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-F
S	H	3	(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	H
S	H	4	(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	4	(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-Cl
S	H	3	(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-Cl
S	H	3	(CH ₂) ₅ O	propyl	4'	H
S	H	3	(CH ₂) ₅ O	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	3	(CH ₂) ₅ O	propyl	4'	4-F

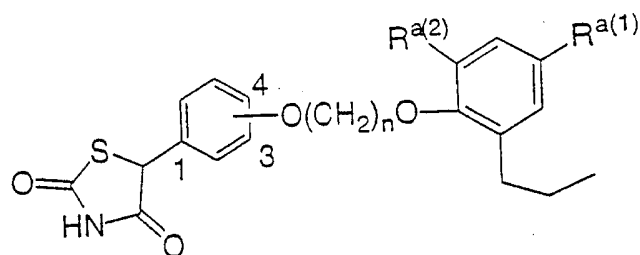
Z	Ra	*	Y-L-X	R	**	Rd
S	H	3	O(CH ₂) ₅	propyl	4'	4-Ph
S	H	4	O(CH ₂) ₄	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₄	propyl	4'	4-F
S	H	3	O(CH ₂) ₅	propyl	4'	4-Cl
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	3-CH ₃ -4-Cl
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-c-pentyl
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-CH(CH ₃) ₂
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-OCH ₃
S	3-propyl	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-F
S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-Cl
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-SO ₂ CH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-SO ₂ CH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	H
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	5'	H
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	3'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propyl	3'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	allyl	4'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	3-F-propyl	4'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-F
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-(4'-tolylsulfonamide)
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	c-pr-CH ₂ †	4'	H

* místo připojení skupiny Y na fenylový kruh,

** místo připojení fenoxyskupiny na fenylový kruh,

† c-pr znamená cyklopropyl,

Tabulka 3.



*	n	Ra(1)	Ra(2)
4	3	4-F-Ph	H
3	3	2-naphthyloxy	H
3	3	2-dibenzofuranyl	H
3	3	phenoxy	propyl
4	3	3-isoxazolyl	H
3	4	3-isoxazolyl	H
4	3	pyrazinyloxy	H

*místo připojení atomu kyslíku na fenylový kruh.

Pod pojmem „alkyl“ a v případě dalších skupin, odvozených od této skupiny, jako alkoxyl nebo alkanoyl se rozumí uhlíkové řetězce, lineární nebo rozvětvené nebo kombinované. Jako příklad je možno uvést methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, hexyl, heptyl, oktyl, nonyl, apod.

Alkenyl je uhlíkový řetězec, který obsahuje nejméně jednu meziuhlíkovou dvojnou vazbu a který je lineární, rozvětvený nebo kombinovaný. Jako příklad je možno uvést vinyl, allyl, isopropenyl, pentenyl, hexenyl, heptenyl, 1-propenyl, 2-butenyl, 2-methyl-2-butenyl, apod.

Alkynyl je uhlíkový řetězec, obsahující nejméně jednu meziuhlíkovou trojnou vazbu a který je lineární, rozvětvený, nebo kombinovaný. Jako příklad je možno uvést ethinyl, propargyl, 3-methyl-1-pentynyl, 2-heptynyl apod.

Cykloalkyl je mono- nebo bicyklický nasycený uhlíkový kruhový systém, přičemž každý z kruhů může mít 3 až 10 atomů uhlíku. Tento pojem také zahrnuje cykloalkyl, kondenzovaný s arylovou skupinou, v němž kondenzace nastala v nearomatické části. Jako příklad

cykloalkylových skupin lze uvést cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl apod.

Aryl a také arylen znamená mono- nebo bicyklický aromatický kruhový systém, který obsahuje v kruhu pouze atomy uhlíku. Tento pojem také zahrnuje arylové skupiny, kondenzované s monocyklickým cykloalkylovým zbytkem nebo s monocyklickou heterocyklickou skupinou v případě, že místo kondenzace se nachází v aromatické části.

Heterocyklický zbytek je plně nebo zčásti nasycený kruh, obsahující nejméně jeden heteroatom ze skupiny dusík, síra a kyslík, přičemž každý z kruhů obsahuje 3 až 10 atomů uhlíku. Jako příklad arylových skupin lze uvést fenyl, naftyl, indanyl, indenyl, tetrahydronaftyl, 2,3-dihydrobenzofuranyl, benzopyranyl, 1,4-benzodioxanyl apod.

Heteroaryl a heteroarylen znamenají mono-, bi- nebo tricyklické aromatické kruhové systémy, obsahující v kruhu nejméně jeden heteroatom ze skupiny dusík, kyslík a síra včetně skupin SO a SO₂, přičemž každý kruh obsahuje 5 až 6 atomů uhlíku. Jako příklad heteroarylových skupin je možno uvést pyrrolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, pyrazolyl, pyridyl, oxazolyl, oxadiazolyl, thiadiazolyl, thiazolyl, imidazolyl, triazolyl, tetrazolyl, furanyl, triazinyl, thienyl, pyrimidyl, pyridazinyl, pyrazinyl, benzisoxazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, benzimidazolyl, benzofuranyl, benzothiofenyl (včetně S-oxidů a dioxidů) furo(2,3-b)pyridyl, chinolyl, indolyl, isochinolyl, dibenzofuran apod.

Atom halogenu je atom fluoru, chloru, bromu nebo jódu.

Pod pojmem „ortho-substituovaných“ se rozumí, že substituent, vázaný na atom v kruhu je vázán na takový atom, který sousedí s místem vazby na zbytek molekuly.

Farmaceutický prostředek s obsahem účinných látek podle vynálezu tvoří rovněž součást podstaty vynálezu. Tento prostředek může kromě účinných složek obsahovat také inertní složky, tzn. nosiče a další pomocné látky. Jako účinnou složku může takový prostředek obsahovat také kombinaci účinných látek, jejich komplexy a látky, vznikající disociací složek nebo jejich vzájemnou reakcí nebo interakcí.

Optické isomery, diastereomery, geometrické isomery a tautomery.

Sloučeniny obecného vzorce I mohou obsahovat jeden nebo větší počet středů asymetrie a mohou se tedy vyskytovat jako racemáty, racemické směsi, jednotlivé enantiomery, směsi diastereomerů a jako jednotlivé diastereomery. Vynález zahrnuje všechny isomerní formy sloučenin obecného vzorce I.

Některé z popsaných látek obsahují olefinové dvojné vazby a zahrnují tedy oba geometrické isomery E a Z.

Některé z popsaných látek mohou existovat s různými místy vazby vodíku, běží tedy o tautomery. Příkladem takových látek může být keton a jeho enol. Vynález zahrnuje jednotlivé tautomery i jejich směsi obecného vzorce I.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno rozdělit na diastereoisomerní páry, páry enantiomerů, např. frakční krystalizací z vhodného rozpouštědla, jako metanolu nebo ethylacetátu nebo ze směsi těchto rozpouštědel. Takto získaný pár enantiomerů je možno

rozdělit na jednotlivé stereoisomery obvyklým způsobem, např. s použitím opticky aktivní kyseliny jako dělicího činidla.

Enantiomer sloučeniny obecného vzorce I nebo Ia je také možno přímo připravit stereospecifickou syntézou při použití opticky čistých výchozích látek nebo reakčních činidel se známou konfigurací.

Soli

Pod pojmem „farmaceuticky přijatelné soli“ se rozumí soli, připravené z farmaceuticky přijatelných netoxických bazí nebo kyselin včetně anorganických nebo organických bazí a anorganických nebo organických kyselin. Soli, odvozené od anorganických bazí zahrnují soli hlinité, amonné, vápenaté, měďnaté, železité, železnaté, lithné, hořečnaté, manganičité, manganaté, draselné, sodné, zinečnaté apod. Zvláště výhodné jsou soli amonné, vápenaté, hořečnaté, draselné a sodné. Soli, odvozené od farmaceuticky přijatelných organických netoxických bazí zahrnují soli s primárními, sekundárními a terciálními aminy, substituovanými aminy, včetně přírodně se vyskytujících substituovaných aminů, soli s cyklickými aminy a bazickými iontoměničovými pryskyřicemi. Jde např. o soli s argininem, betainem, kofeinem, cholinem, N,N'-dibenzylethylendiaminem, diethylaminem, 2-diethylaminoethanolem, 2-dimethylaminoethanolem, ethanolaminem, ethylendiaminem, N-ethylmorfolinem, N-ethylpiperidinem, glukaminem, glukosaminem, histidinem, hydrabaminem, isopropylaminem, lysinem, methylglukaminem, morfolinem, piperazinem, piperidinem, polyaminem, prokainem, purinem, theobrominem, triethylaminem, trimethylaminem, tripropylaminem, tromethaminem apod.

V případě, že derivát podle vynálezu má bazickou povahu, je možno připravit soli z farmaceuticky přijatelných netoxických kyselin včetně anorganických a organických kyselin. Z těchto kyselin je možno

uvést kyselinu octovou, benzensulfonovou, benzoovou, kafrosulfonovou, citronovou, ethansulfonovou, fumarovou, glukonovou, glutamovou, bromovodíkovou, chlorovodíkovou, isethionovou, mléčnou, maleinovou, jablečnou, mandlovou, methansulfonovou, slizovou, dusičnou, pamoovou, pantothenovou, fosforečnou, jantarovou, sírovou, vinnou, p-toluensulfonovou apod. Zvláště výhodnými kyselinami jsou kyselina citronová, bromovodíková, chlorovodíková, maleinová, fosforečná, sírová a vinná.

Je zřejmé, že v případě, že se v průběhu přihlášky uvádějí deriváty obecného vzorce I, rozumí se pod tímto pojmem vždy také farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

Použití

Deriváty podle vynálezu jsou účinnými antagonisty různých aktivátorů podtypů receptorů, které je možno aktivovat látkami, vyvolávajícími proliferaci peroxisomu, jde zejména o receptory typu PPARalfa, PPARgamma a/nebo PPARdelta. Deriváty podle vynálezu mohou být účinnými agonisty jednoho podtypu těchto receptorů, např. PPARgamma, nebo mohou být antagonisty více než jednoho podtypu, např. mohou mít dvojí účinek na PPARalfa/gamma. Deriváty podle vynálezu je možno použít k léčení nebo prevenci chorob, poruch nebo stavů, zprostředkovaných přes aktivaci jednotlivých podtypů nebo kombinace podtypů receptorů PPAR. Jde zejména o léčení těchto onemocnění, poruch nebo stavů u savců včetně člověka, kterým se podává účinné množství derivátů obecného vzorce I. Těmito chorobnými stavy mohou být 1. cukrovka, 2. hyperglykemie, 3. obezita, 4. hyperlipidemie, 5. hypertriglyceridemie, 6. hypercholesterolemie, včetně zvýšení koncentrace HDL, 7. ateroskleróza, 8. restenóza cév, 9. syndrom dráždivého tračníku, 10. zánět slinivky břišní, 11. obezita abdominálního typu, 12. nádory z tukových buněk, 13. zhoubné nádory

tukových buněk, jako liposarkom a 14. jiné poruchy, při nichž je vyvolávající složkou odolnost proti insulinu včetně syndromu X a hyperandrogenismu vaječníků, při němž dochází ke vzniku mnohočetných cyst na vaječnících.

Deriváty podle vynálezu jsou velmi vhodné pro léčení nebo prevenci hypercholesterolemie, k tomuto účelu se podává účinné množství agonistů PPARalfa i PPARgamma. S výhodou se užije látka s dvojitým účinkem, která se podává současně s inhibítorem biosyntézy cholesterolu, zvláště s inhibítorem HMG-CoA-reduktázy, jako je lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin a rivastatin.

Podávání a rozmezí dávek

Pro podávání savcům, zvláště člověku, je možno zvolit jakýkoliv vhodný způsob podávání. Sloučeniny podle vynálezu je např. možno podávat perorálně, rektálně, místně, parenterálně, do oka, do plic, nosní sliznicí apod. Z lékových forem je možno uvést tablety, disperze, suspenze, roztoky, kapsle, krémy, mazání, aerosoly apod. Výhodným způsobem podání uvedených látek je perorální podání.

Účinná dávka se může měnit pro určitou sloučeninu v širokém rozmezí v závislosti na způsobu podání, na léčeném onemocnění a na jeho závažnosti. Vhodnou dávku vždy určí ošetřující lékař.

Při léčení nebo prevenci cukrovky a/nebo hyperglykemie nebo hypertriglyceridemie nebo jiného onemocnění, při němž jsou sloučeniny obecného vzorce I účinné, je možno obvykle dosáhnout požadovaných výsledků v případě, že jsou účinné látky podávány v denní dávce 0,1 až 100 mg/kg hmotnosti, deriváty se s výhodou podávají najednou nebo rozděleně ve dvou až 6 dílčích dávkách v

průběhu dne nebo ve formě s prodlouženým uvolněním účinné látky. Pro většinu velkých savců se pohybuje celková denní dávka v rozmezí 1,0 až 1000 mg, s výhodou 1 až 50 mg. V případě člověka s hmotností 70 kg se tedy bude celková denní dávka obvykle pohybovat v rozmezí 7 až 350 mg. Dávky je možno upravovat pro dosažení optimálního výsledku.

Farmaceutický prostředek

Součástí podstaty vynálezu tvoří také farmaceutický prostředek, který obsahuje účinné deriváty obecného vzorce I spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem. Farmaceutický prostředek podle vynálezu může obsahovat účinnou látku ve volné formě nebo ve formě její farmaceuticky přijatelné soli a spolu s běžným nosičem může obsahovat ještě další obvykle užívané přísady. Pod pojmem „farmaceuticky přijatelné soli“ se rozumí soli s farmaceuticky přijatelnými netoxickými anorganickými nebo organickými bazemi nebo kyselinami.

Farmaceutický prostředek podle vynálezu může být určen pro perorální, rektální nebo místní podávání, pro parenterální podání včetně podkožního, nitrosvalového a nitrožilního podání, pro podání do oka, do plic, např. inhalací nosem nebo ústy nebo pro podání nosní sliznicí, nejvýhodnější způsob podání v daném případě bude záviset na povaze a závažnosti léčeného onemocnění a na povaze účinné látky. Deriváty podle vynálezu mohou být zpracovány na lékové formy, obsahující jednotlivou dávku účinné látky.

Pro praktické použití je možno deriváty obecného vzorce I mísit jako účinnou složku s farmaceutickým nosičem obvyklým způsobem. Nosič se bude měnit podle připravované lékové formy. Pro výrobu prostředků pro perorální podání je jako nosič možno použít např. vodu,

glykoly, oleje, alkoholy, látky pro úpravu chuti, konzervační prostředky, barviva apod. v případě tekutých prostředků, jako jsou suspenze, elixíry a roztoky, nebo je možno použít pevné nosiče, jako škroby, cukry, mikrokrystallickou celulózu, granulační prostředky, kluzné látky, pojiva, desintegrační činidla apod. v případě pevných prostředků, jako jsou prášky, kapsle z tvrdé i měkké želatiny nebo tablety. Pevný farmaceutický prostředek pro perorální podání je velmi výhodnou formou prostředku podle vynálezu.

Vzhledem k jednoduchosti podávání představují tablety a kapsle nejvýhodnější perorální lékovou formu pro podávání účinných látek. V případě potřeby je možno tablety opatřit obvyklými povlaky z vodných nebo nevodných roztoků. Farmaceutický prostředek podle vynálezu by měl obsahovat účinnou složku alespoň v množství 0,1 % hmotnostní. Množství účinné látky se může měnit, obvykle v rozmezí 2 až 60 % hmotnostních, vztaženo na celkovou hmotnost lékové formy. Množství účinné složky v lékové formě musí být takové, aby bylo dosaženo účinné dávky. Další vhodnou lékovou formou jsou např. nosní kapky nebo spreje pro podání do nosu.

Tablety, pilulky, kapsle apod. mohou obsahovat pojiva, jako tragakanthovou gumu akaciovou gumu, kukuřičný škrob nebo želatinu, pomocné látky, jako hydrogenfosforečnan vápenatý, desintegrační činidlo, jako kukuřičný škrob, bramborový škrob nebo alginovou kyselinu, kluzné látky, jako stearan hořečnatý a sladidla, např. sacharózu, laktózu nebo sacharin. V případě kapsle může prostředek obsahovat ještě kapalný nosič, např. olej.

Řada dalších materiálů může být použita pro vytvoření povlaku nebo pro modifikaci fyzikální formy prostředků. Např. tablety mohou být povlékány šelakem, cukrem nebo oběma těmito látkami. Sirupy nebo elixíry mohou kromě účinné složky obsahovat sacharózu jako

sladidlo, methylparaben a propylparaben jako konzervační prostředky a mimo to barvivo a látky pro úpravu chuti, jako třešňovou nebo pomerančovou příchut'.

Deriváty obecného vzorce I mohou být podávány také parenterálně. Roztoky a suspenze účinných derivátů je možno připravit ve vodě, popř. s přísadou smáčedla, jako hydroxypropylcelulózy. Disperze je také možno připravit v glycerolu, kapalných polyethylenglykolech a ve směsích těchto látek s oleji. Za běžných podmínek skladování a použití budou takové prostředky obsahovat konzervační látky k zábraně růstu mikroorganismů.

Farmaceutické lékové formy, vhodné pro injekční podání jsou sterilní vodné roztoky nebo disperze a také sterilní prášky, určené pro přípravu sterilních roztoků nebo disperzí těsně před použitím. Ve všech případech musí být taková léková forma sterilní a musí být natolik kapalná, aby ji bylo možno snadno podávat injekční stříkačkou. Dále musí být tato léková forma stálá za podmínek výroby i skladování a musí být chráněna před znečištěním mikroorganismy, jako bakteriemi nebo houbami. Jako nosič je možno použít rozpouštědlo nebo disperzní prostředí, které obsahuje např. vodu, ethanol, polyol, jako glycerol, propylenglykol a kapalný polyethylenglykol, použít je možno také směsi těchto látek a rostlinné oleje.

Použití kombinace účinných látek

Deriváty obecného vzorce I mohou být použity v kombinaci s dalšími účinnými látkami, které mohou být rovněž užitečné při léčení, prevenci nebo alespoň zlepšení chorobných stavů, při nichž jsou deriváty obecného vzorce I užívány. Tyto další látky mohou být podávány běžným způsobem a v běžném množství současně s deriváty obecného vzorce I, před jejich podáním nebo po jejich podání.

V případě, že se sloučenina obecného vzorce I podává současně s jednou nebo větším počtem dalších látek, je výhodné všechny účinné látky podávat ve formě farmaceutického prostředku, obsahujícího deriváty obecného vzorce I i další účinné látky. V některých případech je možno všechny uvedené účinné látky použít v nižších dávkách ve srovnání s dávkami při jednotlivém použití těchto látek.

Jako příklad dalších účinných složek, které je možno kombinovat s deriváty obecného vzorce I a podávat odděleně nebo ve společném farmaceutickém prostředku, je možno uvést např. tyto látky:

- a) látky, zvyšující citlivost na insulin včetně (i) agonistů PPARgamma, jako jsou glitazony, např. troglitazon, pioglitazon, englitazon, MCC-555, BRL49653 apod. a sloučeniny, popsané v mezinárodních přihláškách WO 97/27857, 97/28115 a 97/27847 a (ii) biguanidy, jako metformin a phenformin,
- b) insulin nebo látky podobné insulinu,
- c) sulfonylmočoviny, jako tolbutamid a glipizid nebo příbuzné látky,
- d) inhibitory alfa-glukosidázy, jako je acarbose,
- e) látky, snižující koncentraci cholesterolu, jako (i) inhibitory HMG-CoA-reduktázy, jako lovastatin, simvastatin, pravastatin, fluvastatin, atorvastatin, rivastatin a další statiny, (ii) sekvestrační látky, jako cholestyramin, colestipol a dialkylaminoalkylové deriváty zesítěného dextranu, (iii) nikotinylalkohol, kyselina nikotinová nebo její soli, (iv) látky ze skupiny agonistů PPARalfa jako deriváty kyseliny fenofibrové, např. gemfibrozil, klofibrát, fenofibrát a benza-fibrát, (v) inhibitory vstřebávání cholesterolu, jako beta-sitosterol a inhibitory acyltransferázy acylCoA a cholesterolu, jako melinamid a (vi) probucol,
- f) látky ze skupiny agonistů PPARdelta, popsané např. v WO 97/28149

- g) látky proti obezitě, jako fenfluramin, dexfenfluramin, phentiramin, sulbitramin, orlistat, inhibitory neuropeptidu X5 a látky ze skupiny agonistů β_3 adrenergických receptorů,
- h) inhibitor transportu žlučových kyselin v tenkém střevě.

Biologické testy

A. Zkouška in vitro na bílé tukové tkáni

Při této zkoušce se měří účinnost derivátů podle vynálezu zvýšit začlenění značené glukózy ^{14}C -glukóza do glykogenů tukové tkáni WAT po aktivaci insulinem v průběhu 5 hodin v systému in vitro. Všechny zkoušky byly prováděny v prostředí 199, které obsahovalo 1 % sérového albuminu skotu, 5 mM HEPES, antibiotika (100 jednotek/ml penicilinu, 100 mikrogramů/ml streptomycin sulfatu a 0,25 mikrogramů/ml amfotericinu B). Epididimální tukové polštářky se rozdělí nůžkami na malé fragmenty s průměrem přibližně 1 mm. 100 mg mletých fragmentů WAT se inkubuje v celkovém objemu 0,9 ml svrchu uvedeného prostředí s obsahem 1 mU/ml insulinu a zkoumanou látkou v inkubátoru pro tkáňové kultury při teplotě 37 °C v atmosféře s 5 % oxidu uhličitého za protřepávání 3 hodiny. Pak se přidá ^{14}C -značená glukóza a směs se inkubuje další 2 hodiny. Pak se zkumavky odstředí při nízké rychlosti, infranatant se odstraní a přidá se M roztok hydroxidu sodného. Po přidání zásady se směs inkubuje ještě 10 minut při teplotě 60 °C k rozpuštění tkáně. Výsledný hydrolyzát tkáně se nanese na proužky filtračního papíru Whatman, které se pak opláchnou 66% ethanolem a pak 100% acetonem k odstranění nezačleněné ^{14}C -glukózy ze značeného vázaného glykogenu. Usušené filtrační papíry se pak inkubují v roztoku amyloglukosidázy k rozštěpení glukogenu na glukózu. Přidá se scintilační kapalina a aktivita značeného uhlíku se určí na scintilačním počítací. Zkoumané látky, které zvýšily aktivitu podstatně nad hodnotu, získanou pouze při inkubaci s insulinem, jsou považovány za látky,

účinně zesilující působení insulínu. Účinné látky byly titrovány a byla stanovena koncentrace, při níž je možno dosáhnout 50 % maximálního zesílení nebo aktivace insulínu, tato hodnota byla označena EC_{50} .

B. Transaktivace Gal-4 hPPAR

a) Plasmidy

Byly připraveny konstrukce pro expresi chimérních receptorů, pcDNA3-hPPARgamma/GAL4, pcDNA3-hPPARdelta/GAL4 a pcDNA3-hPPARalpha/GAL4 uložením GAL4 transkripčního faktoru DBD z kvasinek do oblasti domén pro vazbu ligandu, LBD v hPPARgamma, hPPARdelta a hPPARalpha. Reporterová konstrukce pUAS(5X)-tk-luc byla vytvořena uložením pěti kopií prvku GAL4 proti směru exprese od promotoru thymidinkinázy herpetického viru a reporterového genu pro luciferázu. Plasmid pCMV-lacZ obsahuje gen pro galaktosidázu Z pod řízením promotoru cytomegaloviru.

b) Buněčná kultura a transaktivace

Buňky COS-1 byly naočkovány v množství 12×10^3 buněk/vyhloubení do ploten pro tkáňové kultury s 96 vyhloubeními, vyhloubení obsahovalo Eaglovo prostředí v Dulbeccově modifikaci, DMEM s vysokým obsahem glukózy a s 10 % fetálního telecího séra, zpracovaného pomocí aktivního uhlí, (Gemini BioProducts, Calabasas, CA), dále prostředí obsahuje neesenciální aminokyseliny, 100 jednotek/ml penicilinu G a 100 mg/ml streptomycinsulfátu při teplotě 37 °C ve zvlhčené atmosféře s obsahem 10 % oxidu uhličitého. Po 24 hodinách byla provedena transakce při použití prostředku Lipofectamin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD) podle instrukcí výrobce. Postup byl prováděn tak, že směsi pro transfekci každého vyhloubení obsahovaly 0,48 mikrolitrů prostředku Lipofectamin, 0,00075 mikrogramů pcDNA3-PPAR/GAL4 jako vektoru pro expresi, 0,045 mikrogramů pUAS(5X)-tk-luc jako

reporterového vektoru a 0,0002 mikrogramů pCMV-lacZ pro vnitřní řízení účinnosti transaktivace. Buněčný materiál byl inkubován v transfekční směsi 5 hodin při teplotě 37 °C v atmosféře s obsahem 10 % oxidu uhličitého. Pak byly buňky inkubovány přibližně 48 hodin v čerstvém prostředí DMEM s vysokým obsahem glukózy a s obsahem 5 % fetálního telecího séra, zpracovaného aktivním uhlím, neesenciálních aminokyselin, 100 jednotek/ml penicilinu G a 100 mg/ml streptomycinsulfátu ± zvyšující se koncentrace zkoumané látky. Vzhledem k tomu, že zkoumané látky byly rozpuštěny v DMSO, byly kontrolní buňky inkubovány v ekvivalentní koncentraci DMSO, konečné koncentrace DMSO byla vyšší nebo rovna 0,1 %, jde o koncentraci, která nemá žádný účinek na transaktivaci. Rozrušené buňky byly pak získány při použití pufru Reporter Lysis Buffer (Promega, Madison, WI) podle návodu výrobce. Aktivita luciferázy v buněčných extraktech byla určována při použití pufru pro zkoušku na luciferázu (Promega, Madison, WI) při použití luminometru ML3000 (Dynatech Laboratories, Chantilly, VA). Účinnost beta-galaktosidázy byla stanovena při použití beta-D-galaktopyranosidu (Calbiochem, San Diego, CA).

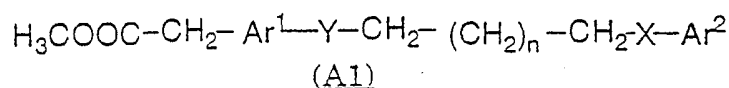
C. Zkoušky in vivo

Myši samci db/db ve stáří 10 až 11 týdnů, C57B1/KFJ (Jackson Labs, Bar Harbor, ME) byli rozděleni do klecí po pěti a bylo jim podáváno krmivo (Purina) a voda podle libosti. Zvířata a jejich krmivo byla zvážena každé dva dny, přičemž zvířatům bylo denně podáváno sondou nosné prostředí, tzn. 0,5% karboxymethylcelulóza ± zkoumaná látka v uvedené dávce. Suspenze účinné látky byly čerstvě připravovány každý den. Krev byla odebírána z ocasní žíly v průběhu celého testu v intervalech 3 až 5 dnů a byla stanovena koncentrace glukózy a koncentrace triglyceridů v krevní plazmě. Ke stanovení byl použit automatický analyzátor Boehringer Mannheim Hitachi 911

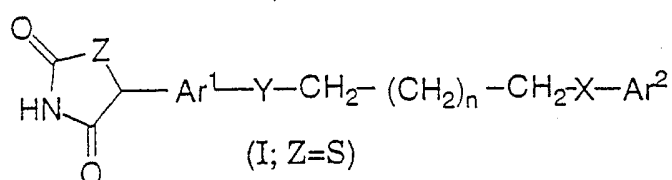
(Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) při použití heparinizované plazmy, zředěné v objemovém poměru 1:6 fyziologickým roztokem chloridu sodného. Jako kontrola byly použity heterozygotní myši stejného stáří, chované stejným způsobem.

Deriváty obecného vzorce I je možno připravit postupy, které jsou uvedeny v následujících schématech. Obecné symboly, které jsou ve schématech uvedeny, mají stejný význam jako v obecném vzorci I, není-li výslovně uvedeno jinak.

Schéma 1

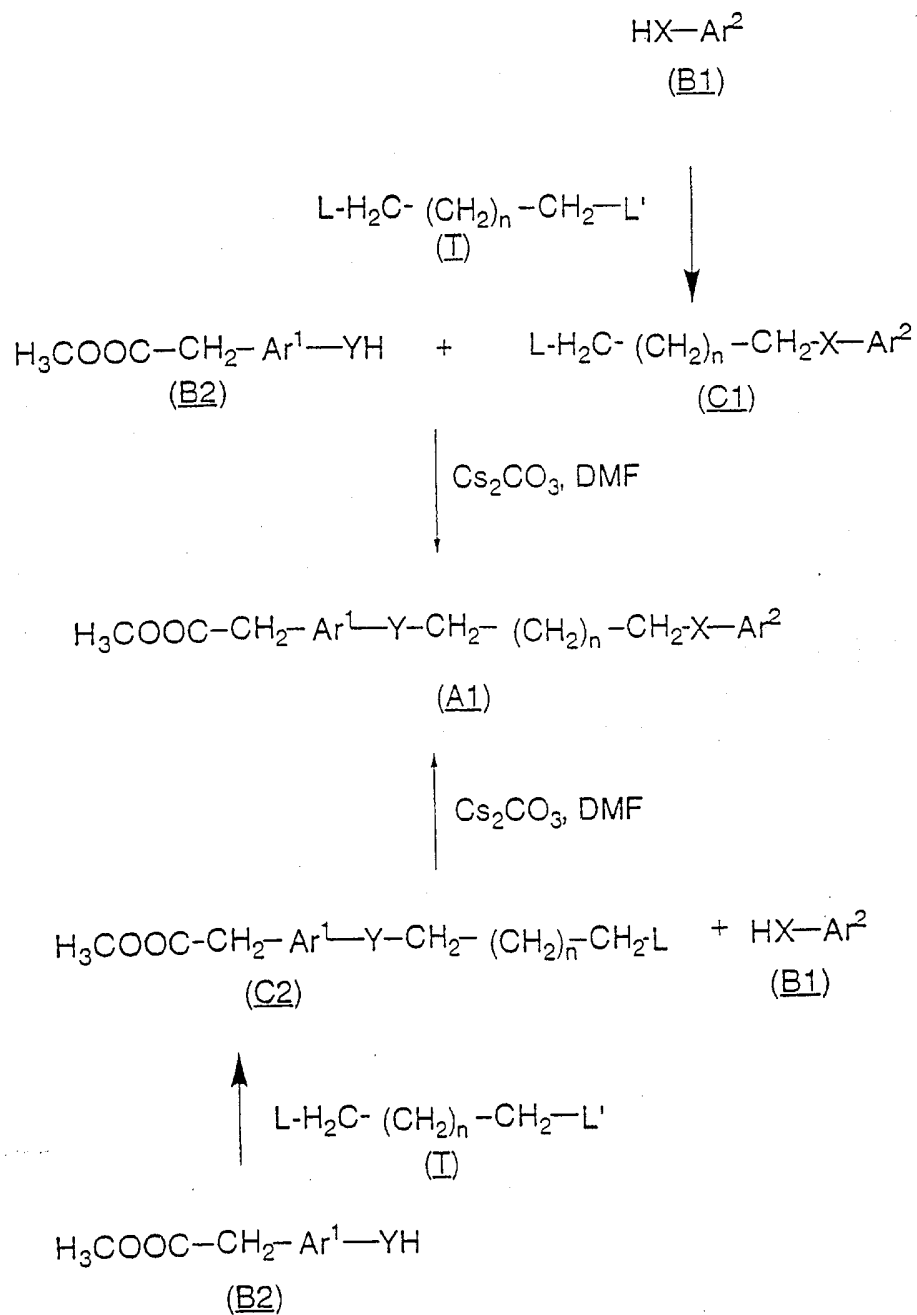


- ↓
- a. LiHMDS, THF, TMSCl, NBS
b. kde Z=S, thiomočovina, methoxyethanol
HCl, reflux



Při alfa-bromaci meziprojektu A1 typu arylacetátu působením halogenačního činidla, jako N-bromsukcinimidu v přítomnosti baze vzniká halogenovaný meziprodukt, v němž je možno uzavřít kruh působením thiomočoviny, v níž Z znamená atom síry v přítomnosti silného vodného roztoku kyseliny nebo působením octanu sodného v alkoholu, jako 2-methoxyethanolu při vyšší teplotě. Tímto způsobem se získání výsledné arylthiazolidinony obecného vzorce I, v němž Z znamená atom síry.

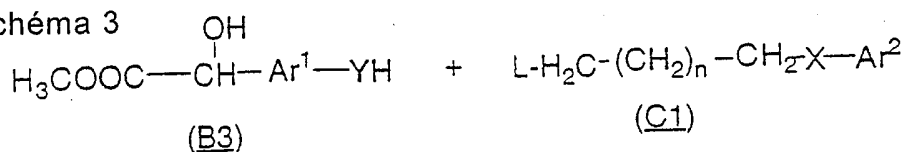
Schéma 2



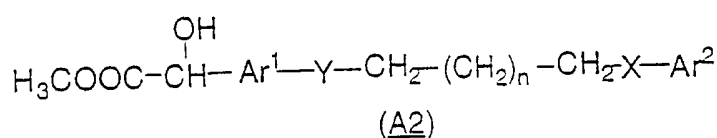
L a L' jsou stejné nebo odlišné odštěpitelné skupiny

Ve schématu 2 je znázorněna syntéza meziprojektu A1, který obsahuje skupinu Ar^1 a Ar^2 , spojené můstkem o až 4 atomech. Meziprojekt A1 může být připraven tak, že se nejprve spojí můstek T s dvěma koncovými odštěpitelnými skupinami ke skupině Ar^1 nebo Ar^2 , v tomto můstku znamená L a L' nezávisle běžnou odštěpitelnou skupinu, jako halogenid, s výhodou bromid nebo sulfonyloxyskupinu, jako mesylát nebo tosylát. Pak se naváže další arylová skupina v přítomnosti anorganické baze, např. uhličitanu cesného v DMF, čímž se získá jako meziprojekt A1 arylacetátový ester, obsahující uvedený můstek. Výchozí materiál pro můstek a obě další výchozí látky B1 a B2 se běžně dodávají nebo je možno je připravit známými postupy. Sloučeniny vzorce B2 je např. možno získat postupy, uvedenými ve WO 97/27857, 97/28115 a 97/28137.

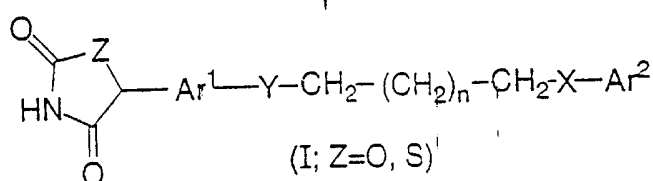
Schéma 3



↓
Cs₂CO₃, DMF

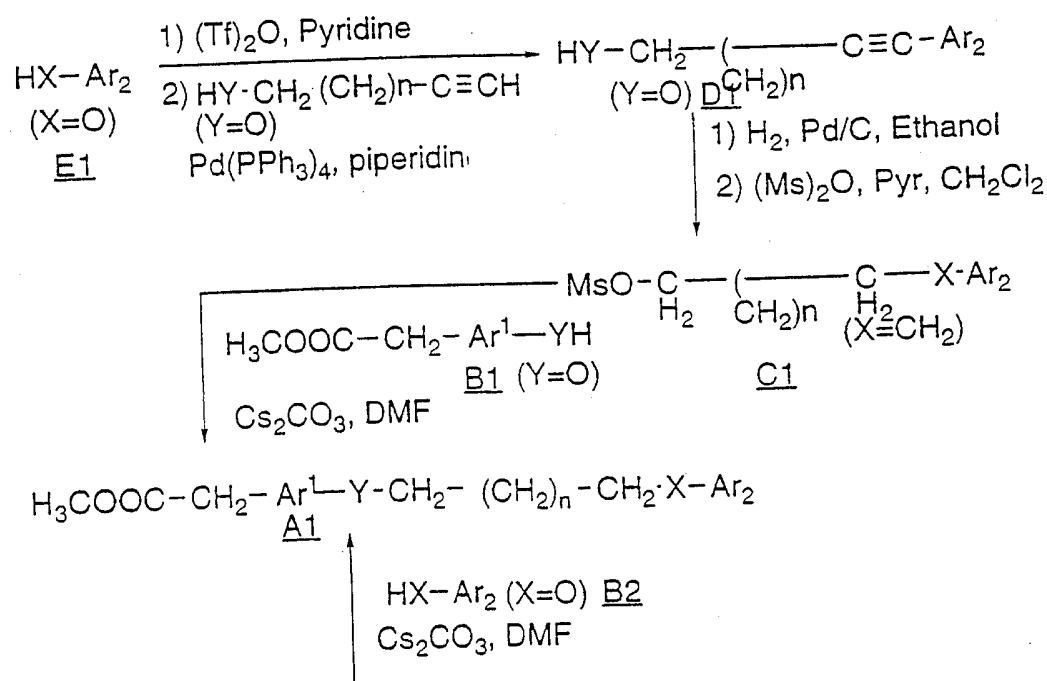


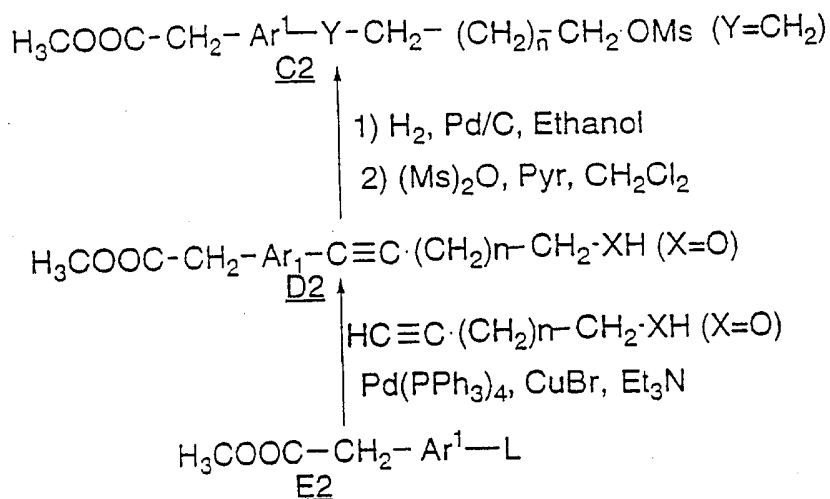
↓
kde Z = O
močovina, methoxid sodíku,
methanol, reflux
kde Z = S
a. thionylchlorid, pyridin, toluen
b. thiomčovina, octan sodný, ethanol
reflux a 2N HCl, reflux



Ve schématu 3 se nechá reagovat příslušně substituovaný ester kyseliny mandlové B3 s derivátem Ar^2 s odštěpitelnou skupinou L a výchozí látka C1 v přítomnosti anorganické baze, např. uhličitanu cesného. Výsledný produkt A2 se cyklizuje působením močoviny v přítomnosti baze, např. methoxidu sodíku za vzniku požadovaného produktu vzorce I, v němž Z znamená atom kyslíku. Hydroxyskupina sloučeniny A2 může také být převedena na odpovídající schlorid působením thionylchloridu a výsledná látka se pak podrobí uzavření kruhu stejným způsobem jako ve schématu 1 za vzniku sloučenin vzorce I, v němž Z znamená atom síry. Výchozí látky pro provádění schématu 3 se běžně dodávají nebo je možno je připravit známým způsobem.

Schéma 4





L = odštěpitelná skupina

(Tf)₂O = anhydrid kyseliny trifluormethansulfonové

(Ms)₂O = anhydrid kyseliny methansulfonové

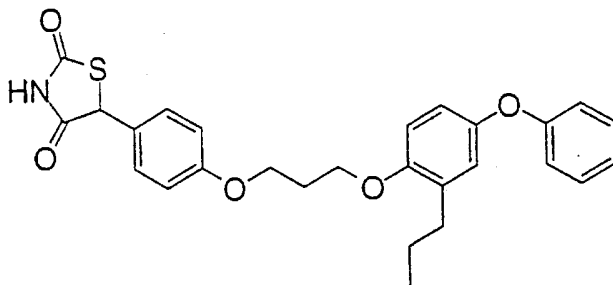
Schéma 4 znázorňuje syntézu meziprojektu A1, v němž jsou skupiny Ar¹ a Ar² spojeny můstkem s nejvýš 4 atomy, v němž jeden ze symbolů X nebo Y znamená kyslík. Pak se provádí paladiem katalyzovaná adice alkinu na arylbromid E1 nebo triflát E2 za vzniku sloučenin D1 nebo D2. Jejich hydrogenací za atmosferického tlaku ze získají nasycené sloučeniny C1 nebo C2, které se spojí s B1 nebo B2 v přítomnosti anorganické baze, jako uhličitanu cesného v dimethylformamidu za vzniku arylacetátového meziprojektu A1. Výchozí látky pro syntézu podle schématu 4 se běžně dodávají nebo je možno je připravit známými postupy.

P ř í k l a d y p r o v e d e m í v y n á l e z u

Následující, dále popsané Příklady, jsou uváděny jen pro demonstraci vynálezu, a nejsou chápány tak, že by jakýmkoliv způsobem limitovaly patentové nároky vynálezu.

P ř í k l a d 1)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxy-fenoxypropoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-brompropoxy)-fenylacetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 20,0 g, (0,12 molu), methyl-4-hydroxyfenylacetátu, dále 97,20 g, (0,48 molu), 1,3 - dibrompropanu, a 43,10 g, (0,13 molu), uhličitenu cesného, ve 250,0 ml, vysušeného dimethylformamidu, byl míchán při teplotě místnosti přes noc.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát, a 0,2N roztok kyseliny chlorovodíkové, a po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva 2x promyta s vodou, a poté byla vysušena se síranem sodným. Organická vrstva byla následně zfiltrována, a zahuštěna až na látku olejovité konzistence, která byla chromatografována na silikagelu, za použití směsi dichlormethan : hexan, (2,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3) : (spektra nukleární magnetické rezonance)
delta, 7,17, (d., 2H, $J = 8,70 \text{ Hz}$), 6,84, (d., 2H, $J = 8,70 \text{ Hz}$), 4,07, (t., 2H, $J = 5,80 \text{ Hz}$), 3,66, (s., 3H), 3,58, (t., 2H, $J = 6,50 \text{ Hz}$), 3,55, (s., 2H), 2,31, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava methyl-4-(3-(2-propyl-4-fenoxy-fenoxy)-propoxy)-fenylacetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 11,0 g, (38,58 mmolu), methyl-4-(3-brompropoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), dále 8,0 g, (35,07 mmolu), 4-fenoxy-2-propylfenolu, (Mezinárodní patentová přihláška, WO-97/28.115), a 12,0 g, (36,82 mmolu), uhličitenu cesného, v 80,0 ml, dimethylformamidu, byl míchán přes noc při teplotě $40,0^\circ\text{C}$.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát, a 0,2N roztok kyseliny chlorovodíkové, a po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva ptomyta 2x s vodou, a poté byla vysušena se síranem sodným.

Po zfiltrování, a odpaření organické vrstvy, byla získaná

látko olejovité konzistence, která byla chromatografována přes silikagel, za použití směsi 10%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla, a byla získána, žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,30 - 7,18, (m., 4H), 7,02 - 6,70, (m., 8H), 4,17, (t., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 4,11, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 2,53, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,26, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,55, (hex., 2H, $J = 5,60 \text{ Hz}$), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

Roztok, připravený rozpuštěním 27,36 ml, (27,36 mmolu), lithium-bis(trimethylsilyl)-emidu, ve 80,0 ml, vysušeného tetrahydrofuranu, byl při teplotě minus $78,0^\circ\text{C}$, smíchán se 5,94 ml, (46,76 mmolu), trimethylsilylchloridu.

Poté byl ku reakční směsi přidán po kapkách roztok, připravený rozpuštěním 10,80 g, (24,87 mmolu), methyl-4-(3-(2-propyl-4-fenoxy-fenoxy)-propoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), v 15,0 ml, tetrahydrofuranu, a tato reakční směs byla míchána při teplotě minus $78,0^\circ\text{C}$, po dobu 2,0 hodin.

Poté, po přidání 4,65 g, (26,12 mmolu), N-bromsukcinimidu, byla reakční směs ponechána, aby během noci vytemperovala na teplotu místnosti. Poté byl tetrahydrofuran odpařen, a vzniklý zbytek byl vytřepán mezi ethylacetát a vodu. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta jednou s vodou,

a poté byla vysušena se síranem sodným, zfiltrována, a odpeřena.

Byl získán methyl-alfa-brom-4-(3-(2-propyl-4-fenoxy-fenoxy)-propoxy)-fenylacetát, ve formě látky olejovité konzistence.

Výsledná, výše zmíněná látka ve formě zbytku olejovité konzistence, byla rozpuštěna ve 100,0 ml, methoxyethanolu, a ku vzniklému roztoku, bylo přidáno 2,84 g, (37,31 mmolu), thio-močoviny, a 2,14 g, (26,12 mmolu), acetátu sodného, a vzniklá reakční směs byla zahřívána při teplotě 115,0°C, po dobu 5,0 hodin.

Poté, po přidání 19,43 ml, 6N roztoku kyseliny chlorovodíkové, byla reakční směs zahřívána při teplotě 115,0°C, po dobu dalších 5,0 hodin.

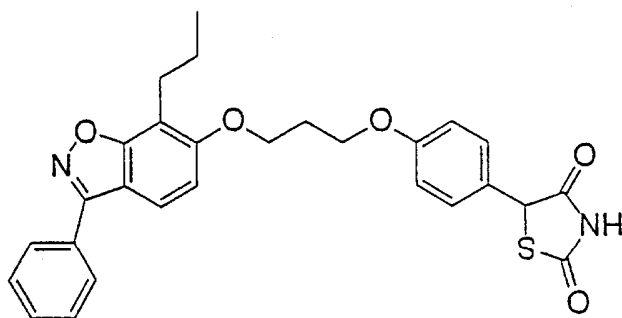
Následně byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát a vodu, a po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a vysušena se síranem sodným, a po zfiltrování byla odpeřena až na látku olejovité konzistence, která byla chromatografována přes silikagel, za použití směsi 1%ního methanolu v dichlormethenu, jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,01, (š.s.,), 1H), 7,32 - 7,24, (m., 4H), 7,02 - 6,79, (m., 8H), 5,32, (s., 3H), 4,17, (t., 2H, $J = 6,30$ Hz), 4,11, (t., 2H, $J = 6,00$ Hz), 2,53, (t., 2H, 7,40 Hz), 2,26, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,55, (hex., 2H, 5,60 Hz), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-fenyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-(7-propyl-3-fenyl)-6-benz-/4,5/-isoxazoyloxy)-propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 7-propyl-3-fenyl-6-hydroxy-benz-/4,5/-isoxazolu, (Mezinárodní patentová přihláška, WO-97/28.137), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpisu uvedená, sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,92, (d.d., 2H, $J = 7,90, 2,60 \text{ Hz}$), 7,64, (d., 1H, $J = 8,70 \text{ Hz}$), 7,52, (m., 3H), 7,18, (d., 2H, $J = 8,60 \text{ Hz}$), 7,01, (d., 2H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 6,86, (d.d., 2H, $J = 8,70, 2,10 \text{ Hz}$), 4,26, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 4,18, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 3,67, (s., 3H), 3,55, (s., 2H), 2,90, (t., 2H, $J = 7,30 \text{ Hz}$), 2,31, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,71, (hex., 2H, $J = 5,70 \text{ Hz}$), 0,92, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-fenyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), bylo za použití methyl-4-(3-(7-propyl-3-fenyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

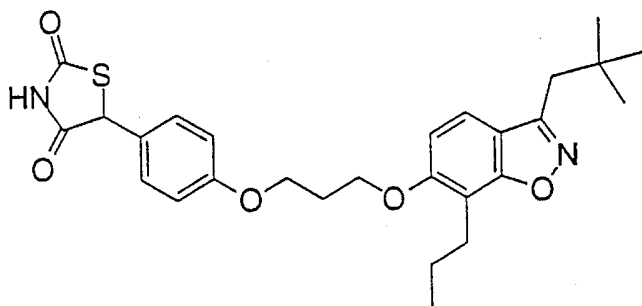
delta, 8,23, (š.s., 1H), 7,92, (d.d., 2H, $J = 7,90, 2,60$ Hz), 7,64, (d., 1H, $J = 8,70$ Hz), 7,52, (m., 3H), 7,31, (d., 2H, $J = 8,60$ Hz), 6,98, (d., 2H, $J = 8,80$ Hz), 6,92, (d.d., 2H, $J = 8,70, 2,10$ Hz), 4,26, (t., 2H, $J = 6,10$ Hz), 4,20, (t., 2H, $J = 6,00$ Hz), 3,67, (s., 3H), 3,55, (s., 2H), 2,90, (t., 2H, $J = 7,30$ Hz), 2,31, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,71, (hex., 2H, $J = 5,70$ Hz), 0,92, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie-chemická ionizace. (CI-MS):

$m/e = 503,0$, (M+1);

P ř í k l a d 3)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-neopentyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Stupeň A)

Příprava methyl-4-(3-(7-propyl-3-neopentyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 7-propyl-3-neopentyl-6-hydroxy-benz-/4,5/-isoxazolu, (Mezinárodní patentová přihláška, WO-97/28.137), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,34, (d., 1H, $J = 8,70 \text{ Hz}$), 7,17, (d.d., 2H, $J = 8,70, 2,10 \text{ Hz}$), 6,90, (d., 1H, $J = 8,70 \text{ Hz}$), 6,86, (d.d., 2H, $J = 8,70, 2,10 \text{ Hz}$), 4,23, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 4,18, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 3,67, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 2,85, (t., 2H, $J = 7,20 \text{ Hz}$), 2,78, (s., 2H), 2,28, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,66, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 1,02, (s., 9H), 0,92, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

Stupeň B)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-neopentyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

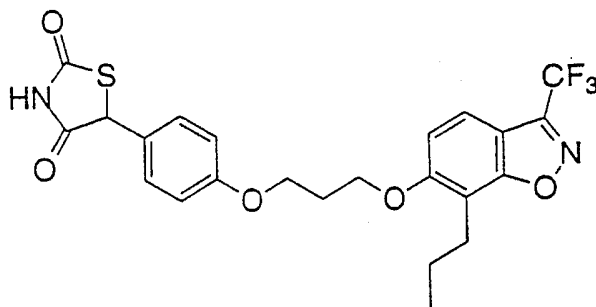
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkledu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(3-(7-propyl-3-neopentyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,10, (š.s., 1H), 7,34 - 7,30, (m., 3H), 6,88 - 6,93, (m., 3H), 5,32, (s., 1H), 4,24 - 4,17, (m., 4H), 2,82, (t., 2H, $J = 7,20 \text{ Hz}$), 2,78, (s., 2H), 2,28, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,66, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 1,02, (s., 9H), 0,92, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 4)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-trifluormethyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-(7-propyl-3-trifluormethyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 7-propyl-3-trifluormethyl-6-hydroxy-benz-/4,5/-isoxazolu, (Mezinárodní patentová přihláška, WO-97/28.137), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,53, (d., 1H, $J = 8,20 \text{ Hz}$), 7,18, (d.d., 2H, $J = 8,70, 2,10 \text{ Hz}$), 7,05, (d., 1H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 6,86, (d.d., 2H, $J = 8,70, 2,10 \text{ Hz}$), 4,27, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 4,18, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 3,65, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 2,88, (t., 2H, $J = 7,20 \text{ Hz}$), 2,30, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,66, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 0,92, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-trifluormethyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(3-(7-propyl-3-trifluormethyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

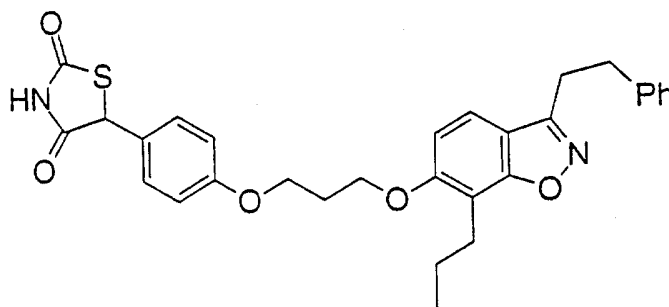
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,05, (š.s., 1H), 7,53, (d., 1H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 7,32, (d.d., 2H, $J = 8,70, 2,10 \text{ Hz}$), 7,06, (d., 1H, $J = 8,60 \text{ Hz}$), 6,92, (d.d., 2H, $J = 8,70, 2,10 \text{ Hz}$), 5,32, (s., 1H), 4,27, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 4,18, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 2,85, (t., 2H, $J = 7,50 \text{ Hz}$), 2,28, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,66, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 0,92, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie- CI : m/z , 512,30, ($\text{M} + \text{NH}_4$);

P ř í k l a d 5)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-fenetyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyl-oxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-(7-propyl-3-fenetyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla ze použití 7-propyl-3-fenetyl-6-hydroxy-benz-/4,5/-isoxazolu, (Mezinárodní patentová přihláška, WO-97/28.137,), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,28 - 7,16, (m., 8H), 6,88 - 6,84, (m., 3H), 4,21, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 4,16, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 3,67, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 3,22 - 3,12, (m., 4H), 2,85, (t., 2H, $J = 7,20 \text{ Hz}$), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,66, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 0,92, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-fenetyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyl-oxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla ze použití methyl-4-(3-(7-propyl-3-trifluor-methyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenylacetátu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

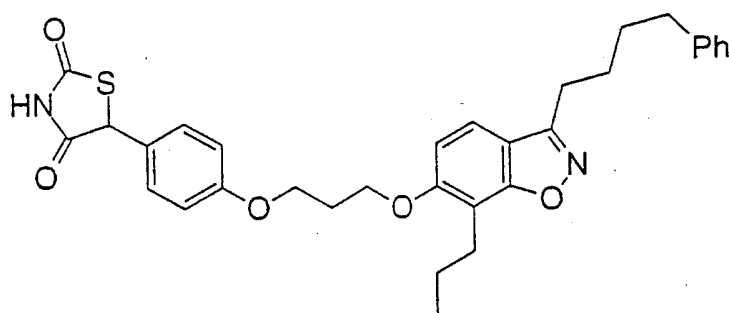
delta, 8,10, (š.s., 1H), 7,32 - 7,19, (m., 8H), 6,93 - 6,86, (m., 3H), 4,23 - 4,17, (m., 4H), 3,22 - 3,10, (m., 4H), 2,85, (t., 2H, $J = 7,20 \text{ Hz}$), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$),

1,66, (hex., 2H, $J = 5,90$ Hz), 0,92, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie-CI: m/z , 531,50, (M+1);

P ř í k l a d 6)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-fenylbutyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyl-oxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-(7-propyl-3-fenylbutyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 7-propyl-3-fenylbutyl-6-hydroxy-benz-/4,5/-isoxazolu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,31, (d., 1H, $J = 8,60 \text{ Hz}$), 7,26 - 7,13, (m., 8H),
6,88 - 6,84, (m., 2H), 4,21, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 4,16,
(t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 3,67, (s., 3H), 3,54, (s., 2H),
2,91, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,82, (t., 2H, $J = 7,50 \text{ Hz}$),
2,66, (t., 2H, $J = 7,20 \text{ Hz}$), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$),
1,90 - 1,70, (m., 4H), 1,66, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 0,92,
(t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-fenylbutyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyl-
oxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkledu 1),
Stupeň C), byla za použití methyl-(3-(7-propyl-3-fenylbutyl) -
6-benz-/4,5/-isoxazolyl-oxo)-propoxy)-fenylacetátu, získaného v
rámci předcházejícího, výše popsáného Stupně A), jako výchozího
materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

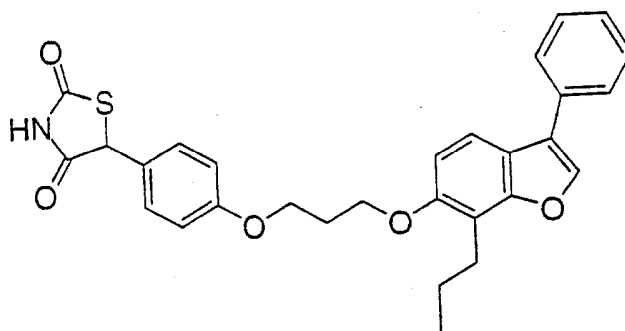
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,10, (š.s., 1H), 7,32 - 7,29, (m., 3H), 7,26 - 7,20,
(m., 2H), 7,17 - 7,11, (m., 3H), 6,93 - 6,87, (m., 3H),
4,23 - 4,16, (m., 4H), 2,91, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,82,
(t., 2H, $J = 7,50 \text{ Hz}$), 2,66, (t., 2H, $J = 7,20 \text{ Hz}$), 2,29,
(kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,90 - 1,70, (m., 4H), 1,66,
(hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 0,92, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie- CI : m/e , 559,70, (M+1);

P ř í k l a d 7)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-fenylbenzofuran-6-yl)-oxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-(7-propyl-3-fenyl-benzofuran-6-yl)-propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 6-hydroxy-7-propyl-3-fenylbenzofuranu, (Mezinárodní patentová přihláška WO-97/27.857), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,69, (s., 1H), 7,68 - 7,59, (m., 2H), 7,54, (d., 1H, $J = 8,50$ Hz), 7,45 - 7,131, (m., 3H), 7,18 - 7,15, (m., 2H), 6,92, (d., 1H, $J = 8,50$ Hz), 6,90 - 6,85, (m., 2H), 4,21 - 4,16, (m., 4H), 3,67, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 2,88, (t., 2H, $J = 7,40$ Hz), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30$,

Hz), 1,66, (hex., 2H, J = 5,90 Hz), 0,92, (t., 3H, J = 7,30 Hz).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-fenyl-benzofuran-6-yl)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

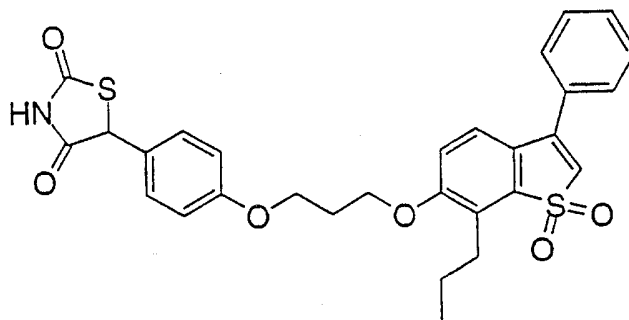
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), bylo za použití methyl-4-(3-(7-propyl-3-fenylbenzofuran-6-yl)-propoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 8,18, (š.s., 1H), 7,69, (s., 1H), 7,63 - 7,59, (m., 2H), 7,55, (d., 1H, J = 8,50 Hz), 7,45 - 7,40, (m., 2H), 7,36 - 7,27, (m., 2H), 6,90 - 6,55, (m., 3H), 5,31, (s., 1H), 4,21 - 4,16, (m., 4H), 3,67, (s., 3H), 2,88, (t., 2H, J = 7,40 Hz), 2,29, (kvint., 2H, J = 6,30 Hz), 1,66, (hex., 2H, J = 5,90 Hz), 0,92, (t., 3H, J = 7,30 Hz).

P ř í k l a d 8)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-fenylbenzothiofen-1,1-dioxid-6-yl)-oxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-(7-propyl-3-fenyl-benzothiofen-1,1-dioxid-6-yl)-propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla ze použití 6-hydroxy-7-propyl-3-fenylbenzothiofen-1,1-dioxidu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nede-
pise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,50 - 7,42, (m., 4H), 7,31, (d., 2H, J = 8,80 Hz),
7,19 - 7,16, (d., 2H, J = 8,30 Hz), 6,92 - 6,83, (m., 3H),
6,46, (s., 1H), 4,21 - 4,16, (m., 4H), 3,67, (s., 3H),
3,54, (s., 2H), 2,95, (t., 2H, J = 7,40 Hz), 2,29, (kvint.,
2H, J = 6,30 Hz), 1,71, (hex., 2H, J = 5,90 Hz), 1,01, (t.,
3H, J = 7,30 Hz).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-fenyl-benzothiofen-1,1-dioxid-6-yl)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(3-(7-propyl-3-fenylbenzothiofen-1,1-dioxid-6-yl)-propoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

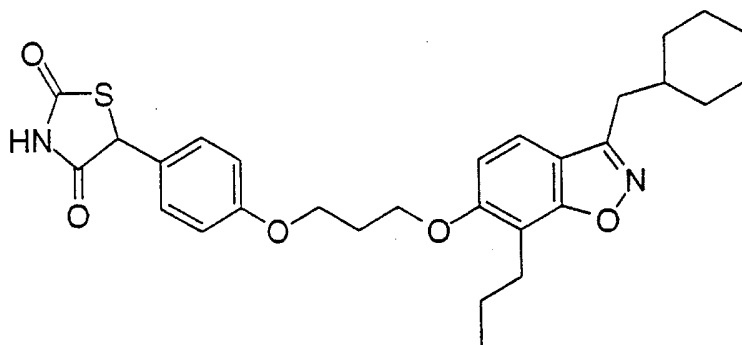
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,05, (š.s., 1H), 7,50 - 7,42, (m., 4H), 7,31, (d., 2H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 7,19 - 7,16, (d., 2H, $J = 8,30 \text{ Hz}$), 6,92 - 6,83, (m., 3H), 6,46, (s., 1H), 5,32, (s., 1H), 4,21 - 4,16, (m., 4H), 2,95, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,71, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 1,01, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie- CI : m/e , 567,30, ($\text{M}+\text{NH}_4$);

P ř í k l a d 9)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-cyklohexylmethyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



238800

S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-(7-propyl-3-cyklohexylmethyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití (3-cyklohexylmethyl-6-hydroxy-7-propyl)-benz-/4,5/-isoxazolu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,36, (d., 1H, $J = 8,60 \text{ Hz}$), 7,32, (d.d., 2H, $J = 6,70, 1,90 \text{ Hz}$), 6,93 - 6,88, (m., 3H), 4,23 - 4,17, (m., 4H), 3,84, (s., 3H), 3,72, (s., 2H), 2,84, (t., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 2,77, (d., 2H, $J = 7,0 \text{ Hz}$), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,85 - 1,00, (m., 13H), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-cyklohexylmethyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(3-(7-propyl-3-cyklohexylmethyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

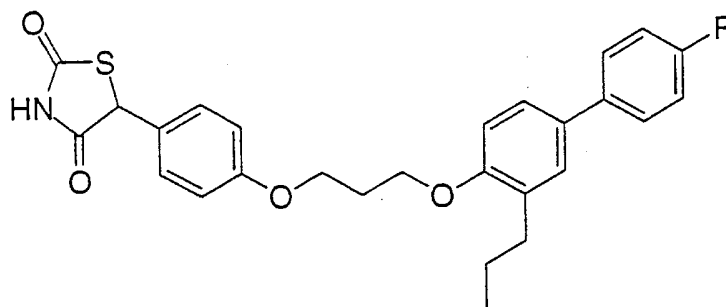
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,25, (s., 1H), 7,36, (d., 1H, $J = 8,60 \text{ Hz}$), 7,32,

((d.d., 2H, $J = 6,70, 1,90$ Hz), 6,93 - 6,88, (m., 3H), 5,32, (s., 1H), 4,23 - 4,17, (m., 4H), 2,84, (t., 2H, $J = 6,30$ Hz), 2,77, (d., 2H, $J = 7,00$ Hz), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,85 - 1,00, (m., 13H), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

P ř í k l a d 10)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorbifenyloxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



St u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorbifenyloxy)-propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 2-propyl-4-(4-fluorfenyl)-fenolu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,32 - 7,24, (m., 4H), 7,02 - 6,79, (m., 7H), 4,20 - 4,16, (m., 4H), 3,80, (s., 3H), 3,70, (s., 2H), 2,53, (t., 2H, 7,40 Hz), 2,26, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,55, (hex., 2H, 5,60 Hz), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-(4'-fluorbifenyloxy)-propoxy)-fenyl)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

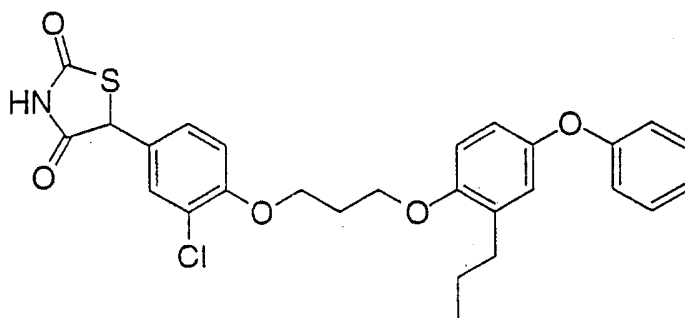
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkledu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(3-(2-propyl-(4'-fluorbifenyloxy)-propoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žadaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,01, (š.s., 1H), 7,32 - 7,24, (m., 4H), 7,02 - 6,79, (m., 7H), 5,32, (s., 3H), 4,20 - 4,16, (m., 4H), 2,53, (t., 2H, 7,40 Hz), 2,26, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,55, (hex., 2H, 5,60 Hz), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

P ř í k l a d 11)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-chlor-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 4-(3-bromopropoxy)-3-propylfenyl-fenyletheru

Roztok, připravený rozpuštěním 12,0 g, (52,60 mmolu), 4-fenoxy-2-propylfenolu, dále 31,86 g, (157,81 mmolu), 1,3-di-brompropenu, a 18,0 g, (55,23 mmolu), uhličitenu cesného, ve 110,0 ml, dimethylformamidu, byl míchán při teplotě místnosti přes noc.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát a 0,2N roztok kyseliny chlorovodíkové, a po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a poté byla vysušena se sírenem sodným. Po zfiltrování byla organická vrstva odpařena, a zbytek ve formě látky olejovité konzistence byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi dichlormethen : hexan, (1,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

S t u p e ň B)

Příprava methyl-4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-chlorfenylacetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 2,50 g, (7,18 mmolu), 4-(3-brompropoxy)-3-propylfenyl-fenyletheru, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), dále 1,42 g, (7,11 mmolu), methyl-3-chlor-4-hydroxyfenylacetátu, a 2,43 g, (7,45 mmolu), uhličitenu cesného, byl míchán přes noc při teplotě 40,0°C.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát a 0,2N roztok kyseliny chlorovodíkové, a po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a poté byla vysušena se sírenem sodným. Po zfiltrování byla organická vrstva odpařena, a zbytek, ve formě látky olejovité konzistence, byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi 10%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,24 - 7,29, (m., 3H), 7,10, (d.d., 1H, J = 8,40, 2,10 Hz), 7,00, (t., 1H, J = 7,30 Hz), 6,92 - 6,80, (m., 6H), 4,22, (t., 2H, J = 6,10 Hz), 4,16, (t., 2H, J = 6,00 Hz), 3,67, (s., 3H), 3,52, (s., 2H), 2,53, (t., 2H ; J = 7,40 Hz), 2,30, (kvint., 2H, J = 6,30 Hz), 1,55, (hex., 2H, 5,60 Hz), 0,89, (t., 3H, J = 7,30 Hz).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-chlorfenyl/-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-chlorfenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu,

23.08.00

59

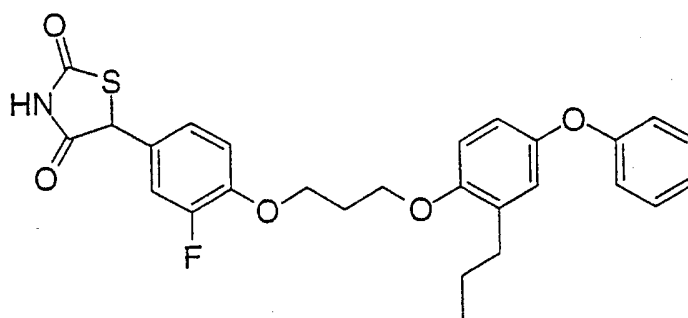
připraveno žadaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,46, (š.s., 1H), 7,42, (d., 1H, $J = 2,30 \text{ Hz}$), 7,29 - 7,23, (m., 3H), 7,02 - 6,80, (m., 7H), 5,27, (s., 1H), 4,24, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 4,15, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 3,67, (s., 3H), 3,52, (s., 2H), 2,53, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,30, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,55, (hex., 2H, 5,60 Hz), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 12)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-fluor-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-fluorfenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 11), Stupeň B), byla za použití methyl-3-fluor-4-hydroxyfenylacetátu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,23 - 7,28, (m., 3H), 7,11, (d.d., 1H, $J = 8,40$, 2,10 Hz), 7,03, (t., 1H, $J = 7,30$ Hz), 6,92 - 6,82, (m., 6H), 4,24, (t., 2H, $J = 6,10$ Hz), 4,14, (t., 2H, $J = 6,00$ Hz), 3,66, (s., 3H), 3,52, (s., 2H), 2,51, (t., 2H, $J = 7,40$ Hz), 2,31, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,54, (hex., 2H, 5,60 Hz), 0,86, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-fluor-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

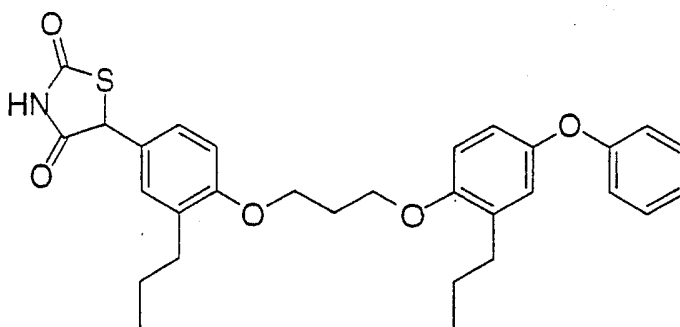
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-fluorfenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,98, (š.s., 1H), 7,42, (d., 1H, $J = 2,30$ Hz), 7,29 - 7,23, (m., 3H), 7,02 - 6,80, (m., 7H), 5,27, (s., 1H), 4,24 (t., 2H, $J = 6,10$ Hz), 4,15, (t., 2H, $J = 6,00$ Hz), 3,67, (s., 3H), 3,52, (s., 2H), 2,53, (t., 2H, $J = 7,40$ Hz), 2,30, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,55, (hex., 2H, 5,60 Hz), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

P ř í k l a d 13)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-propyl-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-propylfenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 11), Stupeň B), bylo z methyl-4-hydroxy-3-propylfenylacetátu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,31 - 7,25, (m., 2H), 7,07 - 6,80, (m., 9H), 4,18 ± 4,13, (m., 4H), 3,67, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 2,58 - 2,53, (m., 4H), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,61 - 1,55, (m., 4H), 0,96 - 0,86, (m., 6H).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-propyl-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

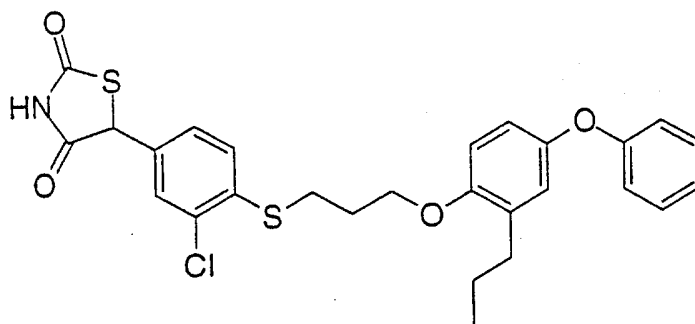
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-propylfenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,04, (š.s., 1H), 7,28 - 7,24, (m., 2H), 7,18, (d.d., 1H, $J = 8,40$, 2,30 Hz), 7,12, (d., 1H, $J = 2,50$ Hz), 7,00, (t., 1H, $J = 7,40$ Hz), 6,92 - 6,79, (m., 6H), 5,30, (s., 1H), 4,18 - 4,13, (m., 4H), 2,58 - 2,53, (m., 4H), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,61 - 1,55, (m., 4H), 0,96 - 0,86, (m., 6H).

P ř í k l a d 14)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propylthio)-3-chlor-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-3-chlor-4-(3-brompropylthio)-fenylacetátu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 8,50 g, (0,0295 molu), methyl-3-chlor-4-dimethylkarbamoylthio-fenylacetátu, ve 30,0 ml, methanolu, bylo přidáno 7,0 ml, (0,034 molu), 25%ního roztoku methoxidu sodného v methanolu, a vzniklá reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 2,0 hodin.

Analysou za použití chromatografie na tenké vrstvě (TLC), byl zjištěn zbytkový karbamát, použitý jako výchozí materiál.

Poté byl ku reakční směsi přidán další 1,0 ml, roztoku methoxidu sodného v methanolu, a směs byla míchána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu dalších 30,0 minut. Po následném ochlazení na teplotu místnosti, byl roztok thiolátu přidán po kapkách ku roztoku, získanému rozpuštěním 12,0 ml, (0,12 molu), 1,3-dibrompropanu ve 30,0 ml, methanolu, a výsledný reakční směs byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 3,0 hodin, a poté byla ochlazena na teplotu místnosti.

Poté, co byla reakční směs ponechána stát v klidu přes noc, byla reakce zastavena přelitím směsi do ledem vychlazené vody. Poté, co bylo pH směsi upraveno pomocí koncentrované kyseliny chlorovodíkové na hodnotu 1,0, byla směs ve formě vodného roztoku extrahována nejprve s 0,20 litry, a poté 2x vždy s 1,0 litrem ethylacetátu.

Spojené organické vrstvy byly promyty postupně s vodou, a se solenkou, a po vysušení s bezvodým síranem hořečnatým byly zfiltrvány, a zahuštěny.

Výsledný zbytek byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi 10%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (CDCl₃):

delta, 7,25 - 7,32, (m., 2H), 7,15, (d.d., 1H, J = 8,10,

1,80 Hz), 3,71, (s., 3H), 3,57, (s., 2H), 3,55, (t., 2H, $J = 7,70$ Hz), 3,10, (t., 2H, $J = 7,70$ Hz), 2,18, (m., 2H),

S t u p e ň B)

Příprava methyl-4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propylthio)-3-chlorfenylacetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 2,50 g, (7,18 mmolu), 4-(3-brompropoxy)-3-propylfenyl-fenyletheru, dále 1,42 g, (7,11 mmolu), methyl-3-chlor-4-hydroxyfenylacetátu, a 2,43 g, (7,45 mmolu), uhličitenu cesného, ve 20,0 ml, dimethylformamidu, byl míchán přes noc při teplotě 40,0°C.

Poté byla vzniklá reakční směs vytřepána mezi ethylacetát a 0,2N roztok kyseliny chlorovodíkové, a po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a po vysušení se síranem sodným byla zfiltrována a odpařena až na látku olejovité konzistence, která byla chromatografována na silikagelu, ze použití směsi 10%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,24 - 7,29, (m., 3H), 7,10, (d.d., 1H, $J = 8,40$, 2,10 Hz), 7,00, (t., 1H, $J = 7,30$ Hz), 6,92 - 6,80, (m., 6H), 4,22, (t., 2H, $J = 6,10$ Hz), 4,16, (t., 2H, $J = 6,00$ Hz), 3,67, (s., 3H), 3,52, (s., 2H), 2,53, (t., 2H, $J = 7,40$ Hz), 2,30, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,55, (hex., 2H, 5,60 Hz), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propylthio)-3-chlor-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

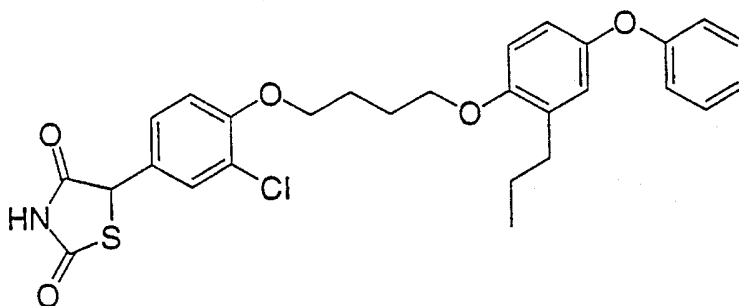
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propylthio)-3-chlorfenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nedpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,60, (š.s., 1H), 7,42, (d., 1H, $J = 2,30 \text{ Hz}$), 7,29 - 7,23, (m., 3H), 7,02 - 6,80, (m., 7H), 5,27, (s., 1H), 4,24, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 4,15, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 3,67, (s., 3H), 3,52, (s., 2H), 2,53, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,30, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,55, (hex., 2H, $5,60 \text{ Hz}$), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 15)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-3-chlor-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 4-(4-brombutoxy)-3-propylfenyl-fenyletheru

Roztok, připravený rozpuštěním 25,0 g, (0,11 molu), 4-fenoxy-2-propylfenolu, dále 70,99 g, (0,33 molu), 1,4-dibrombutanu, a 39,28 g, (0,12 molu), uhličitanu cesného, ve 250,0 ml, vysušeného dimethylformamidu, byl míchán při teplotě místnosti přes noc.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát a 0,2N roztok kyseliny chlorovodíkové. Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a po vysušení se síranem sodným, byla zfiltrována a odpařena.

Výsledný zbytek ve formě látky olejovité konzistence, byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi dichlormethan : hexan, (1,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

S t u p e ň B)

Příprava methyl-4-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-3-chlor-fenylacetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 5,70 g, (15,75 mmolu), 4-(4-brombutoxy)-3-propylfenyl-fenyletheru, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), dále 3,0 g, (15,00 mmolu), methyl-3-chlor-4-hydroxyfenylacetátu, a 5,38 g, (16,50 mmolu), uhličitanu cesného, v 50,0 ml, dimethylformamidu, byl míchán při teplotě 40,0°C, přes noc.

Vzniklá reakční směs byla poté vytřepána mezi ethylacetát, a 0,2N roztok kyseliny chlorovodíkové. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a po

vysušení se síranem sodným, byla zfiltrována a odpařena.

Výsledný zbytek ve formě látky olejovité konzistence, byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi 10%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,28 - 7,24, (m., 3H), 7,10, (d.d., 1H, $J = 8,40$, 2,20 Hz), 7,02 - 6,98, (m., 1H), 6,92 - 6,76, (m., 6H), 4,09, (t., 2H, $J = 5,70$ Hz), 4,01, (t., 2H, $J = 5,80$ Hz), 3,67, (s., 3H), 3,52, (s., 2H), 2,53, (t., 2H, $J = 7,40$ Hz), 2,02, (m., 4H), 1,55, (hex., 2H, 5,60 Hz), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-3-chlorfenyl/-2,4-thiazolidindionu

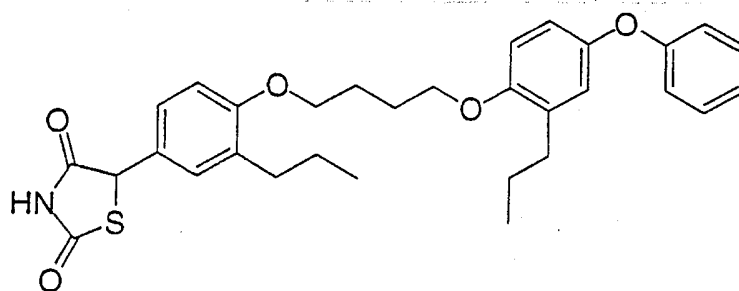
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C, byla za použití methyl-4-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-3-chlorfenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,12, (š.s., 1H), 7,42, (d., 1H, $J = 2,40$ Hz), 7,28 - 7,23, (m., 3H), 7,02 - 6,75, (m., 7H), 5,28, (s., 1H), 4,09, (t., 2H, $J = 5,70$ Hz), 4,03, (t., 2H, $J = 5,80$ Hz), 3,67, (s., 3H), 3,52, (s., 2H), 2,53, (t., 2H, $J = 7,40$ Hz), 2,02, (m., 4H), 1,55, (hex., 2H, 5,60 Hz), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

P ř í k l a d 16)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-3-chlorfenyl/-
2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-3-propyl-
fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 15),
Stupeň A), byla ze použití methyl-3-propyl-4-hydroxy-fenylace-
tátu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise
uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,31 - 7,25, (m., 2H), 7,04 - 6,76, (m., 9H), 4,02 -
4,00, (m., 4H), 3,67, (s., 3H), 3,55, (s., 2H), 2,61 -
2,53, (m., 4H), 2,03 - 1,98, (m., 4H), 1,66 - 1,55, (m.,
4H), 0,98 - 0,90, (m., 6H).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-fenoxy-fenoxy)-butoxy)-3-propyl-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

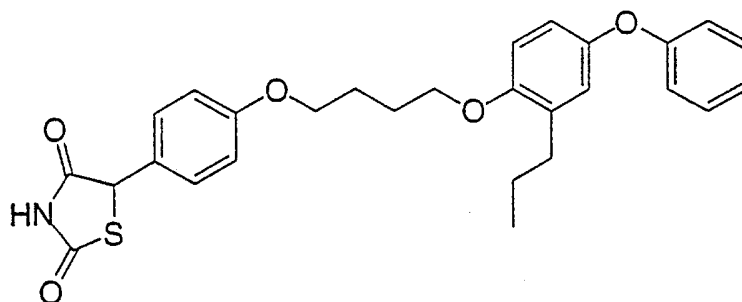
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla ze použití methyl-4-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-3-propylfenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,14, (š.s., 1H), 7,29 - 7,24, (m., 2H), 7,19 - 6,12, (m., 2H), 7,02 - 6,90, (m., 1H), 6,84 - 6,75, (m., 6H), 5,30, (s., 1H), 4,02 - 4,00, (m., 4H), 3,67, (s., 3H), 3,55, (s., 2H), 2,61 - 2,53, (m., 4H), 2,03 - 1,98, (m., 4H), 1,68 - 1,55, (m., 4H), 0,98 - 0,90, (m., 6H).

P ř í k l a d 17)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-fenyl-acetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 15), Stupeň A), byla za použití methyl-4-hydroxyfenylacetátu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,32 - 7,23, (m., 5H), 7,02 - 6,76, (m., 7H), 4,02 - 4,00, (m., 4H), 2,54, (t., 2H, $J = 6,40 \text{ Hz}$), 2,01 - 1,94, (m., 4H), 1,56, (hex., 2H, $J = 6,70 \text{ Hz}$), 0,90, (t., 3H, $J = 7,40 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

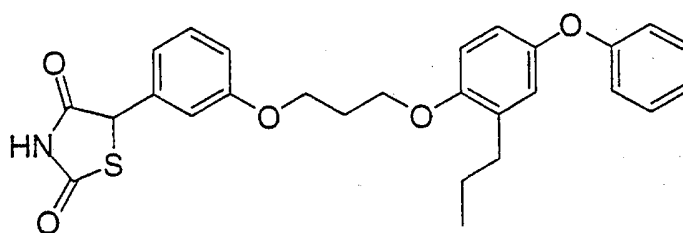
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,01, (š.s., 1H), 7,32 - 7,23, (m., 5H), 7,02 - 6,76, (m., 7H), 5,32, (s., 1H), 4,02 - 4,00, (m., 4H), 2,54, (t., 2H, $J = 6,40 \text{ Hz}$), 2,01 - 1,94, (m., 4H), 1,56, (hex., 2H, $J = 6,70 \text{ Hz}$), 0,90, (t., 3H, $J = 7,40 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 18)

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-3-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenyl-acetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 11), Stupeň B), byla ze použití methyl-3-hydroxyfenylacetátu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nedejse uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,29 - 7,19, (m., 3H), 7,01 - 6,72, (m., 9H), 4,16, (t., 2H, $J = 6,20 \text{ Hz}$), 4,11, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 3,67, (s., 3H), 3,57, (s., 2H), 2,55, (t., 2H, $J = 6,20 \text{ Hz}$), 2,27, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,56, (hex., 2H, $J = 7,20 \text{ Hz}$), 0,96, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

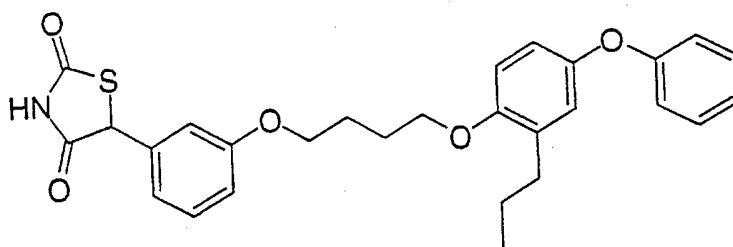
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-3-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,48, (š.s., 1H), 7,32 - 7,24, (m., 3H), 7,02 - 6,79, ((m., 9H), 5,30, (s., 1H), 4,16, (t., 2H, $J = 6,20$ Hz), 4,11, (t., 2H, $J = 6,10$ Hz), 3,67, (s., 3H), 3,57, (s., 2H), 2,55, (t., 2H, $J = 6,20$ Hz), 2,27, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,56, (hex., 2H, $J = 7,20$ Hz), 0,96, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

P ř í k l a d 19)

Příprava 5-/3-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-3-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 15), Stupeň A), byla za použití methyl-3-hydroxyfenylacetátu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,31 - 7,22, (m., 5H), 7,01 - 6,76, (m., 7H), 4,01 - 4,00, (m., 4H), 2,54, (t., 2H, $J = 6,40 \text{ Hz}$), 2,00 - 1,94, (m., 4H), 1,55, (hex., 2H, $J = 6,70 \text{ Hz}$), 0,91, (t., 3H, $J = 7,40 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/3-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

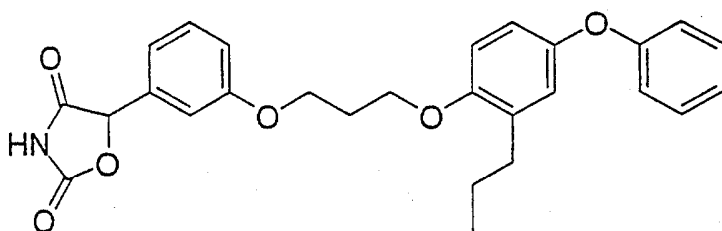
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-3-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,93, (š.s., 1H), 7,31 - 7,22, (m., 5H), 7,00 - 6,75, (m., 7H), 5,31, (s., 1H), 4,02 - 4,00, (m., 4H), 2,53, (t., 2H, $J = 6,40 \text{ Hz}$), 2,01 - 1,93, (m., 4H), 1,55, (hex., 2H, $J = 6,70 \text{ Hz}$), 0,91, (t., 3H, $J = 7,40 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 20)

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-oxezolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-3-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-mandelátu (mandelát = 2-hydroxy-2-fenylethanoát)

Roztok, připravený rozpuštěním 253,0 mg, (1,39 mmolu), methyl-3-hydroxymandelátu, dále 500,0 mg, (1,44 mmolu), 4-(3-brompropoxy)-3-propylfenyl-fenyletheru, a 475,0 mg, (1,46 mmolu), uhličitanu cesného, v 5,0 ml vysušeného dimethylformidu, byl míchán při teplotě místnosti přes noc.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát, a 0,2N roztok kyseliny chlorovodíkové, a po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a poté, co byla vysušena se síranem sodným, byla zfiltrována a odpařena.

Výsledný zbytek ve formě látky olejovité konzistence byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi dichlormethan : hexan, (1,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,29 - 7,24, (m., 3H), 7,03 - 6,79, (m., 9H), 5,12, (d., 1H, $J = 5,70 \text{ Hz}$), 4,18, (t., 2H, $J = 6,20 \text{ Hz}$), 4,13, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 3,40, (d., 1H, $J = 5,70 \text{ Hz}$), 2,55, (t., 2H, $J = 6,20 \text{ Hz}$), 2,27, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,56, (hex., 2H, $J = 7,20 \text{ Hz}$), 0,96, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-oxezolidindionu

Roztok, připravený smícháním 194,0 mg, methyl-3-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-mandelátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), dále 39,0 mg, močoviny, a 0,90 ml, (0,5M) methoxidu sodného, byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem přes noc.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát a vodu, a po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a po vysušení se síranem sodným, byla zfiltrována a odpeřena.

Zbytek ve formě látky olejovité konzistence, byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi 3%ního methanolu v dichlormethanu, jako elučního činidla.

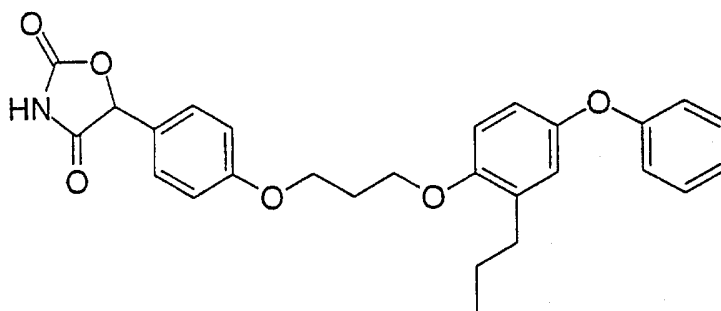
Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,34, (t., 1H, $J = 7,60 \text{ Hz}$), 7,30 - 7,24, (m., 2H), 7,03 - 6,79, (m., 9H), 5,74, (s., 1H), 4,18, (t., 2H, $J = 6,20 \text{ Hz}$), 4,13, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 2,55, (t., 2H, $J = 6,20 \text{ Hz}$), 2,27, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,56, (hex., 2H, $J = 7,20 \text{ Hz}$), 0,96, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 21)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-oxazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava ethyl-4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-mandelátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 20), Stupeň A), byla ze použití ethyl-4-hydroxymandelátu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,32 - 7,24, (m., 5H), 7,01, (t., 1H, $J = 7,40$ Hz), 6,92 - 6,79, (m., 6H), 5,03, (d., 1H, $J = 5,70$ Hz), 4,26, (kvart., 2H, $J = 7,40$ Hz), 4,18, (t., 2H, $J = 6,20$ Hz), 4,13, (t., 2H, $J = 6,10$ Hz), 3,36, (d., 1H, $J = 5,70$ Hz), 2,55, (t., 2H, $J = 6,20$ Hz), 2,27, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,56, (hex., 2H, $J = 7,20$ Hz), 1,21, (t., 3H, $J = 7,20$ Hz), 0,96, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-oxazolidindionu

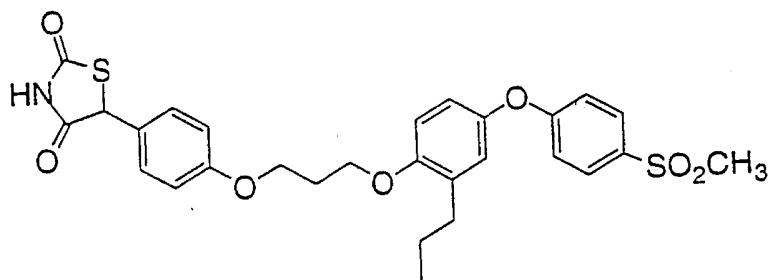
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkľadu 20), Stupeň B), byla ze použití ethyl-4-(3-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-propoxy)-mandelátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,32 - 7,24, (m., 5H), 7,01, (t., 1H, $J = 7,40$ Hz), 6,92 - 6,79, (m., 6H), 5,74, (s., 1H), 4,18, (t., 2H, $J = 6,20$ Hz), 4,13, (t., 2H, $J = 6,10$ Hz), 2,55, (t., 2H, $J = 6,20$ Hz), 2,27, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,56, (hex., 2H, $J = 7,20$ Hz), 0,96, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

P ř í k ľ a d 22)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxyfenolu

S t u p e ň A₁)

Příprava 4-allyloxyfenolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 33,00 g, (0,30 molu), hydrochinonu, a 45,60 g, (0,33 molu), uhličitanu draselného, ve 250,0 ml, vysušeného dimethylformamidu, a míchanému při teplotě 40,0°C po dobu 30,0 minut, bylo následně přidáno 5,20 ml, (0,06 molu), allylbromidu, a vzniklá reakční směs byla míchána přes noc.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát a 0,2N roztok kyseliny chlorovodíkové, a po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta s vodou, a po vysušení se síranem sodným byla zfiltrována a odpařena.

Výsledný zbytek ve formě látky olejovité konzistence byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexan : ethylacetát, (4,0 : 1,0), jako elučního činidla, a byl získán žádaný 4-allyloxyfenol.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 6,74, (d.d., 4H, J = 9,00 Hz, 12,50 Hz), 6,03, (m., 1H), 5,37, (d.d., 1H, J = 1,30 Hz, 15,70 Hz), 5,25, (d.d., 1H, J = 1,30 Hz, 9,00 Hz), 4,64, (š.s., 1H), 4,46, (d., 2H, J = 5,30 Hz).

S t u p e ň A₂)

Příprava 4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxyfenyl-allyletheru

Roztok, připravený rozpuštěním 4,30 g, (28,70 mmolu), 4-allyloxyfenolu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A₁), dále 5,00 g, (28,70 mmolu), 4-fluorfenyl-methylsulfonu, a 4,80 g, (34,45 mmolu), uhličitenu draselného, ve 50,0 ml, vysušeného N,N-dimethylacetamidu, byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem přes noc.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát a 0,2N roztok kyseliny chlorovodíkové. Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva odpeřena, a výsledný zbytek, ve formě látky olejovité konzistence, byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexan : ethylacetát, (5,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Byl získán žádaný 4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxyfenyl-allylether.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,84, (d., 2H, J = 8,90 Hz), 7,00, (m., 6H), 6,08, (m., 1H), 5,44, (d.d., 1H, J = 1,50 Hz, 15,50 Hz), 5,31, (d.d., 1H, J = 1,40 Hz, 8,80 Hz), 4,45, (d., 2H, J = 5,60 Hz), 3,02, (s., 3H).

S t u p e ň A₃)

Příprava 2-allyl-4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxyfenolu

Roztok, připravený rozpuštěním 5,20 g, (0,12 molu), 4-((4'-methylsulfonyl)-fenoxy)-fenyl-allyletheru, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A₂), ve vysušeném 1,2-dichlorbenzenu, byl zahříván přes noc na teplotu 180,0°C.

Poté, po odpaření rozpouštědla z reakční směsi za vakua, byl výsledný zbytek chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexan : ethylacetát, (4,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Byl získán žádaný 2-allyl-4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxyfenol.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,84, (d., 2H, $J = 8,90 \text{ Hz}$), 7,34, (s., 1H), 7,01, (d.d., 2H, $J = 9,80 \text{ Hz}$, $2,00 \text{ Hz}$), 6,84, (d., 2H, $J = 2,20 \text{ Hz}$), 5,97, (m., 1H), 5,18, (d., 1H, $J = 1,40 \text{ Hz}$), 5,15, (d.d., 1H, $J = 1,50 \text{ Hz}$, $5,80 \text{ Hz}$), 4,93, (s., 1H), 3,38, (d., 2H, $J = 6,50 \text{ Hz}$), 3,02, (s., 3H).

S t u p e ň A_4)

Příprava 2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxyfenolu

Roztok, připravený smícháním 3,80 g, (12,40 mmolu), 2-allyl-4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxyfenolu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A_3), a 5%ního palladia na aktivním uhlí, (1,20 g), v 50,0 ml, ethylacetátu, byl míchán při teplotě místnosti, v atmosféře vodíku, po dobu 3,0 hodin.

Poté byla reakční směs zfiltrována přes infuzórovou hliniku, a po prolytí přes krátkou vrstvu silikagelu, byla za vakua zahuštěna.

Byl získán žádaný 2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxyfenol, ve formě látky olejovité konzistence, který byl bez dalšího čištění použit dále.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,86, (d., 2H, $J = 8,90 \text{ Hz}$), 7,02, (d., 2H, $J = 9,90$

Hz), 6,84, (s., 1H), 6,78, (d., 2H, $J = 1,00$ Hz), 4,73, (s., 1H), 3,02, (s., 3H), 2,56, (t., 2H, $J = 7,50$ Hz), 1,62, (kvint., 2H, $J = 7,50$ Hz), 0,95, (t., 3H, $J = 7,40$ Hz).

S t u p e ň B)

Příprava ethyl-4-(3-brompropoxy)-mandelátu

Roztok, připravený rozpuštěním 19,60 g, (0,10 molu), ethyl-4-hydroxymandelátu, dále 60,75 g, (0,30 molu), 1,3-di-brompropanu, a 35,75 g, (0,11 molu), uhličitanu cesného, ve 200,0 ml, vysušeného dimethylformemidu, byl míchán při teplotě místnosti přes noc.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát a 1,0N roztok kyseliny chlorovodíkové. Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta 2x s vodou, jednou se solenkou, a po následném vysušení se síranem sodným byla zfiltrována, a rozpouštědlo bylo ze vaku odstraněno.

Výsledný zbytek ve formě látky olejovité konzistence, byl chromatografován na silikagelu, ze použití gradientové eluce od 100%ního hexanu až po směs dichlormethan : hexan, (2,0 : 1,0). Byl získán žádaný, v nadpise uvedený produkt.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,30, (m., 2H), 6,86, (m., 2H), 5,82, (d., 1H, $J = 5,60$ Hz), 4,20, (m., 2H), 4,08, (t., 3H, $J = 5,60$ Hz), 3,58, (t., 2H, $J = 0,016$ ppm), 3,37, (d., 1H, $J = 5,60$ Hz), 2,29, (m., 2H), 1,21, (t., 3H, $J = 7,20$ Hz).

S t u p e ň C)

Příprava ethyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxy-fenoxypoxy)-mandelátu

Roztok, připravený smícháním 19,0 g, (62,00 mmolu), 2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxyfenolu, (získaného v rámci výše popsaného Stupně A), a 9,40 g, (68,20 mmolu), uhlíčitánu draselného, a 100,0 ml, dimethylformamidu, byl míchán při teplotě 40,0°C, po dobu 0,50 hodiny.

Poté byl ku reakční směsi přidán ethyl-4-(3-brompropoxy)-mandelát, (získaný v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), (19,50 g, 68,90 mmolu), a tato reakční směs byla míchána přes noc. Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát a 1,0N roztok kyseliny chlorovodíkové, a po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a jednou se solankou, a po vysušení se síranem sodným, byla zfiltrována a rozpouštědlo bylo za vakua odstraněno.

Výsledný zbytek, ve formě látky olejovité konzistence, byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi ethylacetát : hexan : dichlormethan, (1,0 : 4,0 : 5,0), jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,30, (m., 2H), 6,86, (m., 2H), 5,82, (d., 1H, J = 5,60 Hz), 4,20, (m., 2H), 4,08, (t., 3H, J = 5,60 ppm), 3,58, (t., 2H, J = 6,40 Hz), 3,37, (d., 1H, J = 5,60 Hz), 2,29, (m., 2H), 1,21, (t., 3H, J = 7,20 Hz).

S t u p e ň D)

Příprava ethyl-alfa-chlor-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl-fenoxy)-propoxy)-fenylacetátu

Ku roztoku, připravenému smícháním 16,80 g, (30,18 mmolu), ethyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxy-fenoxypropoxy)-mendelátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně C), dále 2,95 ml, (36,51 mmolu), pyridinu, a 160,0 ml, toluenu, bylo přidáno 2,88 ml, (39,54 mmolu), thionylchloridu, a vzniklá reakční směs byla míchána přes noc.

Poté byla směs vytřepána mezi ethylacetát a vodu, a po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a jednou se solankou, a po vysušení se síranem sodným, byla zfiltrována.

Po odstranění rozpouštědla z filtrátu za vakua, byl získán zbytek ve formě látky olejovité konzistence, který byl zfiltrován přes vrstvu silikagelu, za použití směsi aceton : hexan, (1,0 : 4,0), jako promávacího činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,86, (m., 2H), 7,35, (m., 2H), 7,03, (m., 2H), 6,92, (m., 2H), 6,87, (š.s., 3H), 5,12, (š.s., 1H), 4,20, (m., 6H), 3,05, (s., 3H), 2,59, (t., 2H, $J = 7,60$ Hz), 2,31, (m., 2H), 1,60, (m., 3H), 1,25, (m., 3H), 0,93, (t., 3H, $J = 7,20$ Hz).

S t u p e ň E)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)-fenoxy)fenoxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

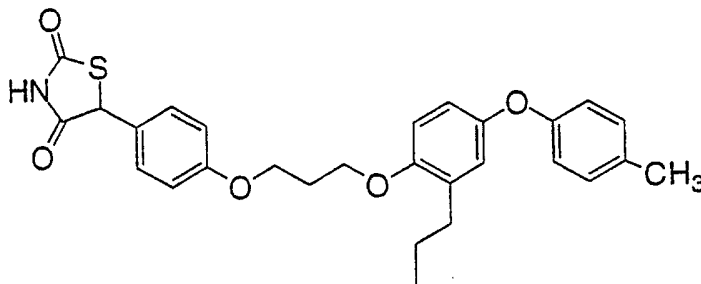
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C, (druhý odstavec), byla za použití ethyl-alfa-chlor-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylfenoxy)-fenoxy)-propoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně D), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,18, (š.s., 1H), 7,84, (d., 2H, $J = 8,90 \text{ Hz}$), 7,35, (d., 2H, $J = 8,70 \text{ Hz}$), 6,99, (d., 2H, $J = 8,70 \text{ Hz}$), 6,92, (d., 2H, $J = 9,80 \text{ Hz}$), 6,84, (s., 3H), 5,35, (s., 1H), 4,12, (t., 2H, $J = 6,60 \text{ Hz}$), 4,08, (t., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 3,02, (s., 3H), 2,57, (t., 2H, $J = 7,50 \text{ Hz}$), 2,28, (k., 2H, $J = 6,40 \text{ Hz}$), 1,57, (hex., 2H, $J = 5,80 \text{ Hz}$), 0,91, (t., 3H, $J = 7,50 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 23)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylfenoxy)-fenoxypropoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 2-propyl-4-(4'-methylofenoxy)-fenolu

S t u p e ň A₁)

Příprava 4-(4'-methylofenoxy)-benzaldehydu

Roztok, připravený rozpuštěním 4,52 g, (40,29 mmolu), 4-methylofenolu, dále 5,00 g, (40,29 mmolu), 4-fluorbenzaldehydu, a 6,70 g, (48,35 mmolu), uhličitanu draselného, ve 40,0 ml, dimethylacetamidu, byl zahříván ze refluxu pod zpětným chladičem po dobu 12,0 hodin.

Poté, co byla reakční směs ochlazená na teplotu místnosti, byla k ní přidána voda, a směs byla extrahována s ethylacetátem. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta se solankou, a po vysušení se síranem sodným, byla zfiltrována a zhuštěna.

Výsledný zbytek ve formě látky olejovité konzistence byl chromatografován na silikagelu, ze použití směsi 15%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

S t u p e ň A₂)

Příprava 4-(4'-methylofenoxy)-fenolu

Roztok, připravený rozpuštěním 9,00 g, (41,63 mmolu), 4-(4'-methylofenoxy)-benzaldehydu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A₁), ve 75,0 ml, chloroformu,

byl smíchán se 15,80 g, (52,00 mmolu), kyseliny m-chlorperbenzoové, (46-85%ní produkt), a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 3,0 hodin.

Poté byla reakční směs postupně promyta s nasyceným vodným roztokem hydrogensířičitanu sodného, s nasyceným vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, a s vodou. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva zahuštěna, a výsledný zbytek, ve formě látky olejovité konzistence, byl vyjmut do 10,0 ml methanolu, obsahujícího několik kapek koncentrované kyseliny chlorovodíkové, a tento roztok byl míchán při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny.

Po odstranění rozpouštědla za vakua, bylo výsledný zbytek ve formě látky olejovité konzistence chromatografován na silikagelu, za použití směsi 20%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

S t u p e ň A_3)

Příprava 4-(4'-methylofenoxy)-fenyl-allyletheru

Roztok, připravený rozpuštěním 4,75 g, (23,30 mmolu), 4-(4'-methylofenoxy)-fenolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A_2), dále 4,17 g, (30,30 mmolu), uhlíčitanu dreselného, a 2,22 ml, (25,60 mmolu), allylbromidu, v 50,0 ml, dimethylformamidu, byl míchán při teplotě 60,0°C, po dobu 5,0 hodin.

Poté byla reakční směs ochlazena, a po neutralizaci se 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové, byla extrahována s ethylacetátem. Po oddělení organické a vodné fáze, byl organický extrakt promyt se solankou, a po vysušení se síranem sodným, byl zfiltrován, a zahuštěn.

84

Výsledný zbytek, ve formě látky olejovité konzistence, byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi 15%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

Š t u p e ň A₄)

Příprava 4-(4'-methylofenoxy)-2-allylofenolu

Roztok, připravený rozpuštěním 4,00 g, (16,37 mmolu), 4-(4'-methylofenoxy)- fenyl- allyletheru, v 50,0 ml, 1,2-dichlorbenzenu, byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 20,0 hodin.

Po ochlazení roztoku, bylo rozpouštědlo za vakua odstraněno, a výsledný zbytek, ve formě surové látky olejovité konzistence, byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi 15%ního ethylacetátu v hexanu, jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

S t u p e ň A₅)

Příprava 2-propyl-4-(4'-methylofenoxy)-fenolu

Roztok, připravený rozpuštěním 2,30 g, (9,42 mmolu), 4-(4'-methylofenoxy)-2-allylofenolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A₄), a 5%ního palladia na aktivním uhlí, (0,90 g), ve 30,0 ml, ethylacetátu, byl míchán při teplotě místnosti, v atmosféře vodíku, po dobu 3,0 hodin.

88

Poté byla reakční směs zfiltrována přes nízkou vrstvu silikagelu, a filtrát byl ze vakuu zahuštěn.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, která byla bez dalších úprav použita dále.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,19, (d., 2H), 6,86, (d., 1H), 6,83, (d.d., 2H), 6,72, (d., 2H), 4,61, (s., 1H), 2,53, (t., 2H), 2,30, (s., 3H), 1,61, (hex., 2H), 0,96, (t., 3H).

S t u p e ň B)

Příprava methyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methyloxy)-fenoxy)-propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 19,0 g, (62,00 mmolu), 2-propyl-4-(4'-methyloxy)-fenolu, a 19,50 g, (58,90 mmolu), methyl-4-(3-brompropoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci Příkladu 1), Stupeň A), a popsaného výše), jako výchozích materiálů. připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,18, (d., 2H), 7,07, (d., 2H), 6,85, (m., 5H), 6,76, (d., 1H), 6,70, (d., 1H), 5,33, (s., 1H), 4,15, (t., 2H), 4,10, (t., 2H), 3,67, (s., 3H), 3,55, (s., 2H), 2,53, (t., 2H), 2,28, (s., 3H), 2,25, (kvint., 2H), 1,59, (hex., 2H), 0,89, (t., 3H).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylofenoxý)-fenoxý)-propoxý)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

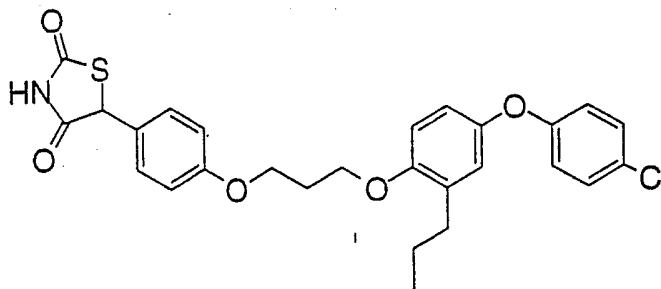
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příklatu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylofenoxý)-fenoxý)-propoxý)-fenylacetátu, (19,50 g, /58,90 mmolu/), (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,32, (š.s., 1H), 7,32, (d., 2H), 7,09, (d., 2H), 6,94, (d., 2H), 6,85, (d., 2H), 6,83, (d., 1H), 6,77, (d.d., 2H), 5,33, (s., 1H), 4,05, (t., 2H), 4,00, (t., 2H), 2,55, (t., 2H), 2,31, (s., 3H), 2,00, (kvint., 2H), 1,59, (hex., 2H), 0,93, (t., 3H).

P ř í k l a d 24)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4'-chlorfenoxý)-fenoxý)-propoxý)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



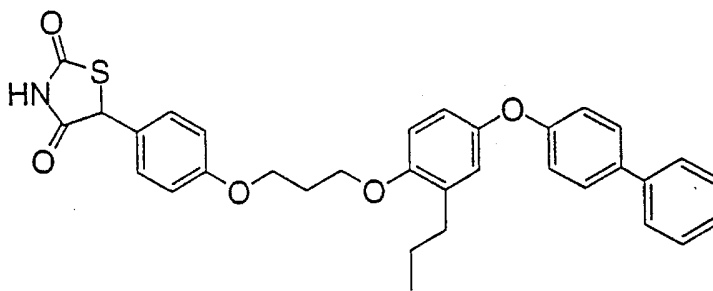
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 23), byla připravena za použití 4-chlorfenolu, na rozdíl od 4-methylfenolu, ve Stupni A), jako výchozího materiálu, žádaná, v nepsané uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,19, (š.s., 1H), 7,33, (d., 2H), 7,22, (d., 2H), 6,93, (d., 2H), 6,85, (d., 1H), 6,84, (d., 2H), 6,80, (d.d., 2H), 5,32, (s., 1H), 4,18, (t., 2H), 4,11, (t., 2H), 2,54, (t., 2H), 2,37, (kvint., 2H), 1,55, (hex., 2H), 0,89, (t., 3H).

P ř í k l a d 25)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4-fenyl)fenoxy)fenoxy)propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 23), byla připravena za použití 4-fenylfenolu, na rozdíl od 4-methyl-

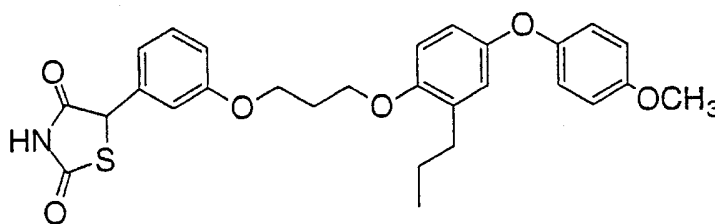
fenolu, ve Stupni A), žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,01, (š.s., 1H), 7,54, (d., 2H), 7,50, (d., 2H), 7,40, (t., 2H), 7,32, (d., 2H), 7,31, (t., 1H), 6,98, (d., 2H), 6,91, (d., 2H), 6,98, (d., 1H), 6,85, (d.d., 1H), 6,87, (d., 1H), 5,28, (s., 1H), 4,05, (t., 2H), 4,00, (t., 2H), 2,56, (t., 2H), 1,99, (kvint., 2H), 1,59, (hex., 2H), 0,92, (t., 3H).

P ř í k l a d 26)

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxv)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



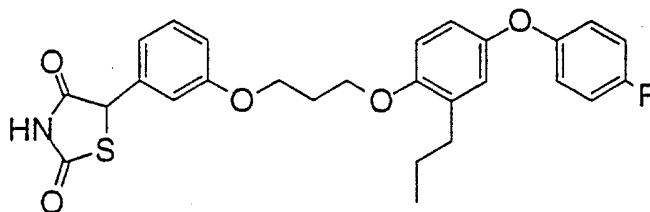
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 23), byla připravena ze použití 4-methoxyfenolu, na rozdíl od 4-methylfenolu, ve Stupni A), jako výchozího materiálu, 5-methyl-3-(3-brompropoxy)-fenylacetátu, na rozdíl od methyl-4-(3-brompropoxy)-fenylacetátu, ve Stupni B), žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,09, (š.s., 1H), 7,31, (t., 1H), 7,23, (m., 1H), 7,25, (d.d., 1H), 6,95, (d., 1H), 6,89, (d., 2H), 6,83, (d., 2H), 6,78, (d., 1H), 6,75, (d., 1H), 6,72, (d.d., 1H), 5,31, (s., 1H), 4,17, (t., 2H), 4,10, (t., 2H), 3,77, (s., 3H), 2,52, (t., 2H), 2,26, (kvint., 2H), 1,54, (hex., 2H), 0,88, (t., 3H).

P ř í k l a d 27)

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-(4-fluorfenoxy)fenoxy)propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 26), byla připravena za použití 4-fluorfenolu, na rozdíl od 4-methoxy-fenolu, jako výchozího materiálu, žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

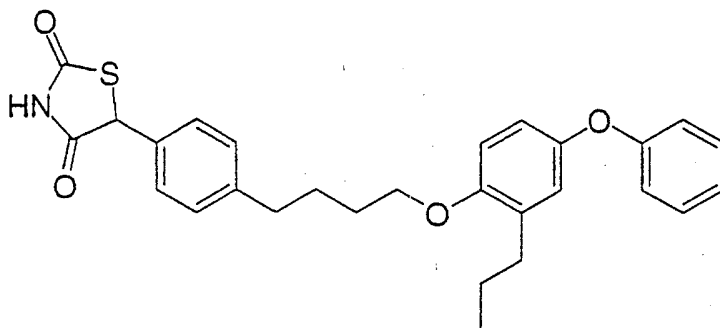
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,01, (š.s., 1H), 7,54, (d., 2H), 7,49, (d., 2H),

7,40, (t., 1H), 7,31, (d., 1H), 7,29, (d., 1H), 6,95, (překrývající d., 2H), 6,87, (d., 1H), 6,85, (d.d., 1H), 5,32, (s., 1H), 4,21, (t., 2H), 4,15, (t., 2H), 2,56, (t., 2H), 2,29, (kvint., 2H), 1,57, (hex., 2H), 0,90, (t., 3H).

P ř í k l a d 28)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-fenoxyfenoxy)-butyl)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-bromfenylacetátu

Směs, připravená smícháním 10,0 g, (46,50 mmolu), kyseliny 4-bromfenylacetové se 125,0 ml, methanolu, a 5,0 ml, kyseliny sírové, byla zahřívána za refluxu pod zpětným chladičem přes noc. Poté byla reakční směs zahuštěna a vytřepána mezi ethylether, a nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného.

Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta s vodou, a se solankou, a po vysušení se síranem sodným byla zfiltrována a odpařena.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě látky olejovité konzistence.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,42, (d., 2H, $J = 8,30$ Hz), 7,13, (d., 2H, $J = 8,30$ Hz), 3,67, (s., 3H), 3,56, (s., 2H).

S t u p e ň B)

Příprave methyl-4-(4-hydroxyl-1-butynyl)-fenylacetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,45 g, (6,35 mmolu), methyl-4-bromfenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), dále 0,89 g, (12,70 mmolu), 1-hydroxy-3-butynu, 0,293 g, 4,0 mol%), tetrakis(trifenylfosfin)-palladis(0), 0,109 g, (12,0 mol%), bromidu mědného, ve 12,50 ml, triethyleminu, byl propláchnut dusíkem, a zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 1,0 hodiny.

Poté byla reakční směs zahuštěna a vytřepána mezi ethylether a nasycený vodný roztok chloridu amonného. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta s vodou a se solankou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla zfiltrována, a odpařena.

Vzniklý zbytek ve formě látky olejovité konzistence byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi chloroform : ethylacetát, (10,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,34, (d., 2H, $J = 8,30$ Hz), 7,12, (d., 2H, $J = 8,30$ Hz), 3,79, (t., 2H, $J = 6,20$ Hz), 3,67, (s., 2H), 3,59, (s., 3H), 2,67, (t., 2H, $J = 6,20$ Hz).

S t u p e ň C)

Příprava methyl-(4-(4-hydroxybutyl)-fenylacetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,38 g, (6,35 mmolu), methyl-(4-(4-hydroxyl-1-butynyl)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), ve 25,0 ml, ethanolu, byl odplyněn a propláchnut dusíkem, a bylo k němu přidáno 10%ní palladium na aktivním uhlí.

Poté byla reakční směs odplyněna a propláchnuta s vodíkem, a následně byla míchána v atmosféře vodíku, při teplotě místnosti, po dobu 2,0 hodin, a poté byla zfiltrována přes infuzórovou hlinku.

Po odpaření filtrátu byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,13 - 7,18, (m., 4H), 3,62 - 3,66, (m., 5H), 3,57, (s., 2H), 2,60, (t., 2H, $J = 7,20$ Hz), 1,59 - 1,68, (m., 4H), 1,40, (š.s., 1H).

S t u p e ň D)

Příprava methyl-(4-(4-(2-propyl-4-fenoxy-fenoxy)-butyl-fenylacetátu

Roztok, připravený rozpuštěním 0,395 g, (1,80 mmolu), methyl-(4-(4-hydroxybutyl)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně C), dále 0,470 g, (2,70 mmolu), anhydridu kyseliny methansulfonové, 0,001 g, (katalytické množství), 4-(dimethylemino)-pyridinu, a 0,267 ml, (2,70 mmolu), pyridinu, ve 2,0 ml, dichlormethanu, byl míchán při teplotě místnosti po dobu 1,0 hodiny.

Poté byla reakční směs zahuštěna, a po naředění s ethylacetátem, byla promyta 2x s vodou, a se solankou. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva vysušena se sírenem sodným, a po zfiltrování byla odpařena, a byl získán zbytek ve formě látky olejovité konzistence.

V předcházející operaci získaná látka olejovité konzistence byla přidána ku reakční směsi, připravené smícháním 0,483 g, (2,12 mmolu), 4-fenoxy-2-propylfenolu, a 0,749 g, (2,30 mmolu), uhličitanu cesného, ve 2,0 ml, dimethylformamidu, a výsledná směs byla míchána při teplotě 60,0°C přes noc.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát, a 0,45M roztok kyseliny citronové(kyselina 2-hydroxypropen-1,2,3-trikarboxylová). Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva zfiltrována a odpařena až na zbytek ve formě látky olejovité konzistence, která byla chromatografována na silikagelu, za použití směsi toluen : hexan, (1,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,27 - 7,18, (m., 7H), 6,92 - 6,75, (m., 5H), 3,93, (š.s., 2H), 3,67, (s., 3H), 3,58, (s., 2H), 2,67, (š.s., 2H), 2,54, (t., 2H, J = 7,30 Hz), 1,81, (š.s., 4H), 1,56, (m., 2H), 0,90, (t., 3H, J = 7,30 Hz).

S t u p e ň E)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-fenoxy-fenoxy)-butyl)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

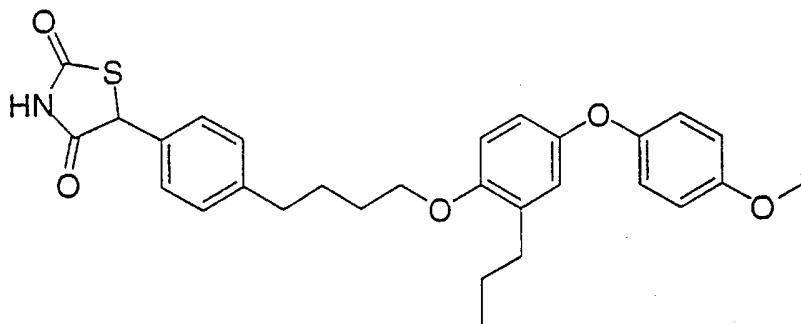
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-(4-(4-(2-propyl-4-fenoxy-fenoxy)-butyl)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně D), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,24, (š.s., 1H), 7,34 - 7,22, (m., 6H), 6,92 - 6,75, (m., 6H), 5,34, (s., 1H), 3,93, (š.s., 2H), 2,69, (š.s., 2H), 2,52, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 1,82, (š.s., 4H), 1,57, (kvint., 2H, $7,50 \text{ Hz}$), 0,90, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 29)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-(4-methoxyfenoxy)fenoxy)butyl)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 28), byla připravena ze použití 2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)-fenolu, na rozdíl od 2-propyl-4-fenoxyfenolu, ve Stupni D), jako výchozího materiálu, žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

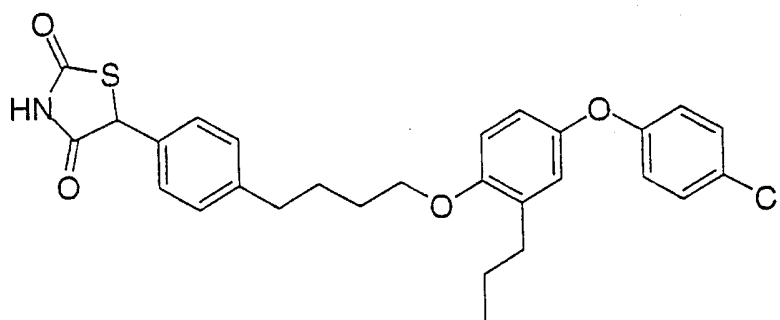
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,98, (š.s., 1H), 7,34, (m., 2H), 7,24, (m., 3H), 6,71 - 6,90, (m., 6H), 5,34, (s., 1H), 3,91, (š.s., 2H), 3,77, (s., 3H), 2,69, (š.s., 2H), 2,52, (t., 2H, $J = 7,30 \text{ Hz}$), 1,81, (š.s., 4H), 1,57, (m., 2H), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie- CI : m/e , 528,30, ($\text{M}+\text{Na}$);

P ř í k l a d 30)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorfenoxy)fenoxy)butyl)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 28), byla připravena za použití 2-propyl-4-(4'-chlorfenoxy)-fenolu, na rozdíl od 2-propyl-4-fenoxyfenolu, ve Stupni D), jako výchozího materiálu, žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

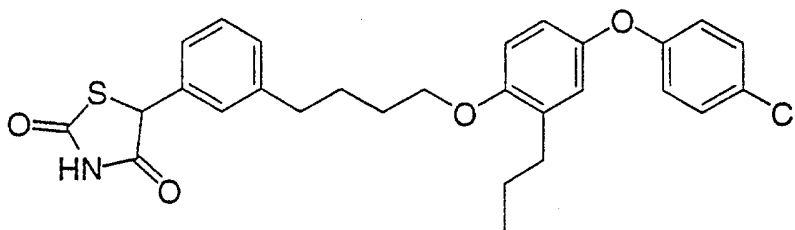
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,98, (š.s., 1H), 7,32, (m., 2H), 7,19, (m., 3H), 6,75 - 6,84, (m., 6H), 5,35, (s., 1H), 3,93, (š.s., 2H), 2,69, (š.s., 2H), 2,54, (t., 2H, $J = 7,60 \text{ Hz}$), 1,81, (š.s., 4H), 1,55, (m., 2H), 0,90, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie- CI : m/e , 532,20, ($\text{M}+\text{Na}$);

P ř í k l a d 31)

Příprava 5-/3-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorfenoxy)-fenoxy)-butyl)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 28), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím

rozdílem, že místo methyl-(4-brom)-fenylacetátu, byl ve Stupni B), použit jako výchozí materiál methyl-(3-brom)-fenylacetát, a ve Stupni D), byl místo 2-propyl-4-fenoxyfenolu, použit jako výchozí materiál 2-propyl-4-(4'-chlorfenoxy)-fenol.

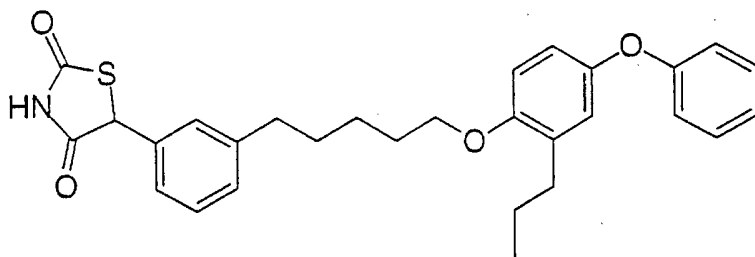
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,20, (š.s., 1H), 7,32 - 7,20, (m., 5H), 6,85 - 6,75, (m., 6H), 5,33, (s., 1H), 3,93, (š.s., 2H), 2,70, (š.s., 2H), 2,54, (t., 2H, $J = 7,60 \text{ Hz}$), 1,81, (š.s., 4H), 1,55, (m., 2H), 0,90, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie- CI : m/e , 532,20, ($\text{M}+\text{Na}$);

P ř í k l a d 32)

Příprava 5-/3-(5-(2-propyl-4-fenoxy-fenoxy)pentyl)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkledu 28), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím rozdílem, že místo methyl-4-bromfenylacetátu, byl ve Stupni B), použit jako výchozí materiál methyl-3-bromefynylacetát, a místo 3-butyn-1-olu byl použit 4-pentyn-1-ol.

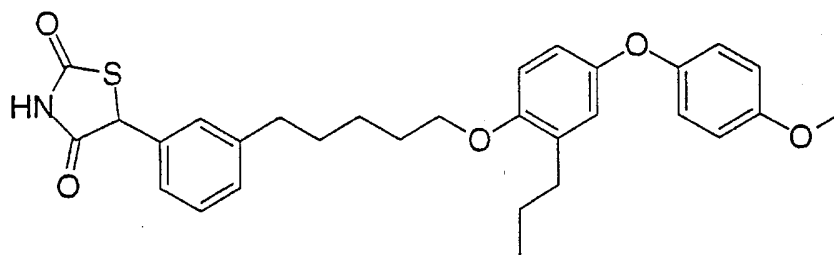
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,11, (š.s., 1H), 7,32 - 7,22, (m., 6H), 7,21 - 6,70, (m., 6H), 5,33, (s., 1H), 3,91, (t., 2H, 6,30 Hz), 2,65, (t., 2H, 7,60 Hz), 2,52, (t., 2H), 1,83 - 1,50, (m., 8H), 0,89, (t., 3H, 7,30 Hz).

Hmotnostní spektrometrie-CI: m/e, 490,30, (M+1);

P ř í k l a d 33)

Příprava 5-/3-(5-(2-propyl-R-(4'-methoxyfenoxy)-fenoxy)pentyl)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 28), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím rozdílem, že místo methyl-4-bromfenylacetátu byl ve Stupni B) použit jako výchozí materiál methyl-3-bromfenylacetát, a ve stejném Stupni B) byl použit ještě místo 3-butyn-1-olu ; 4-pentyn-1-ol, a ve Stupni D), byl jako výchozí materiál použit místo 2-propyl-4-fenoxyfenolu; 2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)-fenol.

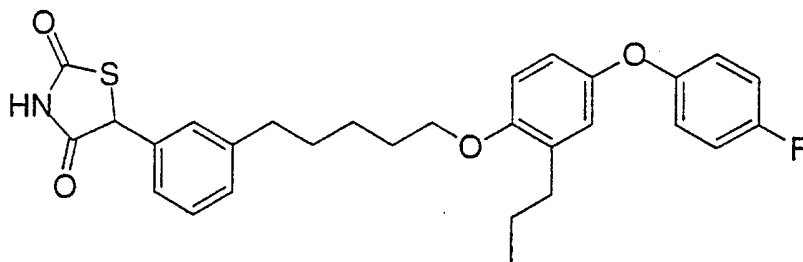
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,19, (š.s., 1H), 7,34, (m., 1H), 7,21, (m., 3H), 6,90 - 6,71, (m., 7H), 5,30, (s., 1H), 3,91, (t., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 3,76, (s., 3H), 2,64, (t., 2H, $J = 7,60 \text{ Hz}$), 2,51, (t., 2H, $J = 7,60 \text{ Hz}$), 1,81 - 1,59, (m., 8H), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie-CI: m/e , 519,30, (M+);

P ř í k l a d 34)

Příprava 5-/3-(5-(2-propyl-4-(4'-fluorfenoxy)-fenoxy)pentyl)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 28), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím rozdílem, že místo methyl-4-bromfenylacetátu byl ve Stupni B) použit jako výchozí materiál methyl-3-bromfenylacetát, a ve Stejném Stupni B) byl místo 3-butyn-1-olu použit 3-pentyn-1-ol, a ve Stupni D), byl místo 2-propyl-4-fenoxyfenolu použit jako výchozí materiál, 2-propyl-4-(4'-fluorfenoxy)-fenol.

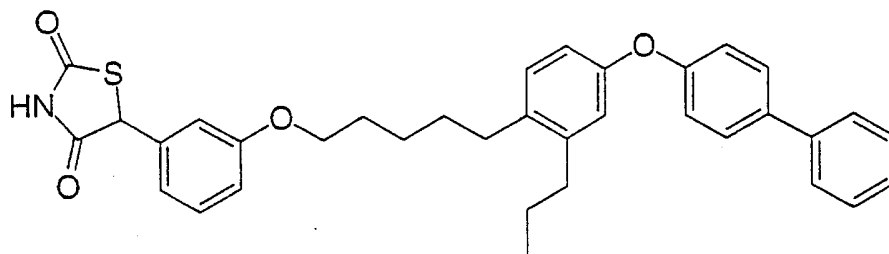
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,33, (š.s., 1H), 7,34, (m., 1H), 7,21, (m., 3H), 6,90 - 6,71, (m., 7H), 5,30, (s., 1H), 3,90, (t., 2H, 6,30 Hz), 2,64, (t., 2H, 7,60 Hz), 2,51, (t., 2H, 7,60 Hz), 1,82 - 1,59, (m., 8H), 0,89, (t., 3H, 7,30 Hz).

Hmotnostní spektrometrie-CI: m/e, 507,20, (M+);

P ř í k l a d 35)

Příprava 5-/3-(5-(2-propyl-4-(4'-fenylfenoxy)-fenyl)pentoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 5-(2-propyl-4-(4'-fenylfenoxy)fenyl)-pentyn-1-olu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,0 g, (3,30 mmolu), 4-(4'-fenylfenoxy)-2-propylfenolu, dále 0,832 ml, (4,95 mmolu), anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové, a 0,400 ml, (4,95 mmolu), pyridinu, ve 3,0 ml, dichlormethanu, byl míchán v rozmezí teplot od 0° - až do teploty místnosti, přes noc.

Poté byla reakční směs zahuštěna, zředěna s ethylacetátem, a poté byla promyta 2x s vodou, a jednou se solankou. Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva vysušena se síranem sodným, a po zfiltrování byla odpařena až na zbytek ve formě látky olejovité konzistence.

Roztok, připravený rozpuštěním 1,30 g, (3,03 mmolu) látky olejovité konzistence, připravené v rámci předcházející, výše popsané operace, dále 0,567 ml, (6,10 mmolu), 4-pentyn-1-olu, 0,175 g, (0,151 mmolu), tetrakis(trifenylfosfin)-palladia(0), ve 3,0 ml, pyridinu, byl propláchnut s dusíkem, a poté byl zahříván při teplotě 80,0°C, přes noc.

Poté byla reakční směs zahuštěna, a vytřepána mezi ethylacetát a nesyčený vodný roztok chloridu amonného. Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta s vodou, a se solankou, a po následném vysušení se síranem sodným byla zfiltrována a odpařena.

Výsledný zbytek ve formě látky olejovité konzistence byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi toluen : ethylacetát, (10,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,55, (m., 5H), 7,41, (t., 2H, J = 7,30 Hz), 7,32, (m., 2H), 7,05, (m., 2H), 6,78, (m., 1H), 3,82, (t., 2H, J = 6,10 Hz), 2,68, (t., 2H, J = 7,60 Hz), 2,55, (t.,

2H, $J = 6,90$ Hz), 1,86, (t., 2H, $J = 6,22$ Hz), 1,62, (m., 2H), 0,94, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

S t u p e ň B)

Příprava 5-(2-propyl-4-(4'-fenylfenoxy)-fenyl)pentanolu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 28), Stupeň C), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, za použití 5-(2-propyl-4-(4'-fenylfenoxy)fenyl)pentyn-1-olu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,55, (m., 5H), 7,41, (t., 2H, $J = 7,30$ Hz), 7,32, (m., 2H), 7,05, (m., 2H), 6,78, (m., 1H), 3,65, (t., 2H, $J = 6,50$ Hz), 2,61 - 2,52, (m., 4H), 1,63 - 1,44, (m., 8H), 0,95, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

S t u p e ň C)

Příprava methyl-(3-(5-(2-propyl-4-(4'-fenylfenoxy)-fenyl)-pentoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 28), Stupeň D), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, za použití 5-(4-(4'-fenylfenoxy)-2-propylfenyl)-1-pentanolu, a methyl-3-hydroxyfenylacetátu, jako výchozích materiálů.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,55, (m., 4H), 7,42, (t., 2H, $J = 7,30 \text{ Hz}$), 7,38, (m., 1H), 7,02 - 7,11, (m., 4H), 6,79 - 6,86, (m., 5H), 3,95, (t., 2H, $J = 6,40 \text{ Hz}$), 3,67, (s., 3H), 3,57, (s., 2H), 2,60 - 2,53, (m., 4H), 1,80, (m., 2H), 1,59 - 1,52, (m., 6H), 0,95, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/3-(5-(2-propyl-5-(4'-fenylfenoxy)-fenyl)pentoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, za použití methyl-(3-(5-(2-propyl-4-(4'-fenylfenoxy)fenyl)-pentoxy)-fenyl)acetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně C), jako výchozího materiálu.

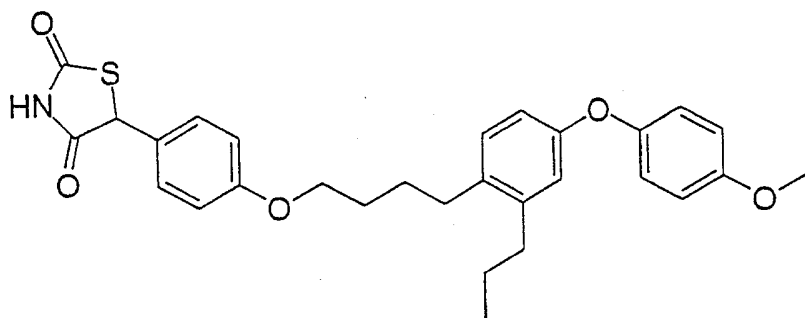
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,55 - 7,51, (m., 5H), 7,50 - 7,38, (m., 2H), 7,29 - 7,24, (m., 1H), 7,10 - 7,01, (m., 3H), 6,86 - 6,81, (m., 6H), 5,25, (s., 1H), 3,95, (š.s., 2H), 2,60 - 2,52, (m., 4H), 1,80, (m., 2H), 1,60 - 1,54, (m., 6H), 0,96, (t., 3H, $7,30 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie-CI: m/e, 588,30, (M+Na);

P ř í k l a d 36)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)fenyl)butoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 35), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím rozdílem, že místo 4-(4'-fenylfenoxy)-2-propylfenolu, byl ve Stupni A) použit jako výchozí materiál 4-(4'-methoxyfenoxy)-2-propylfenol, a ve stejném Stupni A), ve druhé části, byl místo 4-pentyn-1-olu použit jako výchozí materiál 3-butyn-1-ol

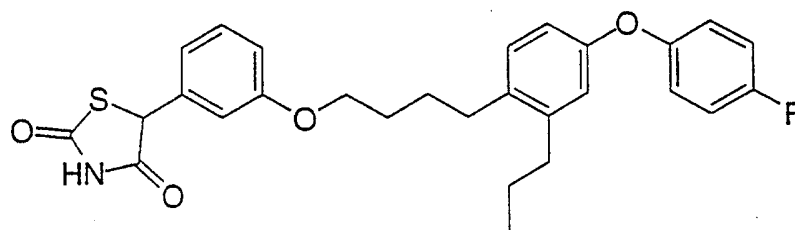
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,51, (š.s., 1H), 7,31, (d., 2H), 7,24 - 6,74, (m., 9H), 5,32, (s., 1H), 3,96, (t., 2H, 6,30 Hz), 3,78, (s., 3H), 2,61, (t., 2H), 2,51, (t., 2H), 2,02 - 1,59, (m., 6H), 0,92, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

Hmotnostní spektrometrie- CI : m/e , 505,60, (M^+);

P ř í k l a d 37)

Příprava 5-/3-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorfenoxy)fenyl)butoxy)fenyl/-
2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 35), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím rozdílem, že místo 4-(4-fenylfenoxy)-2-propylfenolu, byl ve Stupni A), použit jako výchozí materiál 4-(4-fluorfenoxy)-2-propylfenol, a ve stejném Stupni A), (druhá část), byl místo 4-pentyn-1.olu, použit jako výchozí materiál 3-butyn-1-ol.

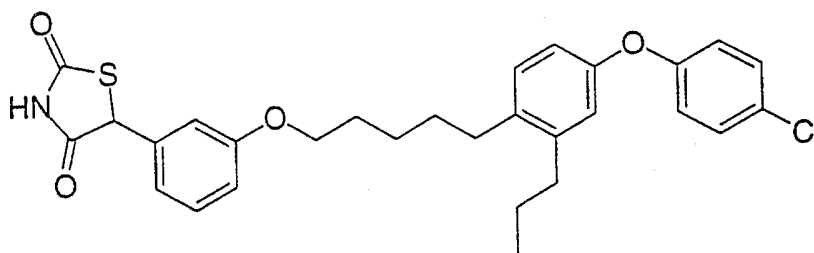
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,51, (š.s., 1H), 7,27, (t., 2H), 7,08 - 6,72, (m., 9H), 5,30, (s., 1H), 3,97, (m., 2H), 2,63, (t., 2H), 2,52, (t., 2H), 1,85 - 1,54, (m., 6H), 0,92, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie-CI: $m/e, 517, 20, (M+Na)^+$

P ř í k l a d 38)

Příprava 5-/3-(5-(2-propyl-4-(4'-chlorfenoxy)fenyl)pentoxy)-
fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 35), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím rozdílem, že místo 4-(4-fenylfenoxy)-2-propylfenolu, byl, ve Stupni A), použit jako výchozí materiál 4-(4-chlorfenoxy)-2-propylfenol.

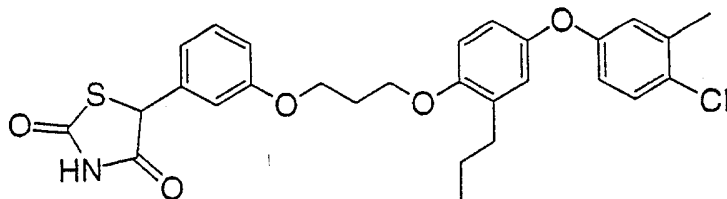
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,07, (š.s., 1H), 7,31 - 6,71, (m., 11H), 5,31, (s., 1H), 3,96, (t., 2H), 2,61 - 2,51, (m., 4H), 1,83, (m., 2H), 1,62 - 1,51, (m., 6H), 0,94, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie- CI : m/e , 546,20, ($\text{M}+\text{Na}$);

P ř í k l a d 39)

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-(3-methyl-4-chlorfenoxy)fenoxy)-propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 23), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím rozdílem, že místo 4-methylfenolu, byl jako výchozí materiál použit 4-chlor-3-methylfenol.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

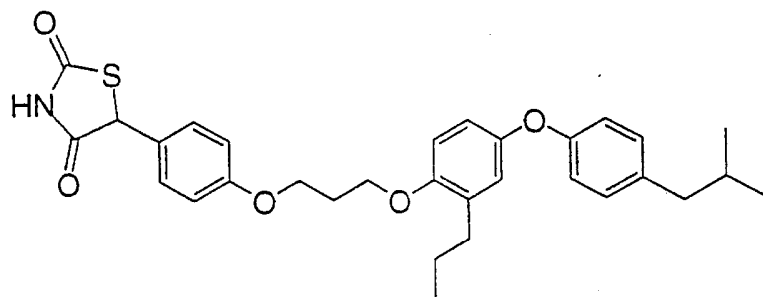
delta, 8,04, (š.s., 1H), 7,35 - 7,20, (m., 4H), 7,02 - 6,67, (m., 6H), 5,32, (s., 3H), 4,19, (m., 4H), 2,55, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,26, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,60, (hex., 2H, $J = 5,60 \text{ Hz}$), 0,89, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie- CI : m/e , 544,0, ($\text{M}+\text{NH}_4$);

23.08.00

MM

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4'-isobutylfenoxy)fenoxy)propoxy)-
fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 23), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím rozdílem, že místo 4-methylfenuolu, byl ve Stupni A) použit jako výchozí materiál, 4-isobutylfenuol.

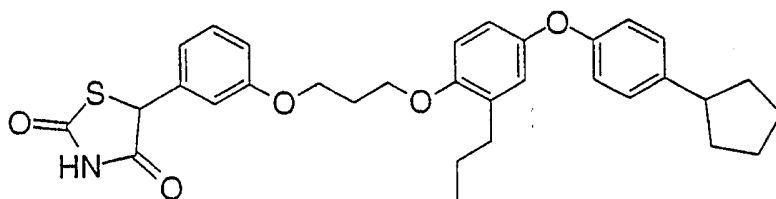
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,89, (š.s., 1H), 7,34, (d., 2H), 7,06, (d., 2H),
7,04 - 6,78, (m., 7H), 5,35, (s., 1H), 4,20, (t., 2H),
4,16, (t., 2H), 2,54, (t., 2H, $J = 7,40$ Hz), 2,41, (d., 2H),
2,25, (t., 2H), 1,81, (m., 1H), 1,57, (m., 4H), 1,23, (t.,
3H, $J = 7,30$ Hz), 0,90, (m., 9H).

Hmotnostní spektrometrie- CI : m/e , 533,35, (M^+);

P ř í k l a d 41)

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-(4'-cyklopentylfenoxy)fenoxy)propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



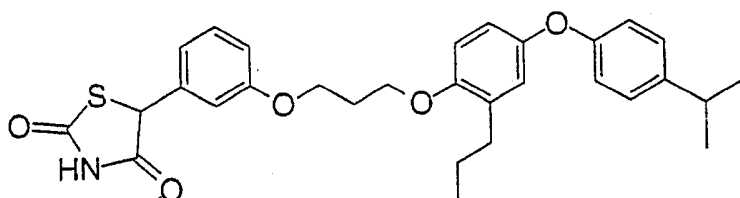
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 23), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím rozdílem, že místo 4-methylfenolu, byl ve Stupni A) použit jako výchozí materiál, 4-cyklopentylfenol.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 9,79, (š.s., 1H), 7,39, (t., 1H), 7,18, (d., 2H), 7,16 - 6,81, (m., 8H), 5,34, (s., 1H), 4,21, (t., 2H, $J = 6,20 \text{ Hz}$), 4,16, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 2,95, (kvart., 1H), 2,56, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,30, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 2,07, (š.m., 2H), 1,80 - 1,54, (m., 8H), 0,90, (m., 3H, $7,30 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie-GI: m/e , 545,38, (M^+);

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-(4-isopropylfenoxy)fenoxy)propoxy)-
fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkledu 23), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím rozdílem, že místo 4-methylfenu, byl ve Stupni A), použit jako výchozí materiál, 4-isopropylfenol.

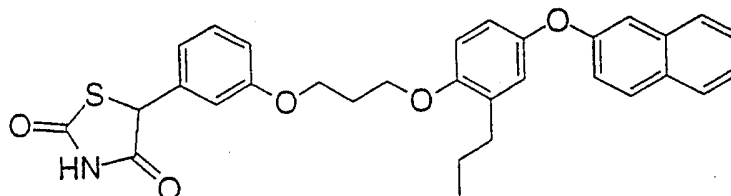
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,23, (š.s., 1H), 7,27, (d., 2H), 7,16, (d., 2H), 6,90, (d., 2H), 6,90 - 6,80, (m., 5H), 5,34, (s., 1H), 4,21, (t., 2H, $J = 6,20 \text{ Hz}$), 4,15, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 2,98, (kvart., 1H), 2,57, (t., 2H, $J = 7,80 \text{ Hz}$), 2,30 (t., 2H), 1,64, (m., 2H), 1,26, (m., 6H), 0,96, (t., 3H, $J = 7,40 \text{ Hz}$).

Hmotnostní spektrometrie-CI: m/e, 521,20, (M+H);

P ř í k l a d 43)

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-(naftyloxy)fenoxy)propoxy)fenyl/-
2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 23),
byle připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím
rozdílem, že místo 4-methylfenolu, byl ve Stupni A použit jako
výchozí materiál, 2-naftol.

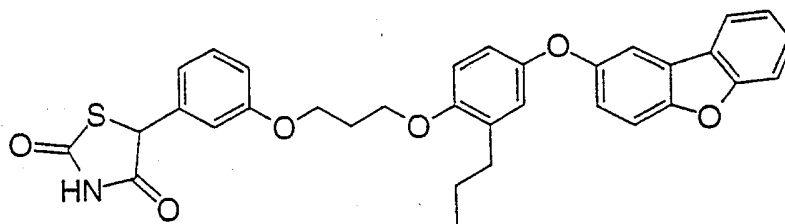
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,05, (s., 1H), 7,83, (d., 2H), 7,66, (d., 1H),
7,46 - 7,39, (m., 2H), 7,38 - 7,20, (m., 2H), 6,92 - 6,78,
(m., 3H), 5,35, (s., 1H), 4,29, (m., 4H), 2,59, (t., 2H,
 $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,35, (t., 2H), 1,69, (kvart., 4H), 0,99,
(t., 3H).

Hmotnostní spektrometrie- CI : m/e , 528,30, ($\text{M}+\text{H}$);

P ř í k l a d 44)

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-(dibenzfuran-2-yl-oxy)femoxy)-propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



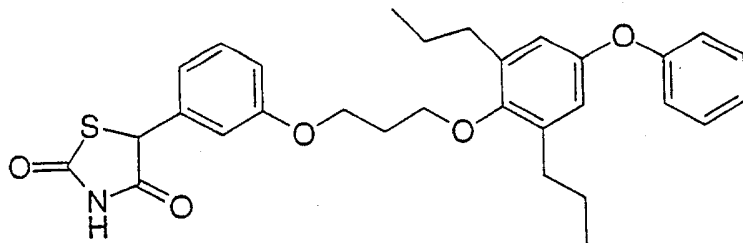
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 23), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, s tím rozdílem, že místo 4-methylfenolu, byl ve Stupni A), použit jako výchozí materiál, 2-hydroxydibenzofuran.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,99, (š.s., 1H), 7,87, (d., 1H), 7,66 - 7,46, (m., 4H), 7,38 - 7,22, (m., 2H), 6,92 - 6,78, (m., 3H), 5,35, (s., 1H), 4,22, (t., 2H), 4,17, (t., 2H), 2,59, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,35, (t., 2H), 1,69, (kvart., 2H), 0,99, (t., 3H).

Hmotnostní spektrometrie- CI : m/e , 567,30, ($\text{M}+\text{NH}_4$);

Příprava 5-/3-(3-(2,6-bispropyl-4-fenoxypropoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 2,6-bispropyl-4-fenoxyfenolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 4-fenoxy-2-propylfenu, (Mezinárodní patentová přihláška-Wo-97/28.115), v dimethylformamidu, byl přidán uhličitý draselný a allylbromid, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 5,0 hodin.

Poté byla reakční směs ochlazena, a neutralizací s 1N roztokem kyseliny chlorovodíkové byla extrahována s ethylacetátem. Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta se solankou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla zfiltrována a zahuštěna.

Výsledný zbytek ve formě látky olejovité konzistence byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi 15%ního ethylacetátu v hexanech, jako elučního činidla, a byl získán 2-propyl-4-fenoxyfenyl-allylether.

V předcházející, výše popsané operaci získaný čistý 2-propyl-4-fenoxy-allylether, byl použit pro zpracování na

114

žádanou, v nadpise uvedenou sloučeninu, analogickým postupy, popsanými výše v rámci Příkladu 23), Stupně A₄), a A₅).

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,31 - 6,69, (ar., 7H), 4,49, (s., 1H), 2,54, (t., 4H, J = 7,47 Jz), 1,59, (m., 4H), 0,96, (t., 6H, J = 7,33 Hz).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/3-(3-(2,6-bispropyl-4-fenoxypoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

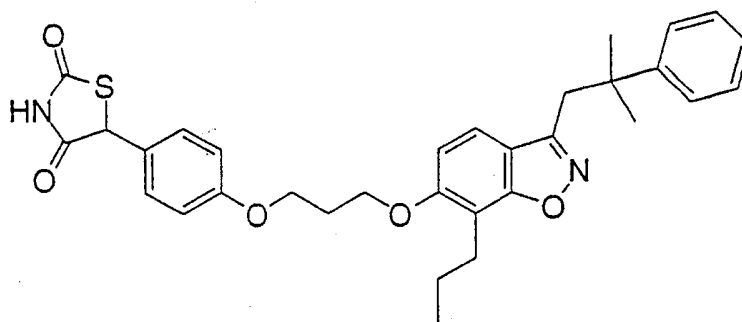
Za použití methyl-3-(3-brompropoxy)-mendelátu, a 2,6-bispropyl-4-fenoxifenolu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozích materiálů, pro další zpracování analogickými postupy, popsanými výše v rámci Příkladu 22), Stupně B), až D), byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,36 - 6,69, (ar., 11H), 5,35, (s., 1H), 4,26, (t., 2H, J = 6,04 Hz), 3,94, (t., 2H, J = 5,98 Hz), 2,52, (m., 4H), 2,27, (kvint., 2H, J = 6,05 Hz), 1,54, (m., 4H), 0,86, (t., 6H, J = 7,36 Hz).

P ř í k l a d 46)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-neofyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



St u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-(7-propyl-3-neofyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)-fenylecetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkledu 1), Stupeň B), byla připravena za použití 7-propyl-3-neofyl-6-hydroxy-benz-/4,5/-isoxazolu, (Mezinárodní patento přihláška, WO-97/28.137), jako výchozího materiálu, žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,38, (d., 2H, $J = 7,32 \text{ Hz}$), 7,30 - 7,16, (ar., 9H), 6,85, (d., 2H, $J = 8,67 \text{ Hz}$), 6,67, (d., 1H, $J = 8,75 \text{ Hz}$). 6,50, (d., 1H, $J = 8,70 \text{ Hz}$), 5,15, (m., 4H), 3,66, (s., 3H), 3,55, (s., 2H), 3,18, (s., 2H), 2,81, (t., 2H, $J = 7,38 \text{ Hz}$), 2,25, (kvint., 2H, $J = 6,06 \text{ Hz}$), 1,63, (hex., 2H, $J = 7,53 \text{ Hz}$), 1,44, (s., 6H), 0,91, (t., 3H, $J = 7,36 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-neofyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)-propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu

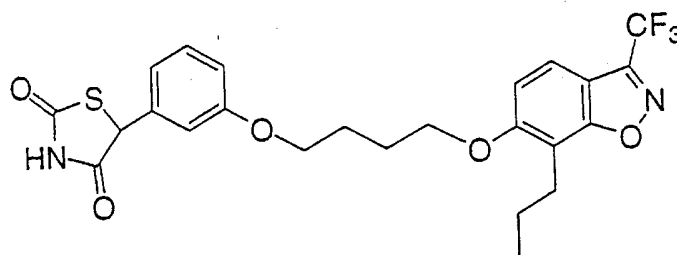
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(3-(7-propyl-3-neofyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)propoxy)-fenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,02, (š.s., 1H), 7,38 - 7,16, (ar., 9H), 6,90, (d., 2H, $J = 8,71 \text{ Hz}$), 6,66, (d., 1H, $J = 8,79 \text{ Hz}$), 6,49, (d., 1H, $J = 8,78 \text{ Hz}$), 5,32, (s., 1H), 4,15, (m., 4H), 3,17, (s., 2H), 2,79, (t., 2H, $J = 7,61 \text{ Hz}$), 2,26, (kvint., 2H, $J = 6,14 \text{ Hz}$), 1,60, (hex., 2H, $J = 6,14 \text{ Hz}$), 1,43, (s., 6H), 0,91, (t., 3H, $J = 7,45 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 47)

Příprava 5-/3-(4-(7-propyl-3-trifluormethyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)butoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava ethyl-3-(4-(7-propyl-3-trifluormethyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)butoxy)-mandelátu,
mandelát = 2-hydroxy-2-fenylethanoát)

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň C), byla ze použití 7-propyl-3-trifluormethyl-6-hydroxy-benz-/4,5/-isoxazolu, (Mezinárodní patentová přihláška-WO-97/28.137), a methyl-3-(4-brombutoxy)-mandelátu, jako výchozích materiálů, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,50, (d., 1H, $J = 8,50 \text{ Hz}$), 7,27 - 6,83, (ar., 5H), 4,28 - 4,24, (m., 2H), 4,17 - 4,031, (m., 4H), 2,89, (t., 2H, $J = 7,41 \text{ Hz}$), 1,22, (t., 3H, $J = 7,16 \text{ Hz}$), 0,94, (t., 3H, $J = 7,41 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava ethyl-alfa-chlor-3-(4-(7-propyl-3-trifluormethyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)butoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň D), byla ze použití ethyl-3-(4-(7-propyl-3-trifluormethyl-6-benz-/4,5/-isoxazolyloxy)butoxy)-mandelátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,50, (d., 1H, $J = 8,50 \text{ Hz}$), 7,27 - 6,83, (ar., 5H),

5,28, (s., 1H), 4,28 - 4,24, (m., 2H), 4,17 - 4,031, (m., 4H), 2,89, (t., 2H, $J = 7,41$ Hz), 1,22, (t., 3H, $J = 7,16$ Hz), 0,94, (t., 3H, $J = 7,41$ Hz).

Stupěň C)

Příprava 5-/3-(4-(7-propyl-3-trifluormethyl-6-benz-/4,5/-isoxezolyloxy)butoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu

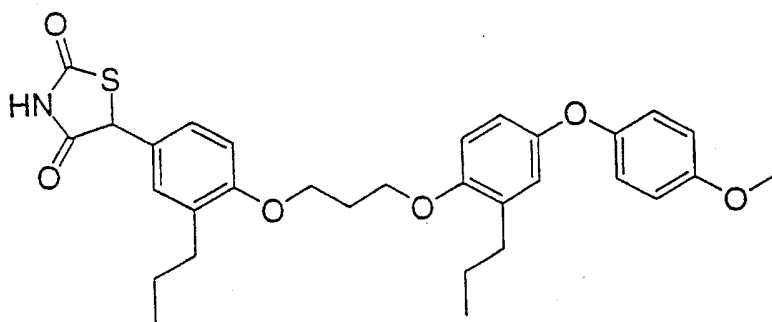
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupěň E), byla za použití ethyl-alfa-chlor-3-(4-(7-propyl-3-trifluormethyl-6-benz-/4,5/-isoxezolyloxy)butoxy)-fenylacetátu, jako výchozího materiálu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,18, (š.s., 1H), 7,50, (d., 1H, $J = 8,14$ Hz), 7,32 - 6,88, (ar., 5H), 5,31, (s., 1H), 4,16, (t., 2H, 5,78), 4,04, (t., 2H, 4,28), 2,89, (t., 2H, $J = 7,41$ Hz), 2,03, (m., 4H), 1,67, (sext., 2H, 7,45), 0,94, (t., 3H, $J = 7,36\text{Hz}$)

Příklad 48)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)fenoxy)propoxy)-3-propylfenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 4-(3-brompropoxy)-3-propylfenyl-fenyletheru

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 11), Stupeň A), byla za použití 2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)fenolu, (připraveného postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 23), Stupeň A), za použití 4-methoxyfenolu), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

S t u p e ň B)

Příprava methyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)-fenoxy)-propoxy)-3-propylfenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 11), Stupeň B), byla za použití methyl-4-hydroxy-3-propylfenylacetátu, a 4-(3-brompropoxy)-3-propylfenyl-fenyletheru, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozích materiálů, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,09 - 6,74, (ar., 10H), 4,19 - 4,14, (m., 4H), 3,81, (s., 3H), 3,70, (s., 3H), 3,56, (s., 2H), 2,60 - 2,54, (kvint., 4H, $J = 7,60 \text{ Hz}$), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,0 \text{ Hz}$), 1,59, (kvint., 4H, $J = 7,70 \text{ Hz}$), 0,93, (kvart., 6H, $J = 6,70 \text{ Hz}$).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)fenoxy)propoxy)-3-propylfenyl/-2,4-thiazolidindionu

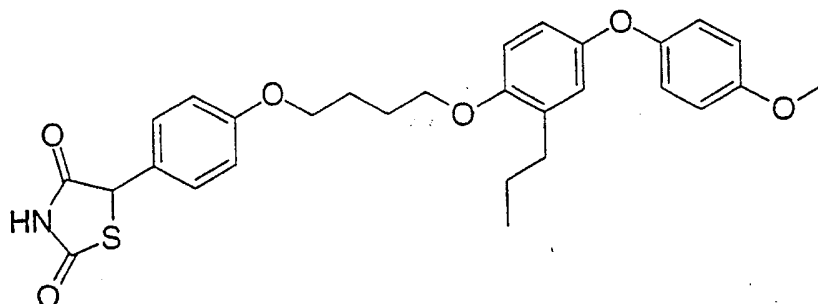
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(2-(2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)fenoxy)propoxy)-3-propylfenylacetátu, získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,89, (š.s., 1H), 7,29 - 6,74, (ar., 10H), 5,34, (s., 1H), 4,20, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 4,15, (t., 2H, $J = 5,80 \text{ Hz}$), 3,81, (s., 3H), 2,61 - 2,53, (m., 4H), 2,30, (kvint., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 1,57, (m., 4H), 0,92, (m., 6H).

P ř í k l a d 49)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)fenoxy)butoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Stupeň A)

Příprava ethyl-4-(4-(2-propyl-4-(4-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)-mandelátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň C), byla za použití ethyl-4-(4-brombutoxy)-mandelátu, a 2-propyl-4-(4-methoxyphenoxy)-fenolu, (připraveného postupem popsaným výše v rámci Příkladu 23), Stupeň A), za použití 4-methoxyfenolu), jako výchozích materiálů, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,31 - 7,29, (m., 2H), 7,02 - 6,76, (m., 9H), 5,09 - 5,07, (d., 1H, $J = 5,70 \text{ Hz}$), 4,27 - 4,04, (m., 2H), 4,02 - 3,96, (m., 4H), 3,36, (d., 1H, $J = 5,80 \text{ Hz}$), 2,53, (t., 2H, $J = 7,41 \text{ Hz}$), 0,90, (t., 3H, $J = 7,32 \text{ Hz}$).

Stupeň B)

Příprava ethyl-alfa-chlor-4-(4-(2-propyl-4-(4-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)-fenylacetátu

125

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň D), byla za použití ethyl-4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxy-fenoxy)fenoxy)butoxy)-mandelátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,40 - 7,38, (d., 2H, $J = 8,78 \text{ Hz}$), 6,91 - 6,72, (ar., 9H), 5,28, (s., 1H), 4,23 - 4,17, (m., 2H), 4,04 - 3,96, (m., 4H), 2,53, (t., 2H, $J = 7,61 \text{ Hz}$), 0,90, (t., 3H, $J = 7,36 \text{ Hz}$).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)fenoxy)butoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň E), byla za použití ethyl-elfe-chlor-4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxy)fenoxy)fenoxy)butoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

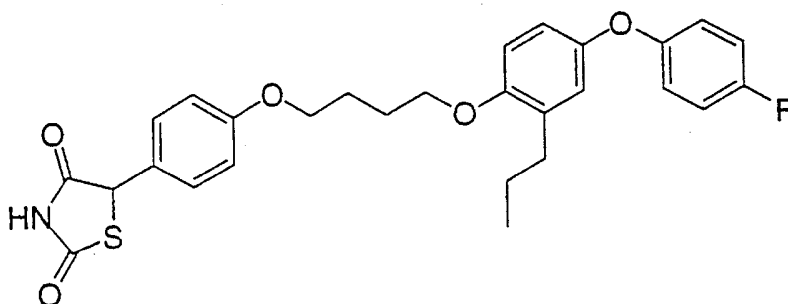
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,18, (š.s., 1H), 7,40 - 7,38, (d., 2H, $J = 8,78 \text{ Hz}$), 6,91 - 6,72, (ar., 9H), 5,32, (s., 1H), 4,04 - 3,95, (m., 4H), 2,53, (t., 2H, $J = 7,61 \text{ Hz}$), 1,95, (m., 4H), 1,56, (sext., 2H, 7,50), 0,90, (t., 3H, $J = 7,36 \text{ Hz}$).

126

P ř í k l a d 50)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorfenoxy)fenoxy)butoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava ethyl-4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorfenoxy)fenoxy)butoxy)-mandelátu, (mandelát = 2-hydroxy-2-fenylethanoát),

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň C), byla za použití 2-propyl-4-(4'-fluorfenoxy)-fenolu, (připraveného postupem popsaným výše v rámci Příkladu 26) za použití 4-fluorfenolu), a ethyl-4-(4-brombutoxy)-mandelátu, jako výchozích materiálů, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,31, (d., 2H), 6,98 - 6,74, (ar., 9H), 5,10, (d., 1H, $J = 5,78 \text{ Hz}$), 4,25 - 4,11, (m., 2H), 4,09 - 3,97, (m., 4H), 3,36, (d., 1H, $J = 5,77 \text{ Hz}$), 2,54, (t., 2H, $J = 7,57 \text{ Hz}$), 0,90, (t., 3H, $J = 7,37 \text{ Hz}$).

124

S t u p e ň B)

Příprava ethyl-alfa-chlor-4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorfeboxy)-fenoxy)butoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň D), byla za použití ethyl-4-(4-(2-propyl-3-(4'-fluorfenoxi)fenoxy)butoxy)-mendelátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,40, (d., 2H), 6,98 - 6,75, (ar., 9H), 5,28, (s., 1H), 4,25 - 4,15, (m., 2H), 4,05 - 3,97, (m., 4H), 2,54, (t., 2H, $J = 7,33 \text{ Hz}$), 0,90, (t., 3H, $J = 7,33 \text{ Hz}$).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorfeboxy)-fenoxy)butoxy)-fenyl)-2,4-thiazolidindionu

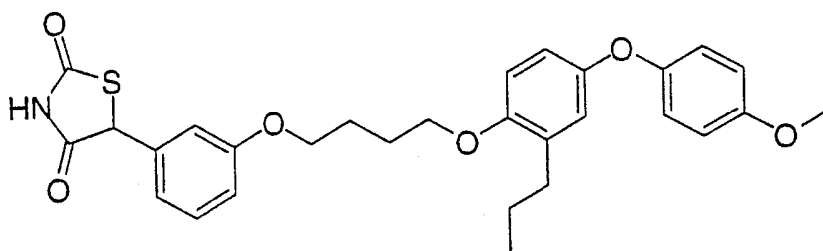
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň E), byla za použití ethyl-alfa-chlor-4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorfenoxi)fenoxy)butoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,08, (š.s., 1H), 7,32, (s., 1H), 7,30, (s., 1H), 6,98 - 6,74, (ar., 9H), 5,33, (s., 1H), 4,04, (t., 2H, $J = 5,82 \text{ Hz}$), 3,98, (t., 2H, $J = 7,68 \text{ Hz}$), 2,54, (t., 2H, $J = 7,60 \text{ Hz}$), 2,28, (k., 2H, $J = 6,40 \text{ Hz}$), 1,55, (hex., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 0,90, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 51)

Příprava 5-/3-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)fenoxy)butoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 4-(4-brombutoxy)-3-propyl-(4'-methoxyfenyl)-fenyletheru

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 15), Stupeň A), byle za použití 2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)-fenolu, (přípraveného postupem popsaným výše v rámci Příkladu 23), Stupeň A, za použití 4-methoxyfenolu), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

S t u p e ň B)

Příprava methyl-3-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)fenoxy)butoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 15), Stupeň B), byla za použití methyl-3-hydroxyfenylacetátu, a 4-(4-brombutoxy)-3-propylfenyl-4-methoxyfenyletheru, jako výchozích materiálů, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,24 - 7,19, (m., 2H), 6,91 - 6,93, (ar., 9H), 4,02 - 3,96, (m., 4H), 3,77, (s., 3H), 3,67, (s., 3H), 3,57, (s., 2H), 2,54, (t., 2H, $J = 7,41 \text{ Hz}$), 0,90, (t., 3H, $J = 7,33 \text{ Hz}$).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/3-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)fenoxy)butoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

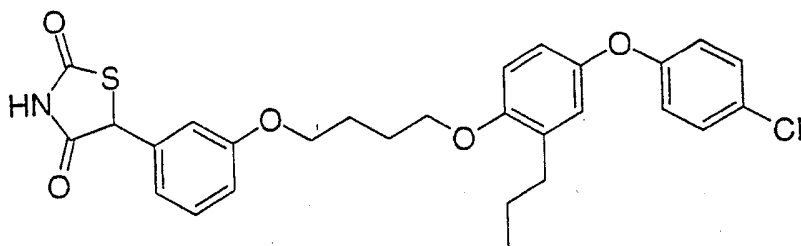
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-3-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyfenoxy)fenoxy)butoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,14, (š.s., 1H), 7,30, (m., 1H), 6,98 - 6,69, (m., 10 H), 5,31, (s., 1H), 4,00, (m., 4H), 3,77, (s., 3H), 2,53, (t., 2H, $J = 7,52 \text{ Hz}$), 2,03, (m., 4H), 1,59, (m., 2H), 0,90, (t., 3H, $J = 7,32 \text{ Hz}$).

130

Příprava 5-/3-(4-(2-propyl-4-(4-chlorfenoxy)fenoxy)butoxy)fenyl/-
2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 4-(4-brombutoxy)-3-propylfenyl-4-chlorfenyletheru

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 15), Stupeň A), byla za použití 2-propyl-4-(4'-chlorfenoxy)-fenolu, (přípraveného postupem popsaným výše v rámci Příkladu 23), Stupeň A), za použití 4-chlorfenolu), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

S t u p e ň B)

Příprava methyl-3-(4-(2-propyl-4-(4-chlorfenoxy)fenoxy)butoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 15), Stupeň B), byla za použití 4-(4-brombutoxy)-3-propylfenyl-4-chlorfenyletheru, (získaného v rámci předcházejícího, výše

131

popsaného Stupně A), a methyl-3-hydroxyfenylacetátu, jako výchozích materiálů, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,23 - 7,19, (m., 2H), 6,86 - 6,78, (ar., 9H), 4,04, (m., 4H), 3,68, (s., 3H), 3,58, (s., 2H), 2,55, (t., 2H, $J = 7,33 \text{ Hz}$), 0,90, (t., 3H, $J = 7,36 \text{ Hz}$).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/3-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorfenoxy)fenoxy)butoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-3-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorfenoxy)fenoxy)butoxy(-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

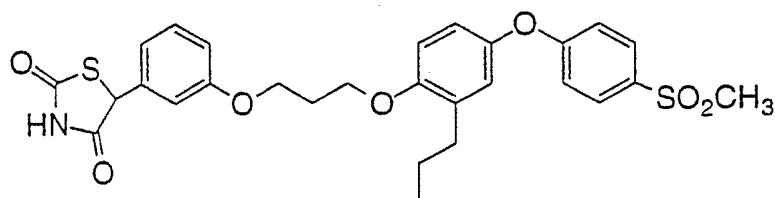
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,22, (š.s., 1H), 7,32 - 7,20, (m., 2H), 6,99 - 6,77 (m., 9H), 5,31, (s., 1H), 4,00, (m., 4H), 2,54, (t., 2H, $J = 7,32 \text{ Hz}$), 2,00, (m., 4H), 1,59, (m., 2H), 0,90, (T., 3H, $J = 7,33 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 53)

132

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylfenoxy)-fenoxy-propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylfenoxy)-fenoxy-propoxy)-mandelátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň C), byla ze použití methyl-3-(3-brompropoxy)-mandelátu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,81, (m., 2H), 7,00 - 6,84, (ar., 9H), 5,13, (d., 1H, J = 5,58 Hz), 4,19 - 4,13, (m., 4H), 3,74, (s., 3H), 3,41, (d., 1H, J = 5,62 Hz), 3,02, (s., 3H), 2,56, (t., 3H, J = 7,52 Hz), 0,90, (t., 3H, J = 7,33 Hz).

S t u p e ň B)

Příprava methyl-alfa-chlor-3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylfenoxy)fenyloxy)propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň D), byla za použití methyl-3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylfenoxy)fenoxy)propoxy)mandelátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,86, (m., 2H), 7,27 - 6,85, (ar., 9H), 5,30, (s., 1H), 4,20 - 4,13, (m., 4H), 3,75, (s., 3H), 3,02, (s., 3H), 2,56, (t., 2H, 7,49), 0,90, (t., 3H, $J = 7,32 \text{ Hz}$).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylfenoxy)fenoxy)propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu

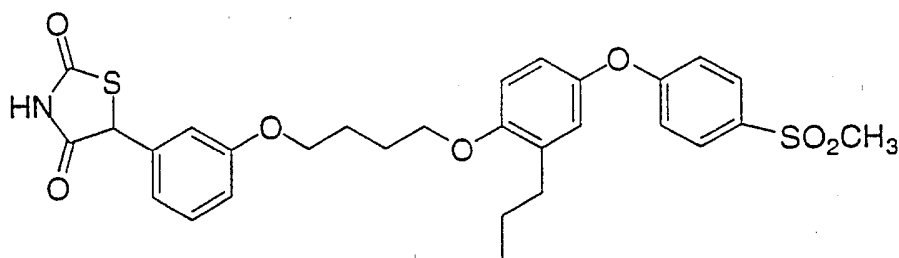
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň E), byla za použití ethyl-alfa-chlor-3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylfenoxy)fenoxy)propoxy)fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,20, (š.s., 1H), 7,84, (m., 2H), 7,30 - 6,83, (ar., 9H), 5,35, (s., 1H), 4,16, (t., 2H, $J = 6,71 \text{ Hz}$), 4,06, (t., 2H, $J = 6,43 \text{ Hz}$), 3,02, (s., 3H), 2,56, (t., 2H, 6,80 Hz), 2,28, (kvint., 2H, $J = 6,02 \text{ Hz}$), 1,55, (m., 2H), 0,90, (t., 3H, $J = 7,32 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 54)

Příprava 5-/3-(4-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylfenoxy)fenoxy)-butoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-3-(4-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylfenoxy)fenoxy)-butoxy)-mandelátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22). Stupeň C), bylo za použití methyl-3-(4-brombutoxy)-mandelátu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,82, (m., 2H), 7,26 - 6,83, (ar., 9H), 5,13, (d., 1H, $J = 5,58 \text{ Hz}$), 4,07 - 4,02, (m., 4H), 3,74, (s., 3H), 3,41, (d., 1H, $J = 5,62 \text{ Hz}$), 3,02, (s., 3H), 2,57, (t., 3H, $J = 7,24 \text{ Hz}$), 2,00, (m., 4H), 0,90, (t., 3H, $J = 7,33 \text{ Hz}$).

135

S t u p e ň B)

Příprava methyl-alfa-chlor-3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl-fenoxy)fenoxy)butoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň D), byla za použití methyl-3-(4-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylfenoxy)fenoxy)butoxy)mendelátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,86, (m., 2H), 7,27 - 6,85, (ar., 9H), 5,30, (s., 1H), 4,07 - 4,02, (m., 4H), 3,75, (s., 3H), 3,02, (s., 3H), 2,57, (t., 2H, $J = 7,24 \text{ Hz}$), 0,90, (t., 3H, $J = 7,32 \text{ Hz}$).

S t u p e ň G)

Příprava 5-/3-(4-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylfenoxy)fenoxy)-butoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň E), byla za použití ethyl-alfa-chlor-3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylfenoxy)fenoxy)butoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

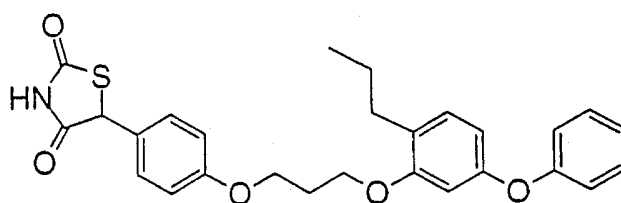
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,20, (š.s., 1H), 7,84, (m., 2H), 7,30 - 6,83, (ar., 9H), 5,35, (s., 1H), 4,16, (t., 2H, $J = 6,71 \text{ Hz}$), 4,06, (t., 2H, $J = 6,43 \text{ Hz}$), 3,02, (s., 3H), 2,56, (t., 2H, $6,80 \text{ Hz}$),

2,28, (kvint., 2H, $J = 6,02 \text{ Hz}$), 2,00, (m., 4H), 0,90, (t., 3H, $J = 7,32 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 55)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-5-fenoxy)fenoxypropoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 2-propyl-5-fenoxyfenolu

Roztok, připravený rozpuštěním 29,0 g, 1-fenoxy-(3-propenyl-oxy)-benzenu, ve 200,0 ml, ortho-dichlorbenzenu, byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 24,0 hodin.

Poté byla reakční směs ochlazená na teplotě místnosti, a po následném chromatografickém zpracování, byly získány dva meziprodukty, t.j. meziprodukt 1), (3,33 g), a meziprodukt 2), (2,81 g).

Meziprodukt 1), byl hydrogenován v methanolu, za použití 0,8 g, katalyzátoru (palladium na aktivním uhlí).

137

Reakční směs byla poté zfiltrována přes infuzórovou hliniku, a po odstranění všech těkavých složek, z filtrátu, byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,16 - 7,01, (m., 6H), 6,54, (d.d., 1H, $J = 8,20$ Hz, a $J = 2,30$ Hz), 6,45, (d., 1H, $J = 2,30$ Hz), 4,72, (s., 1H), 2,56, (t., 2H, $J = 7,50$ Hz), 1,64, (m., 2H), 0,98, (t., 3H, $J = 7,40$ Hz).

S t u p e ň B)

Příprava methyl-3-(3-(2-propyl-5-fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenyl-acetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla ze použití 2-propyl-5-fenoxyfenolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,31 - 6,82, (m., 10H), 6,55, (d., 1H, $J = 2,30$ Hz), 6,52, (d.d., 1H, $J = 8,20$ Hz, a $J = 2,30$ Hz), 4,13, (t., 2H, $J = 6,20$ Hz), 4,05, (t., 2H, $J = 6,00$ Hz), 3,66, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 2,52, (t., 2H, $J = 7,40$ Hz), 2,23, (kvint., 2H, $J = 6,20$ Hz), 1,54, (hex., 2H, $J = 7,40$ Hz), 0,90, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-5-fenoxyfenoxy)-propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu

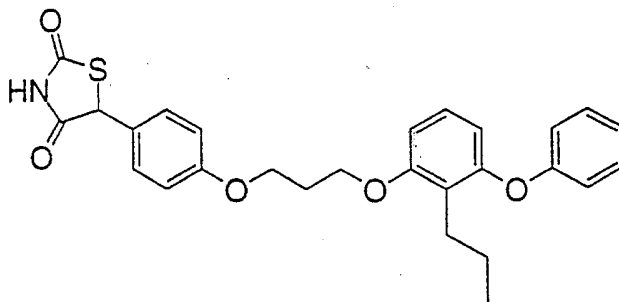
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla ze použití methyl-3-(3-(2-propyl-5-fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,95, (š.s., 1H), 7,31 - 6,87, (m., 10H), 6,55, (d., $J = 2,30 \text{ Hz}$), 6,52, (d.d., 1H, $J = 8,20 \text{ Hz}$, a $J = 2,30 \text{ Hz}$), 5,32, (s., 1H), 4,13, (t., 2H, $J = 6,20 \text{ Hz}$), 4,05, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 2,52, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,23, (kvint., 2H, $J = 6,20 \text{ Hz}$), 1,54, (hex., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 0,90, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 56)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-3-(fenoxyfenoxy)propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 2-propyl-3-fenoxyfenolu

Meziprodukt 2), (2,81 g), získaný postupem popsaným výše v rámci Příkladu 55), Stupeň A), byl hydrogenován v methanolu, za použití 0,61 g, katalyzátoru, t.j. palladium na aktivním uhlí.

Poté, co byla reakční směs zfiltrována přes infuzórovou hlinku, byly všechny těkavé složky zfiltrátu odstraněny, a byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina 1.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,34 - 6,95, (m., 6H), 6,60, (d., 1H, $J = 8,00$ Hz), 6,48, (d., 1H, $J = 8,00$ Hz), 4,80, (s., 1H), 2,65, (t., 2H, $J = 7,60$ Hz), 1,64, (m., 2H), 0,97, (t., 3H, $J = 7,40$ Hz).

S t u p e ň B)

Příprava methyl-3-(3-(2-propyl-3-(fenoxyfenoxy)-propoxy)-fenyl-acetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 2-propyl-3-fenoxyfenolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina 2.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,29 - 6,85, (m., 10H), 6,65, (d., 1H, $J = 7,70$ Hz), 6,49, (d., 1H, $J = 8,20$ Hz), 4,17 - 4,13, (m., 4H), 3,66, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 2,60, (t., 2H, $J = 7,60$ Hz),

140

2,27, (kvint., 2H, $J = 6,10$ Hz), 1,50, (hex., 2H, $J = 7,60$ Hz),
0,87, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-3-(fenoxifyenoxy)-propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu

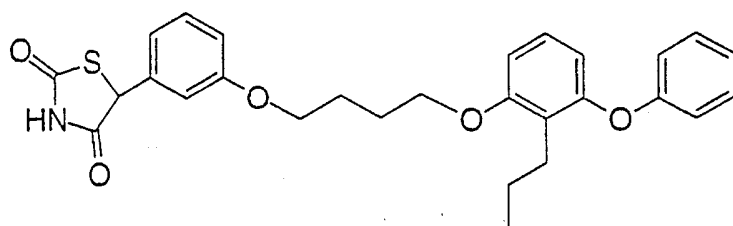
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příklatu 1), Stupeň C), byla ze použití methyl-3-(3-(2-propyl-3-fenoxifyenoxy)-propoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,05, (š.s., 1H), 7,32 - 6,88, (m., 10H), 6,64, (d., 1H, $J = 7,40$ Hz), 6,49, (d., 1H, $J = 7,30$ Hz), 5,32, (s., 1H), 4,20 - 4,13, (m., 4H), 2,60, (t., 2H, $J = 7,30$ Hz), 2,28, (kvint., 2H, $J = 6,00$ Hz), 1,49, (hex., 2H, $J = 7,50$ Hz), 0,86, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

P ř í k l a d 57)

Příprava 5-/3-(4-(2-propyl-3-(fenoxifyenoxy)butoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



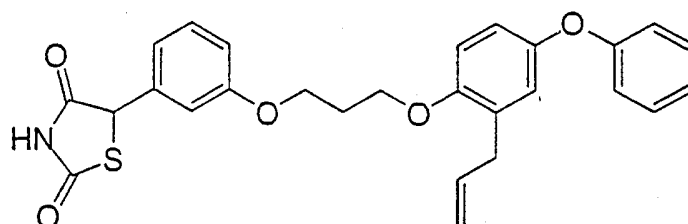
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupně B), až E), bylo za použití ethyl-3-(4-brombutoxy)-mende-látu, a 2-propyl-3-fenoxyfenolu, (připraveného postupem popsa-ným výše v rámci Příkladu 56), Stupeň A), jako výchozích materi-álů, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,96, (š.s., 1H), 7,36 - 6,93, (m., 10H), 6,80, (d., 1H, $J = 8,20 \text{ Hz}$), 6,53, (d., 1H, $J = 8,30$), 5,35, (s., 1H), 4,08, (m., 4H), 2,66, (t., 2H, $J = 7,60 \text{ Hz}$), 2,03, (m., 4H), 1,56, (m., 2H), 0,92, (t., 3H, $J = 7,40 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 58)

Příprava 5-/3-(3-(2-(2-propenyl)-4-(fenoxyfenoxy)propoxyfenyl/-2,4-thiazolidin dionu



S t u p e ň A)

Příprava 2-(2-propenyl)-4-fenoxyfenolu

Roztok, připravený rozpuštěním 11,00 g, 1-fenoxy-(4-propenyl)-benzenu, ve 150,0 ml, ortho-dichlorbenzenu, byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 24,0 hodin.

Poté byla reakční směs ochlazená na teplotu místnosti, a po chromatografickém zpracování na silikagelu, byla získána žádaná, v nedejse uvedená sloučenina, v množství 10,30 g.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 5,70 - 4,76, (m., 8H), 6,06 - 5,96, (m., 1H), 5,21 - 5,15, (d.d.t., 2H), 4,86, (s., 1H), 3,40, (d., 2H, $J = 1,40 \text{ Hz}$)

S t u p e ň B)

Příprava 5-/3-(3-(2-(2-propenyl)-4-(fenoxyfenoxy)propoxyfenyl/-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupně B) až E), za použití ethyl-3-(3-brompropoxy)-mandelátu, a 2-(2-propenyl)-4-fenoxyfenolu, (získaného v rámci předcháze-

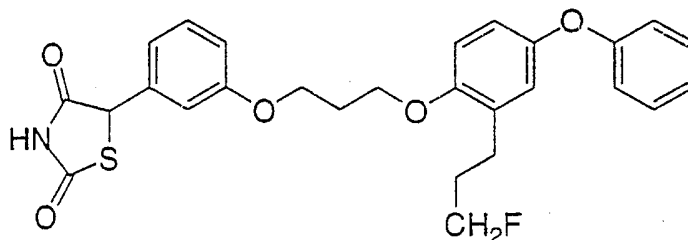
jícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozích materiálů, byla připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,25, (š.s., 1H), 7,35 - 6,83, (m., 12H), 5,97 - 5,88, (m., 1H), 5,32, (s., 1H), 5,05 - 5,00, (m., 4H), 4,17, (d.t., 4H), 2,28, (m., 2H).

P ř í k l a d 59)

Příprava 5-/3-(3-(1'-fluorpropyl)-4-fenoxyfenoxy) propoxyfenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 2-(1'-fluorpropyl)-4-fenoxyfenolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 5,00 g, 2-(2-propenyl)-4-fenoxyfenolu, (připraveného postupem, popsaným výše v rámci Příkledu 58), Stupeň A), ve 40,0 ml, tetrahydrofuranu, byl

přidán při teplotě 0°C roztok, (1,25 M ekvivalentu), boran-methylsulfidu v tetrahydrofuranu, a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 3,0 hodin, během kterých teplota reakční směsi vystoupila samovolně na teplotu místnosti.

Poté byl ku reakční směsi přidán absolutní ethanol, (10,0 ml), a následně ještě 2,27 g hydroxidu sodného v 10,0 ml, vody. Poté byla reakční směs ochlazena na teplotu 0°C, a následně bylo opatrně přidáno 4,50 ml, 30%ního hydrogenperoxidu. Poté byla reakční směs vytřepána mezi vodu a ether. Po oddělení organické a vodné fáze byl etherový extrakt promyt postupně s vodou, a se solankou, a po vysušení se síranem sodným, a zahuštění za sníženého tlaku, byl zbytek chromatografován na silikagelu, a byl získán žádaný meziprodukt.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,33 - 6,90, (m., 8H), 4,12, (t., 2H, $J = 5,20 \text{ Hz}$), 3,68, (t., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 2,77, (t., 2H, $J = 6,80 \text{ Hz}$), 1,89, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$),

S t u p e ň A_1)

Příprava 2-(1'-fluorpropyl)-4-fenoxyfenolu

Meziprodukt, (2,20 g), získaný v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), byl rozpuštěn ve 30,0 ml, tetrahydrofuranu, a vzniklý roztok byl smíchán při teplotě 0°C se 4,76 ml, diethylaminosulfurtrifluoridu.

Reakční směs byla poté míchána po dobu 4,0 hodin, a po přidání vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, byla promyta s vodou, a po následném vysušení se síranem sodným, byla zahuštěna, a zbytek byl chromatografován na silikagelu, a byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,33 - 6,75, (m., 8H), 4,69, (s., 1H), 4,45, (d.t., 2H, $J = 47,30 \text{ Hz}$ a $5,90 \text{ Hz}$), 2,74, (t., 2H, $J = 7,30 \text{ Hz}$), 2,05, (m., 2H).

S t u p e ň B)

Příprave 5-/3-(3-(1'-fluorpropyl)-4-(fenoxyfenoxy)-propoxyfenyl/-2,4-thiazolidindionu

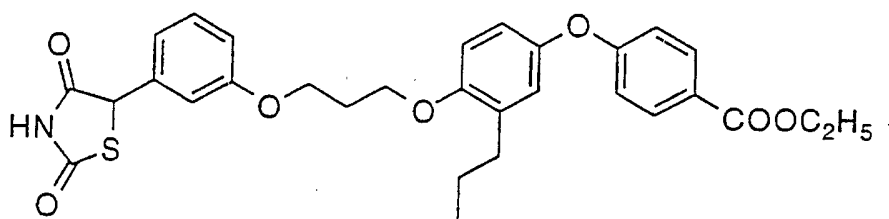
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň B až E), byla za použití ethyl-3-(3-brompropoxy)-mandelátu, a 2-(1'-fluorpropyl)-4-fenoxyfenolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A₁), jako výchozích materiálů, připravena žádaná, v nespise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,94, (š.s., 1H), 7,40 - 6,80, (m., 12H), 5,35, (s., 1H), 4,44, (d.t., 2H, $J = 47,30 \text{ Hz}$ a $5,90 \text{ Hz}$), 4,22, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 4,17, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 2,73, (t., 2H, $J = 7,20 \text{ Hz}$), 2,30, (m., 2H), 1,95, (m., 2H).

P ř í k l a d 60)

Příprave 5-/3-(3-(2-propyl-4-(4'-ethoxykarbonylfenoxy)fenoxy-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 2-propyl-4-(4'-ethoxykarbonyl)-fenoxyfenolu

S t u p e ň A₁)

Příprava 4-(4'-ethoxykarbonylfenoxy)-fenyl-allyletheru

Roztok, připravený rozpuštěním 10,00 g, 4-allyloxyfenolu, dýle 12,33 g, 4-fluorethylbenzoátu, a 2,91 g, hydridu sodného (60%ní disperze v minerálním oleji), v 50,0 ml, dimethylsulfoxidu, byl míchán při teplotě 150,0°C, po dobu 24,0 hodin.

Poté byla reakční směs ochlazena, a přebytek byl opatrně rozrušen za použití vody. Po následné extrakci reakční směsi a oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta s vodou, a po vysušení se síranem sodným byla zfiltrována, a odpařena.

Zbytek ve formě látky olejovité konzistence byl chromatografován na silikagelu, a byl získán žádaný 4-(4'-ethoxykarbonylfenoxy)-fenyl-allylether.

S t u p e ň A₂)

Příprava 2-propyl-4-(4'-ethoxykarbonyl)-fenoxyfenolu

Roztok, připravený rozpuštěním 3,90 g, 4-(4'-ethoxykarbonyl-fenoxy)-fenyl-allyletheru, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A₁), ve 50,0 ml, 1,2-dichlorbenzenu, byl zehříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 30,0 hodin.

Poté, po ochlazení na teplotu místnosti, byla směs chromatografována na silikagelu, a bylo získáno 3,46 g meziprojektu, který byl hydrogenován ve 130,0 ml, ethanolu, za přítomnosti 0,30 g, palladia na aktivním uhlí. Poté byla reakční směs zfiltrována přes infuzórovou hlinku, a a za vaku byla zahuštěna.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,99, (d., 2H, J = 9,00 Hz), 6,93, (d., 2H, J = 9,00 Hz), 6,87, (s., 1H), 6,80, (d.d., 2H), 4,36, (k., 2H, J = 7,00 Hz), 2,59, (t., 2H, J = 7,40 Hz), 1,68 - 1,60, (m., 2H), 0,98, (t., 3H, J = 7,20 Hz).

S t u p e ň E)

Příprava 5-/3-(3-(2-propyl-4-(4'-ethoxykarbonylfenoxy)-fenoxypropoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

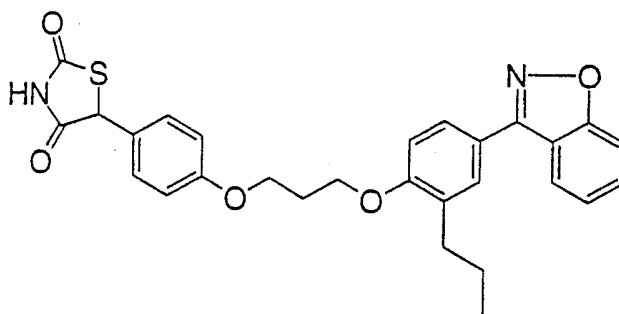
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň B) až E), byla za použití ethyl-3-(3-brompropoxy)-mandelátu, a 2-propyl-4-(4'-ethoxykarbonyl)-fenoxyfenolu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), resp. A₂); jako výchozích materiálů, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,00, (d; s š.s., 3H), 7,40 - 6,80, (m., 9H), 5,35, (s., 1H), 4,36, (k., 2H, $J = 7,00 \text{ Hz}$), 4,22, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 4,18, (t., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 2,59, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,32, (hex., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 1,60, (m., 2H), 1,39, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$), 0,93, (t., 3H, $J = 7,20 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 61)

Příprava 5-/4-(3-(4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-propylfenoxy)-propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň B) až E), bylo za použití ethyl-4-(3-brompropoxy)-mende-látu, a 4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-propylfenolu, (Mezinárodní patentová přihláška-WO-97/28.115), jako výchozích materiálů, při-pravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

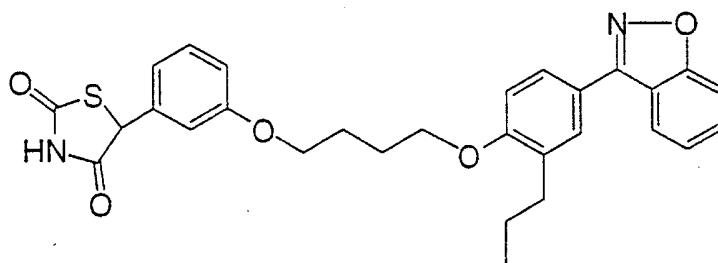
149

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,91, (š.s., 1H), 7,90 - 6,90, (m., 11H), 5,33, (s., 1H), 4,21, (k., 2H, $J = 6,20 \text{ Hz}$), 4,22, (t., 2H, $J = 6,10 \text{ Hz}$), 2,66, (t., 2H, $J = 7,50 \text{ Hz}$), 2,32, (hex., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 1,64, (m., 2H), 0,95, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d: 62)

Příprava 5-/3-(4-((1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-propylfenoxy)butoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), byla za použití ethyl-3-(4-brombutoxy)-mandelátu, a 4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-propylfenolu, (Mezinárodní patentová přihláška-WO-97/28.115), jako výchozích materiálů, připravena žadaná, v nadpise uvedená sloučenina.

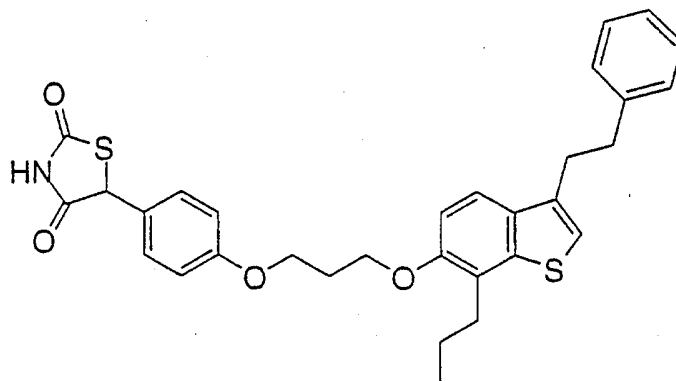
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

150

delta, 8,31, (š.s., 1H), 7,90 - 6,90, (m., 11H), 5,31, (s., 1H), 4,12, (t., 2H, J = 5,20 Hz), 4,06, (t., 2H, J = 5,00 Hz), 2,67, (t., 2H, J = 7,70 Hz), 2,00, (m., 4H), 1,66, (m., 2H), 0,96, (t., 3H, J = 7,30 Hz).

P ř í k l a d 63)

Příprava 5-/4-(3-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-6-yl)-oxy)-1-propoxy/fenyl-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 1-diaz-4-fenyl-2-butanonu

Roztok, připravený rozpuštěním 10,00 g; hydrocinemoylchloridu = 3-fenylpropionylchlorid; ve 100,0 ml, vysušeného diethyletheru, byl opatrně přidán ku čerstvě připravenému etherovému roztoku diazometanu, (85,60 g, Diazaldu = N-methyl-N-nitroso-

p-toluensulfonamid ve 100,0 ml, vysušeného ethyletheru) při teplotě 0°C.

Poté byla vzniklá reakční směs udržována při teplotě 0°C, dokud nebylo ukončeno odplynění, (15,0 minut), a poté byla během 15,0 minut vytemperována na teplotu místnosti. Poté bylo ku reakční směsi přidáno 5,0 ml, kyseliny octové, a směs byla vytřepána mezi ftalátový pufr o pH 4,0, a methyl-terc.-butylether. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta s vodou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla zfiltrována a odpařena.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě látky olejovité konzistence, která byla jako surový produkt použita dále bez jakéhokoliv čištění, nebo odkladu.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,32 - 7,18, (mult., 5H), 5,19, v.š.s., 1H), 3,04 - 2,92, (mult., 4H).

S t u p e ň B)

Příprava 1-brom-4-fenyl-2-butanonu

Roztok, připravený rozpuštěním 12,89 g, surového produktu t.j. 1-diaz-4-fenyl-2-butanonu, ve 150,0 ml, vysušeného dichlormethanu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), a vychlazeného na teplotu 0°C, byl smíchán po kapkách se 36,0 ml, 48%ního roztoku kyseliny bromovodíkové.

Poté, co v reakční směsi ustal vývoj plynu, byla směs vytřepána mezi isopropylacetát a vodu, a po oddělení organické, a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla zfiltrována a odpařena.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě

látky olejovité konzistence, která při stání v klidu krystalizovala.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,30 - 7,16, (mult., 5H), 3,83, (s., 2H), 2,97 - 2,91, (mult., 4H).

S t u p e ň C)

Příprava 1-(3-methoxyfenyl)-thio-4-fenyl-2-butanonu

Roztok, připravený rozpuštěním 20,212 g, 1-brom-4-fenyl-2-butanonu, (získanému v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), ve 225,0 ml, vysušeného dimethylformamidu, byl vystaven působení přidaného di-isopropylethyleminu, (16,22 ml), a poté 11,424 gramům 3-methoxythiofenolu, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 6,0 hodin, a poté byla vytřepána mezi isopropylacetát, a ftalátový pufr o pH 4,0.

Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla zfiltrována, a zahuštěna.

Zbytek byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexanu a dichlormethenu, (5,0 : 1,0), jako elučního činidla, a byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,26 - 7,12, (mult., 6H), 6,83, (d.d., 2H, $J = 4,70$, 2,20 Hz), 6,73, (d.d., 1H, $J = 8,30$, 2,40 Hz), 3,76, (s., 3H), 3,63, (s., 2H), 2,88, (okt., 4H, $J = 5,80$ Hz).

S t u p e ň D)

Příprava 3-(2-fenylethyl)-6-methoxy-benzothiofenu

Roztok, připravený rozpuštěním 495,0 g., 1-(3-methoxyfenyl)-thio-4-fenyl-2-butanonu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně C), ve 85,0 ml, vysušeného dichlormethanu, byl přidán po kapkách, při teplotě 0°C, ku roztoku, získanému smícháním 17,0 ml, kyseliny methansulfonové, se 34,0 ml, dichlormethanu.

Vzniklá reakční směs byla poté ponechána při teplotě 10°C po dobu 20,0 minut, a poté byla krátce zahřáta na teplotu místnosti, a následně byla rychle nalita do intenzivně míchané, vychlazené směsi přebytku 5N roztoku hydroxidu sodného, a methylterc.-butyletheru. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva vysušena se sírenem hořešnatým, a po zfiltrování byla zahuštěna.

Zbytek byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexan : dichlormethan, (5,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě čiré látky, olejovité konzistence.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,66, (d., 1H, J = 8,80 Hz), 7,37 - 7,20, (mult., 6H), 7,05, (d.d., 1H, J = 8,80, 2,40 Hz), 6,91, (t., 1H, J = 0,90 Hz), 3,90, (s., 3H), 3,16 - 3,02, (mult., 4H).

S t u p e ň E)

Příprava 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-benzothiofenu

154

Roztok, připravený rozpuštěním 5,483 g 3-(2-fenylethyl)-6-methoxy-benzothiofenu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně D), ve 60,0 ml, vysušeného dichlormethanu, byl za stálého míchání, při teplotě minus 10,0°C, smíchán s 1M roztokem boridu bromitého (20,81 ml, dichlormethanového roztoku).

Po uplynutí 2,0 hodin, byla reakční směs rychle vytemperována na teplotu místnosti, a poté byla vytřepána mezi isopropylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta jednou s vodou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla zfiltrována, a odpařena.

Zbytek, ve formě polotuhé látky, byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexan : ethylacetát, (2,5 : 1,0), jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě slabě žlutě zbarvené, pevné látky.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,60, (d., 1H, J = 8,80 Hz), 7,35 - 7,23, (mult., 6H), 6,94, (d.d., 1H, J = 8,70, 2,30 Hz), 6,88, (s., 1H), 5,40, (s., 1H), 3,13 - 3,02, (mult., 4H).

S t u p e ň E)

Příprava 3-(2-fenylethyl)-6-allyloxy-benzothofenu

Roztok, připravený rozpuštěním 4,651 g, 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-benzothiofenu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně E), ve 40,0 ml, vysušeného dimethylformamidu, byl vystaven působení přidávaného allylbromidu (1,66 ml),

a poté ještě 6,26 gramů, uhličitenu cesného.

Po uplynutí 2,50 hodiny při teplotě místnosti, byla reakční směs vytřepána mezi isopropylacetát, a ftalátový pufr o pH 4,0. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla zfiltrována, a odpařena.

Výsledný zbytek byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexen : dichlormethan, (3,0 : 1,0), jako elučního činidla, a byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě čiré, látky, olejovité konzistence.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,73, (d., 1H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 7,47 - 7,34, (mult., 6H), 7,19, (d.d., 1H, $J = 8,80, 2,30 \text{ Hz}$), 6,99, (s., 1H), 6,22, (d-kvint., 1H, $J = 4,30 \text{ Hz}$), 5,62, (d-kvert., 1H, $J = 17,30, 1,60 \text{ Hz}$), 5,44, (d-kvert., 1H, $J = 10,50, 1,40 \text{ Hz}$), 4,69, (t., 1H, $J = 1,50 \text{ Hz}$), 4,67, (t., 1H, $J = 1,50 \text{ Hz}$), 3,25 - 3,12, (mult., 4H).

S t u p e ň G)

Příprava 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-allyl-benzothiofenu

Roztok, připravený rozpuštěním 4,373 g, 3-(2-fenylethyl)-6-allyloxy-benzothiofenu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně F), ve 45,0 ml, 1,2-dichlorbenzenu, byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem, v atmosféře dusíku, po dobu 8,50 hodiny.

Poté, co byla reakční směs ochlazená na teplotu cca $50,0^\circ\text{C}$, bylo rozpouštědlo ze směsi za vysokého vakua odstraněno, tek, až zbytek ztuhl.

Pevný zbytek byl poté rozpuštěn ve 100,0 ml, dichlormethanu,

a po izolaci a následném odpeření byl zbytek chromatografován na silikagelu, za použití dichlormethanu, jako elučního činidla.

Po odpeření příslušných, odebraných frakcí, byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě slabě žlutě zbarvené, pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7.53, (d., 1H, $J = 8,50 \text{ Hz}$), 7,35 - 7,20, (mult., 5H), 6,95, (d., 1H, $J = 8,50 \text{ Hz}$), 6,93, (d., 1H, $J = 8,40 \text{ Hz}$), 6,06, (patrný d. pent.), 1H, $J = 7,10, 3,90 \text{ Hz}$), 5,23, (d. kvart.) 1H, $J = 15,70, 1,70 \text{ Hz}$), 5,17, (d. kvart., 1H, $J = 11,50, 1,80 \text{ Hz}$), 5,09, (s., 1H), 3,67, (d.t., 2H, $J = 6,30, 1,60 \text{ Hz}$), 3,13 - 3,01, (mult., 4H), 1,27, (t., 3H, $J = 7,20 \text{ Hz}$).

S t u p e ň H)

Příprava 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzothiofenu

Roztok, připravený rozpuštěním 3,062 g, 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-allyl-benzothiofenu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně G), v 60,0 ml, methyl-terc.-butyl-etheru, byl umístěn v hydrogenační nádobě, a po přidání 306,0 mg 5%ního palladia na aktivním uhlí, byla reakční směs hydrogenována v Perrově aparatuře, při tlaku 0,098 MPa, po dobu 1,0 hodiny.

Poté, co byla reakční směs zfiltrována přes infuzórovou hlinku, byla odpeřena, a byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě žlutě zbarvené látky, olejovité konzistence.

Při následném stání v klidu, vyznikle slabě žlutě zbarvená, pevná látka, která nevyžadovala už žádné další čištění.

157

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,45, (d., 1H, $J = 8,50 \text{ Hz}$), 7,32 - 7,20, (mult., 6H), 6,89, (d., 1H, $J = 8,40 \text{ Hz}$), 5,28, (s., 1H), 3,10 - 3,01, (mult., 4H), 2,84, (d.d., 2H, $J = 7,70, 1,60 \text{ Hz}$), 1,74, (hex., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 1,02, (t., 3H, $J = 7,40$).

S t u p e ň I)

Příprava methyl-4-/3-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-6-yl-oxy)-1-propoxy/-fenylecetátu

Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzothiofenu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně H), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,50 - 7,42, (m., 4H), 7,31, (d., 2H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 7,19 - 7,16, (d., 2H, $J = 8,30 \text{ Hz}$), 6,92 - 6,83, (m., 3H), 6,46, (m., 1H), 4,21 - 4,16, (m., 4H), 3,67, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 2,95, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,71, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 1,01, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň J)

Příprava 5-/4-(3-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-6-yl-oxy)-1-propoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu

158

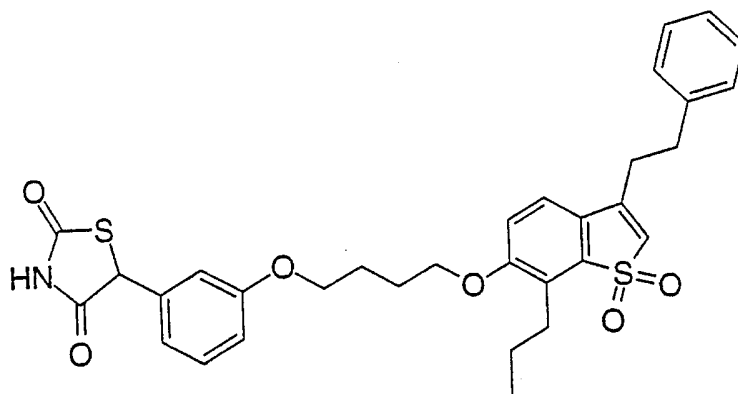
Analogickým postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-/4-(3-(7-propyl-3-(2-fenylethyl)-benzothiofen-6-yl-oxy)-1-propoxy)/-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsáného Stupně I), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 9,46, (š.s., 1H), 7,59, (d., 1H, $J = 8,60 \text{ Hz}$), 7,38 - 7,24, (m., 4H), 7,09, (d., 1H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 6,98, (d., 2H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 6,92 - 6,83, (m., 3H), 6,46, (s., 1H), 5,30, (s., 1H), 4,26, (š.d. kvart., 4H, $J_{\text{avg}} = 5,50 \text{ Hz}$), 3,11, (v. š. kvint. 4H), 2,91, (š.d.d., 2H, $J = 7,40, 1,40 \text{ Hz}$), 2,34, (kvint., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 1,76, (hex., 2H, $J = 7,50 \text{ Hz}$), 1,03, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 64)

Příprava 5-/3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-1,1-dioxid-6-yl-oxy)-1-butoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzothiofen-1,1-dioxidu

Roztok, připravený rozpuštěním 3,515 g, 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzothiofenu, (získaného v rámci výše popsaného Příkladu 63), Stupeň H), ve 40,0 ml, dichlormethanu, byl vychlazen na teplotu 0°C, a za stálého míchání byl smíchán po částech se 5,457 g, 75%ní m-chlorperbenzoové kyseliny, (v pevné formě).

Po uplynutí 15,0 minut byla reakční směs vytemperována na teplotu místnosti, a při této teplotě byla míchána dále ještě 1,0 hodinu. Poté byla reakční směs vytřepána mezi isopropylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného, a po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta se vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a poté ještě s vodou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla zfiltrována a odpařena.

Zbytek, ve formě pevné látky byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexan : ethylecetát, (5,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,35 - 7,19, (m., 4H), 7,04, (d., 1H, J = 8,10 Hz), 6,89, (d., 1H, J = 8,20 Hz), 6,63, (v.š.s., 1H), 6,29, (t., 1H, J = 1,50 Hz), 2,97 ± 2,78, (m., 6H), 1,74, (d.sex., 2H, J = 7,20, 2,90 Hz), 1,03, (t., 3H, J = 7,40 Hz).

S t u p e ň B)

Příprava methyl-3-(4-(7-propyl-3-(2-fenylethyl)-benzothiofen-1,1-dioxid-6-yl-oxy)-1-butoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla ze použití 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzothiofen-1,1-dioxidu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,50 - 7,42, (m., 4H), 7,31, (d., 2H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 7,19 - 7,16, (d., 2H, $J = 8,30 \text{ Hz}$), 6,92 - 6,83, (m., 3H), 6,46, (s., 1H), 4,21 - 4,16, (m., 4H), 3,67, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 2,95, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,71, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 1,01, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-1,1-dioxid-6-yl-oxy)-1-butoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla ze použití methyl-3-((4-(7-propyl-3-(2-fenylethyl)-benzothiofen-1,1-dioxid-6-yl)-oxy)-1-butoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

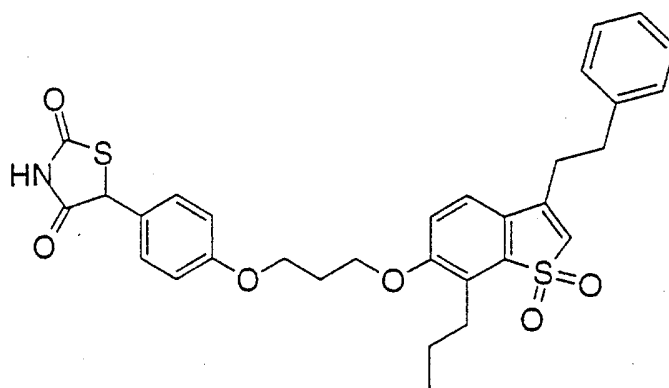
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,42, (š.s., 1H), 7,32 - 7,19, (m., 6H), 7,12, (d.,

1Hm J = 8,30 Hz), 6,98, (d., 1H, J = 8,10 Hz), 6,91 - 6,85, (m., 4H), 6,30, (s., 1H), 5,30, (s., 1H), 4,04, (š.kvert., 4H, J = 6,30 Hz), 2,94 - 2,88, (m., 4H), 2,02 - 1,98, (m., 4H), 1,69, (hex., 2H, J = 5,20 Hz), 0,99, (t., 3H, J = 7,30Hz).

P ř í k l a d 65)

Příprava 5-/4-(3-(7-propyl-3-(2-fenylethyl)-benzothiofen-1,1-dioxid-6-yl-oxy)-1-propoxy)-fenyl-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-4-(3-(7-propyl-3-(2-fenylethyl)-benzothiofen-1,1-dioxid-6-yl-oxy)-1-propoxy)-fenylacetátu

162

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla ze použití 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzothiofen-1,1-dioxidu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Příkladu 64), Stupeň A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,50 - 7,42, (m., 4H), 7,31, (d., 2H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 7,19 - 7,16, (d., 2H, $J = 8,30 \text{ Hz}$), 6,92 - 6,83, (m., 3H), 6,46, (s., 1H), 4,21 - 4,16, (m., 4H), 3,67, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 2,95, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,71, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 1,01, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/4-(3-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-1,1-dioxid-6-yl-oxy)-1-propoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla ze použití methyl-4-(3-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-1,1-dioxid-6-yl-oxy)-1-propoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

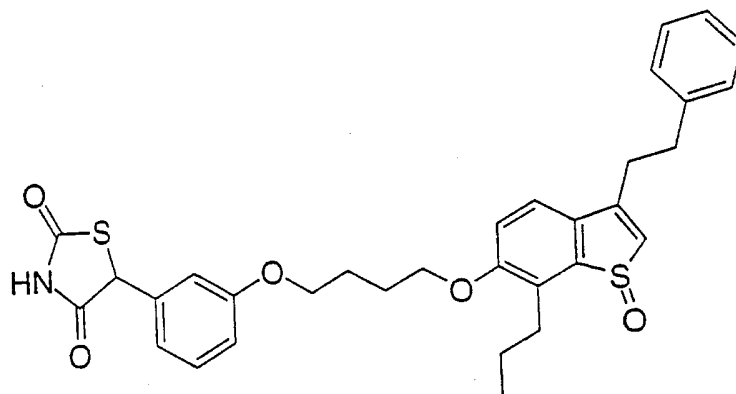
delta, 8,87, (š.s., 1H), 7,32 - 7,24, (m., 6H), 7,21, (t., 2H, $J = 7,10 \text{ Hz}$), 7,12, (d., 1H, $J = 8,10 \text{ Hz}$), 6,90, (d., 2H, $J = 8,70 \text{ Hz}$), 6,89, (d., 1H, $J = 8,20 \text{ Hz}$), 6,30, (s., 1H), 5,31, (s., 1H), 4,16, (kvart., 4H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 2,95 - 2,87, (m., 4H), 2,81, (t., 2H, $J = 7,70 \text{ Hz}$), 2,29;

163

(kvint., 2H, $J = 6,00$ Hz), 1,67, (hex., 2H, $J = 7,70$ Hz),
0,98, (t., 3H, $J = 7,40$ Hz).

P ř í k l a d 66)

Příprava 5-/3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-1-oxid-6-yl-oxy)-1-butoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzothiofen-1-oxidu

Roztok, připravený rozpuštěním 2,017 g, 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzothiofenu, (získaného v rámci výše popsaného Příkladu 63), Stupeň H), ve 40,0 ml, dichlormethenu,

164

byl vychlazen na teplotu 0°C, a za stálého míchání byl smíchán po částech se 1,567 g, 75%ní m-chlorperbenzoové kyseliny, (v pevné formě).

Po uplynutí 15,0 minut, byla reakční směs vytemperována na teplotu místnosti, a při této teplotě byla míchána dále ještě po dobu 1,50 hodiny. Poté byla reakční směs vytřepána mezi isopropylacetát, a vodný roztok hydrogenuhlíčitanu sodného, a po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta s vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného, a poté ještě s vodou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla zfiltrována, a odpařena.

Zbytek ve formě pevné látky byl chromatografován na silikagelu, za použití dvoustupňové gradientové eluce, se směsí hexan : ethylacetát, (5,0 : 1,0); hexan : ethylacetát, (5,0 : 2,0); a hexan : ethylacetát : methanol, (5,0 : 2,0 : 0,35).

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě bíle zbarvené, pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,53, (š.s., 1H,), 7,33 - 7,18, (mult., 5H), 7,01, (d., 1H, $J = 8,20 \text{ Hz}$), 6,88, (d., 1H, $J = 8,20 \text{ Hz}$), 6,50, (s., 1H), 2,99 - 2,77, (mult., 4H), 1,67, (hex., 2H, $J = 7,60 \text{ Hz}$), 0,95, (t., 3H, $J = 6,70 \text{ Hz}$).

S t u p e ň B)

Příprava methyl-3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-1-oxid-5-yl-oxy)-1-butoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsáním výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzothiofen-1-oxidu, (získaného v rámci předcházejícího, výše

165

popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádané, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,50 - 7,42, (m., 4H), 7,31, (d., 2H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 7,19 - 7,16, (dl., 2H, $J = 8,30 \text{ Hz}$), 6,92 - 6,83, (m., 3H), 6,46, (s., 1H), 4,21 - 4,16, (m., 4H), 3,67, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 2,95, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,71, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 1,01, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň C)

Příprava 5-/3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-1-oxid-6-yl-oxy)-1-butoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu

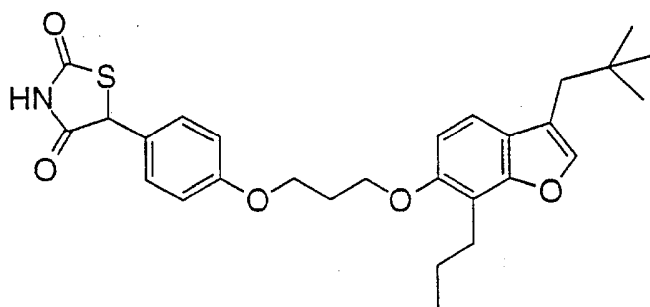
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkledu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-1-oxid-6-yl-oxy)-1-butoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3 ; diastereoizomerický pár):

delta, 9,62 - 9,53, (v.š.s., 1H), 7,32 - 7,17, (m., 6H), 6,96 - 6,86, (m., 4H), 6,60, (s., 0,5H), 6,59, (s., 0,5H), 5,26, (s., 0,5H), 5,25, (s., 0,5H), 4,09 - 4,03, (m., 4H), 3,01 - 2,84, (m., 6H), 2,05 - 2,00, (m., 4H), 1,70, š.hex., 2H, $J = 8,50 \text{ Hz}$), 0,98, (t., 1,50 H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 0,95, (t., 1,50 H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 67)

Příprava 5-/4-(3-(3-(2,2-dimethylpropyl)-7-propyl-benzofuran-6-yl-oxy)-1-propoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 1-diaz-4,4-dimethyl-2-pentanonu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,136 g, m terc.-butyl-acetylchloridu, ve 10,0 ml, vysušeného ethyletheru, byl pomalu přidán ku čerstvě připravenému etherovému roztoku diazometanu, (získaného ze 20,0 g Diazeldu = N-methyl-N-nitroso-p-toluen-sulfonamid), vychlazenému na teplotu 0°C.

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána po dobu 30,0 minut, byla během dalších 30,0 minut vytemperována na teplotu místnosti. Po následném přidání 2,0 ml, kyseliny octové, byla směs vytřepána mezi methyl-terc.-butylether. a vodu. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta jednou s vodou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla zfiltrována, a zahuštěna.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě

167

látky olejovité konzistence, která byla použita dále bez dalšího čištění.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 5,18, (š.s., 1H), 2,15, (š.s., 2H), 1,01, (s., 9H).

Š t u p e ň B)

Příprava 1-brom-4,4-dimethyl-2-pentenonu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,233 g., surového produktu, t.j. 1-diaz-4,4-dimethyl-2-pentanonu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), ve 12,0 ml, dichlormethanu, a vychlazenému na teplotu minus 10,0°C, byl smíchán za stálého míchání, po kapkách, se 1,14 ml, 48%ního roztoku kyseliny bromovodíkové.

Poté, co v reakční směsi ustal vývoj plynu, byla směs míchána ještě při teplotě místnosti po dobu 15,0 minut, a poté byla vytřepána mezi isopropylacetát a vodu. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta jednou s vodou, a po vysušení se síranem hořečnatým byla zfiltrována, a odpařena.

Byla získána žádaná v nadpise uvedená sloučenina, ve formě látky olejovité konzistence, která byla bez jakéhokoliv dalšího zpracování použita dále.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 3,85, (s., 2H), 2,50, (s., 2H), 1,01, (s., 9H).

Š t u p e ň C)

168

Příprava 1-(3-methoxyfenoxy)-4,4-dimethyl-2-pentanonu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,626 g, 1-brom-4,4-dimethyl-2-pentanonu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), v 18,0 ml, dimethylformamidu, byl za stálého míchání smíchán se 1,256 g, 3-methoxyfenolu, a 3,292 g., uhličitanu cesného, a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2,50 hodiny.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi isopropylacetát, a ftelativní pufr o hodnotě pH 4,0. Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a po vysušení se sírenem hořečnatým byla zfiltrována a zahuštěna.

Zbytek ve formě látky olejovité konzistence, byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexan : ethylacetát, (4,0 : 1,0), jako elučního činidla, a byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,18, (d.d.d., 1H, $J = 7,70, 6,90, 0,70 \text{ Hz}$), 4,47, (s., 2H), 3,78, (s., 3H), 2,44, (s., 2H), 1,05, (s., 9 Hz).

S t u p e ň D)

Příprava 3-(2,2-dimethylpropyl)-6-methoxybenzofuranu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,408 g, 1-(3-methoxyfenoxy)-4,4-dimethyl-2-pentanonu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně C), ve 15,0 ml vysušeného dichlormethanu, byl přidán ku 30,0 ml, oxychloridu fosforečného, a vzniklá reakční směs byla míchána při teplotě $40,0^\circ\text{C}$ po dobu 2,0 hodin. Poté byla reakční směs naředěna 2x vždy se 30,0 ml xylenů, a poté byla za vysokého vakua zahuštěna.

Netěkavé složky byly vytřepány mezi isopropylacetát, a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Po oddělení organické

169

a vodné fáze, byla organická vrstva promyta s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, a po vysušení se síranem hořečnatým byla zfiltrována.

Po odstranění rozpouštědel byl získán zbytek, který byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexan : dichlormethan, (3,0 : 1,0), jako elučního činidla, a byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,40, (d., 1H, $J = 8,60 \text{ Hz}$), 7,31, (s., 1H), 7,00, (d., 1H, $J = 2,20 \text{ Hz}$), 6,88, (d.d., 1H, $J = 8,60, 2,40 \text{ Hz}$), 3,85, (s., 3H), 2,52, (s., 2H), 0,98, (s., 9H).

S t u p e ň E)

Příprava 3-(2,2-dimethylpropyl)-6-hydroxybenzofuranu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 2,379 g, 3-(2,2-dimethylpropyl)-6-methoxybenzofuranu, (získanému v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně D), ve 35,0 ml, vysušeného dichlormethanu, a vychlazenému na teplotu minus $10,0^\circ\text{C}$, bylo přidáno 3,70 ml, 1M roztoku boridu bromitého v dichlormethanu, a poté, co byla reakční směs vytemperována na teplotu místnosti, byla míchána po dobu 1,0 hodiny.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi isopropylacetát a vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a po vysušení se síranem hořečnatým, byla zfiltrována a následně byly odstraněny těkavé složky.

Zbytek byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexan : ethylacetát, (5,0 : 1,0), jako elučního činidla, a byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

170

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,34, (d., 1H, J = 8,40 Hz), 7,28, (s., 1H), 6,93, (d., 1H, J = 2,20 Hz), 6,76, (d.d., 1H, J = 8,40, 2,20 Hz), 4,98, (s., 1H), 2,49, (s., 2H), 0,95, (s., 9H).

S t u p e ň F)

Příprava 3-(2,2-dimethylpropyl)-6-allyloxybenzofuranu

Roztok, připravený rozpuštěním 2,880 g, 3-(2,2-dimethylpropyl)-6-hydroxybenzofuranu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně E), ve 30,0 ml, vysušeného dimethylformamidu, byl smíchán ze stálého míchání nejprve se 1,282 g, allylbromidu, a poté ještě se 4,828 g, uhličitanu cesného.

Pa₆ uplynutí 2,0 hodin, byla reakční směs vytřepána mezi isopropylacetát, a ftalátový pufr o hodnotě pH 4,0. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a po vysušení se sírenem hořečnatým byla zfiltrována a zahuštěna.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, která byla dostatečně čistá tak, že další zpracování nebylo nutné.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,37, (d., 1H, J = 8,60 Hz), 7,28, (s., 1H), 6,99, (d., 1H, J = 2,20 Hz), 6,87, (d.d., 1H, J = 8,60, 2,20 Hz), 6,07, (mult., 1H), 5,43, (d.kvart., 1H, J = 17,30, 1,60 Hz), 5,29, (d.kvart., 1H, J = 10,50, 1,60 Hz), 4,56, (t., 1H, J = 1,50 Hz), 4,55, (t., 1H, J = 1,50 Hz), 2,49, (s., 2H), 0,95, (s., 9H).

171

S t u p e ň G)

Příprava 3-(2,2-dimethylpropyl)-6-hydroxy-7-allyl-benzofuranu

Roztok, připravený rozpuštěním 3,226 g, 3-(2,2-dimethylpropyl)-6-allyloxybenzofuranu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně F), ve 1,2-dichlorbenzenu, byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem po dobu 8,0 hodin.

Poté, co byla reakční směs ochlazená na teplotu cca 50,0°C, bylo z ní za vysokého vakua oddestilováno rozpouštědlo, a zbytek, ve formě pevné látky, byl rozpuštěn v cyklohexanu, zahříván ku refluxu pod zpětným chladičem. Poté byl vzniklý roztok ochlazen na teplotu místnosti, a zfiltrován.

Matečný louh byl odpařen, a chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexan : ethylacetát, (2,5 : 1,0), jako elučního činidla, a byla získána další pevná látka, která byla přidána už ku dříve připravenému produktu, a byla tak získána všechna žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,32, (s., 1H), 7,26, (d., 1H, J = 8,30 Hz), 6,80, (d., 1H, J = 8,40 Hz), 6,09, (t.kvart., 1H, J = 13,30, 1,00 Hz), 5,26, (kvart., 1H, J = 1,70 Hz), 5,20, (hex., 1H, J = 2,50 Hz), 5,16, (kvart., 1H, J = 1,50 Hz), 3,72, (t., 1H, J = 1,50 Hz), 3,70, (t., 1H, J = 1,50 Hz), 2,51, (s., 2H), 0,98, (s., 9H).

S t u p e ň H)

Příprava 3-(2,2-dimethylpropyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzofuranu

172

Roztok, ořipravený rozpuštěním 1,912 g, 3-(2,2-dimethylpropyl)-6-hydroxy-7-allyl-benzofuranu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně G), byl smíchán v hydrogenační nádobě s katalyzátorem, t.j. 200,0 mg, 5%ního palladia na aktivním uhlí.

Vzniklá reakční směs byla hydrogenována v Parrově aparatuře, při tlaku 0,098 MPa, po dobu 1,0 hodiny. Po odstranění katalyzátoru z reakční směs filtrací přes infuzóriovou hlinku, byl filtrát odpařen, a výsledný pevný zbytek, t.j. žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, byla použita dále bez jakéhokoliv čištění.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,28, (s., 1H), 7,17, (d., 1H, $J = 8,30 \text{ Hz}$), 6,72, (d., 1H, $J = 8,40 \text{ Hz}$), 4,82, (s., 1H), 2,83, (t., 2H, $J = 7,70 \text{ Hz}$), 2,48, (s., 2H), 1,70, (hex., 2H, $J = 9,20 \text{ Hz}$), 0,99, (t., 3H, $J = 7,50 \text{ Hz}$), 0,95, (s., 9H).

S t u p e ň I)

Příprava methyl-4-(3-(3-(2,2-dimethylpropyl)-7-propyl-benzofuran-6-yl-oxy)-1-propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň E), byla ze použití 3-(2,2-dimethyl-1-propyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzofuranu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně H), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,50 - 7,42, (m., 4H), 7,31, (d., 2H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 7,19 - 7,16, (d., 2H, $J = 8,30 \text{ Hz}$), 6,92 - 6,83, (m., 3H), 6,46, (s., 1H), 4,21 - 4,16, (m., 4H), 3,67, (s., 3H), 3,54,

173

(s., 2H), 2,95, (t., 2H, $J = 7,40$ Hz), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,71, (hex., 2H, $J = 5,90$ Hz), 1,01, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

S t u p e ň J)

Příprava 5-/4-(3-(3-(2,2-dimethylpropyl)-7-propyl-benzofuren-6-yl-oxy)-1-propoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkledu 1), Stupeň C), byla ze použití methyl-4-(3-(3-(2,2-dimethyl-1-propyl)-7-propyl-benzofuren-6-yl-oxy)-1-propoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně I), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

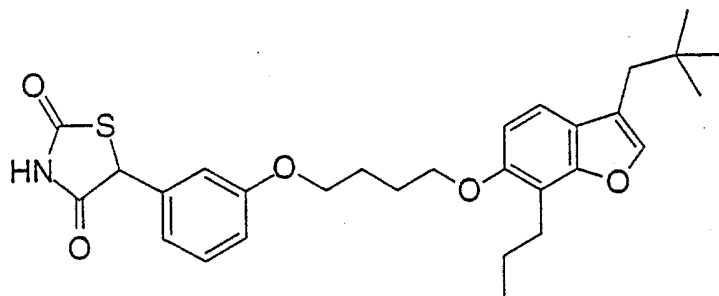
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,43, (š.s., 1H), 7,32 - 7,23, (m., 5H), 6,92, (d., 2H, $J = 8,80$ Hz), 6,84, (d., 1H, $J = 8,60$ Hz), 5,32, (s., 1H), 4,19, (patrný kvart., 4H, $J_{\text{avg}} = 6,00$ Hz), 2,82, (d.d., 2H, $J = 7,60$, 1,50 Hz), 2,27, (kvint., 2H, $J = 6,10$ Hz), 1,64, (hex., 2H, $J = 7,30$ Hz), 0,94, (s., 9H), 0,92, (t., 3H, $J = 7,40$ Hz).

P ř í k l a d 68)

Příprava 5-/3-(4-(3-(2,2-dimethylpropyl)-7-propyl-benzofuren-6-yl-oxy)-1-butoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu

174



S t u p e ň A)

Příprava methyl-3-(4-(3-(2,2-dimethylpropyl)-7-propyl-benzofuran-6-yl-oxy)-1-butoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 3-(2,2-dimethyl-1-propyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzofurenu, (získaného postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 67), Stupeň H), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,50 - 7,42, (m., 4H), 7,31, (d., 2H, $J = 8,80$ Hz), 7,19 - 7,16, (d., 2H, $J = 8,30$ Hz), 6,92 - 6,83, (m., 3H), 6,46, (s., 1H), 4,21 - 4,16, (m., 4H), 3,67, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 2,95, (t., 2H, $J = 7,40$ Hz), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30$ Hz), 1,71, (hex., 2H, $J = 5,90$ Hz), 1,01, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

S t u p e ň B)

175

Příprava 5-/3-(4-(3-(2,2-dimethylpropyl)-7-propyl-benzofuran-6-yl-oxy)-1-butoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu

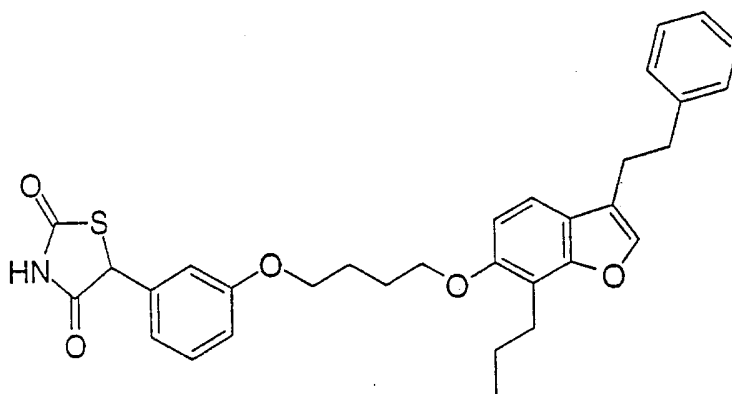
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla ze použití methyl-3-(4-(7-propyl-3-(2,2-dimethyl-1-propyl)-benzofuran-6-yl-oxy)-1-butoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 9,41, (š.s., 1H), 7,31 - 7,24, (m., 3H), 6,90, (d.d., 1H, $J = 8,30, 1,80$ Hz), 6,85, (d., 1H, $J = 8,60$ Hz), 5,27, (s., 1H), 4,08 - 4,04, (m., 4H), 2,87, (d.d., 2H, $J = 7,50, 1,40$ Hz), 2,50, (s., 2H), 2,00, (m., 4H), 1,69, (hex., 2H, $J = 7,50$ Hz), 0,97, (s., 9H), 0,95, (t., 3H, $J = 7,40$ Hz).

P ř í k l a d 69)

Příprava 5-/3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzofuran-6-yl-oxy)-1-butoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu



176

S t u p e ň A)

Příprava 1-(3-methoxyfenoxy)-4-fenyl-2-butenonu

Roztok, připravený rozpuštěním 5,519 g, 1-brom-4-fenyl-2-butenonu, (připraveného postupem, popsáným výše v rámci Příkladu 63), Stupeň B), ve 80,0 ml, vysušeného dimethylformamidu, byl smíchán nejprve se 3,608 g, 3-methoxyfenolu, a poté ještě se 9,481 g, uhličitenu cesného.

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána při teplotě místnosti po dobu 2,0 hodin, byla vytřepána mezi isopropylacetát, a ftalátový pufr o hodnotě pH 4,0. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a po vysušení se síranem hořečnatým, a zfiltrování, a zahuštění.

Zbytek byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexan : ethylacetát, (5,0 : 1,0), jako elučního činidla. Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě žlutě zbarvené, pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,29 - 7,14, (mult., 6H), 6,54, (d.d., 1H, $J = 8,30$, 2,30 Hz), 6,42, (t., 1H, $J = 2,40$ Hz), 6,39, (d.d., 1H, $J = 8,10$, 2,50 Hz), 4,49, (s., 2H), 3,76, (s., 3H), 2,93, (s., 2H, překrývající d.t., 1H), 2,70, (d.t., 1H, $J = 7,90$, 10,50 Hz).

S t u p e ň B)

Příprava 3-(2-fenylethyl)-6-methoxy-benzofuranu

Ku roztoku, připravenému smícháním 10,0 ml, dichlormethanu, se 5,68 ml, kyseliny methansulfonové, a vychlazenému na teplotu minus 10,0°C, byl přidán po kapkách ku roztoku, získanému

177

rozpuštěním 2,368 g, 1-(3-methoxyfenoxy)-4-fenyl-2-butanonu, (získanému v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), ve 25,0 ml, vysušeného dichlormethanu, a vzniklá reakční směs byla vytemperována na teplotu místnosti, a poté byla míchána po dobu 30,0 minut. Poté byla reakční směs rychle nalita do intenzivně míchané, a vychlazené směsi, připravené ze směsi přebytku 5N roztoku hydroxidu sodného a methyl-terc.-butyletheru. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva vysušena se síranem hořečnatým, zfiltrována a zahuštěna.

Zbytek byl zhromotografován přes silikagel, za použití gradientové eluce, se směsí hexan : dichlormethan, (4,0 : 1,0), až hexan : dichlormethan, (1,0 : 1,0),

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě čiré látky, olejovité konzistence.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,36, (d., 1H, $J = 8,50 \text{ Hz}$), 7,31 - 7,19, (mult., 6H), 7,00, (d., 1H, $J = 2,20 \text{ Hz}$), 6,87, (d.d., 1H, $J = 8,50, 2,20 \text{ Hz}$), 3,84, (s., 3H), 3,02 - 2,91, (mult., 4H).

S t u p e ň C)

Příprava 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-benzofuranu

Roztok, připravený rozpuštěním 2,066 g, 3-(2-fenylethyl)-6-methoxy-benzofuranu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), ve 20,0 ml, vysušeného dichlormethanu, a vychlazenému na teplotu minus $10,0^\circ\text{C}$, byl za stálého míchání smíchán s roztokem, získaným rozpuštěním boridu bromitého v dichlormethanu, (celkem 8,40 ml, 1M roztoku boridu bromitého).

Po uplynutí 15 minut, byla vzniklá reakční směs vytemperována na teplotu místnosti, a poté byla ještě 15,0 minut

178

míchána. Po vytřepání mezi isopropylacetát, a fosfátový pufr o hodnotě pH 7,0, byly organická a vodná fáze odděleny, a organická vrstva byla promyta 2x s pufrům o hodnotě pH 7,0, a po následném vysušení se sírenem hořečnatým, byla zfiltrována, a odpařena.

Zbytek, ve formě látky olejovité konzistence, byl chromatografován na silikagelu, za použití gradientové eluce s dichlormethanem (100%). až směsi dichlormethan : ethylacetát, (40,0 : 1,0).

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě slabě žlutě zbarvené, pevné látky.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,32, (d., 1H, $J = 8,40 \text{ Hz}$), 7,30 - 7,19, (mult., 6H), 6,93, (d., 1H, $J = 2,20 \text{ Hz}$), 6,76, (d.d., 1H, $J = 8,40, 2,20 \text{ Hz}$), 4,88, (v.š.s., 1H), 3,01 - 2,90, (mult., 4H).

S t u p e ň D).

Příprava 3-(2-fenylethyl)-6-allyloxy-benzofuranu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 1,128 g, 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-benzofuranu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně C), v 15,0 ml, vysušeného dimethylformamidu, bylo přidáno za stálého míchání nejprve 0,43 ml, allylbromidu, a poté ještě 1,620 g, uhličitanu cesného.

Poté, co byla vzniklá reakční směs míchána při teplotě místnosti přes noc, byla směs vytřepána mezi isopropylacetát, a ftalátový pufr o hodnotě pH 4,0. Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva promyta 2x s vodou, a po vysušení se sírenem hořečnatým, byla zfiltrována a odpařena.

Byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, která nevyžadovala už další čištění.

179

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,36, (d., 1H, J = 8,60 Hz), 7,30 - 7,18, (mult., 6H),
 7,00, (d., 1H, J = 2,20 Hz), 6,89, (d.d., 1H, J = 8,60,
 2,30 Hz), 6,13 - 6,03, (mult., 1H), 5,43, (d.kvart., 1H,
 J = 17,30, 1,60 Hz), 5,30, (d.kvart., 1H, J = 10,50, 1,40 Hz),
 4,57, (t., 1H, J = 1,50 Hz), 4,56, (t., 1H, J = 1,50 Hz), 3,01
 - 2,91, (mult., 4H).

S t u p e ň E)

Příprava 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-allyl-benzofuranu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,245 g, 3-(2-fenylethyl)-6-allyloxy-benzofuranu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně D), ve 20,0 ml, 1,2-dichlorbenzenu, byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem, v atmosféře dusíku, po dobu 11,0 hodin.

Po ochlazení roztoku na teplotu cca 50,0°C, bylo pomocí vysokého vakua odstraňováno rozpouštědlo tak dlouho, dokud nebyl získán pevný zbytek, který byl rozpuštěn ve 100,0 ml, dichlor-methanu, a po následné izolaci a odpaření byl chromatografován na silikagelu, za použití směsi hexan : ethylecetát, (5,0 : 1,0), jako elučního činidla.

Po odpaření příslušných frakcí byla získána žádaná, v nedpi-se uvedená sloučenina, ve formě slabě žlutě zbarvené, pevné látky.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,35 - 7,19, (mult., 7H), 6,82, (d., 1H, J = 8,20 Hz),
 6,12, (mult., 1H), 5,25 - 5,14, (překrývající d.kvart., 2H,
 ve směru klesajícího pole J = 17,20, 1,70 Hz; ve směru rostou-
 cího pole J = 10,10, 2H, 60 Hz), 3,73, (t., 1H, J = 1,60 Hz),

180

3,70, (t., 1H, $J = 1,60 \text{ Hz}$), 3,06 - 2,92, (mult., 4H).

S t u p e ň F)

Příprava 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzofuranu

Roztok, připravený rozpuštěním 1,116 g, 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-allyl-benzofuranu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného o Stupně E), ve 12,0 ml, methyl-terc.-butyletheru, byl umístěn v hydrogenační nádobě, a po přidání 110,0 mg, 5%ního palladia na aktivním uhlí, jako katalyzátoru, byla reakční směs hydrogenována v Parrově aparatuře, při tlaku vodíku 0,098 MPa, po dobu 0,50 hodiny.

Poté byla reakční směs zfiltrována přes infuzórovou hliniku, a po odpaření filtrátu byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina, ve formě žlutě zbarvené látky olejovité konzistence, která ponechána stát ztuhla na slabě žlutě zbarvenou, pevnou látku, nevyžadující už žádné další čištění.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,36 - 7,22, (mult., 7H), 6,78, (d., 1H, $J = 8,30 \text{ Hz}$), 5,17, (s., 1H), 3,06 - 2,95, (mult., 4H), 2,91, (t., 2H, $J = 7,60 \text{ Hz}$), 1,79, (hex., 2H, $J = 6,00 \text{ Hz}$), 1,04, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň G)

Příprava methyl-3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzofuran-6-yl-oxy)-1-butoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzofuranu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně F), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,50 - 7,42, (m., 4H), 7,31, (d., 2H, $J = 8,80 \text{ Hz}$), 7,19 - 7,16, (d., 2H, $J = 8,30 \text{ Hz}$), 6,92 - 6,83, (m., 3H), 6,46, (s., 1H), 4,21 - 4,16, (m., 4H), 3,67, (s., 3H), 3,54, (s., 2H), 2,95, (t., 2H, $J = 7,40 \text{ Hz}$), 2,29, (kvint., 2H, $J = 6,30 \text{ Hz}$), 1,71, (hex., 2H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 1,01, (t., 3H, $J = 7,30 \text{ Hz}$).

S t u p e ň H)

Příprava 5-/3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzofuren-6-yl-oxy)-1-butoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-4-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzofuren-6-yl-oxy)-1-butoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně G), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

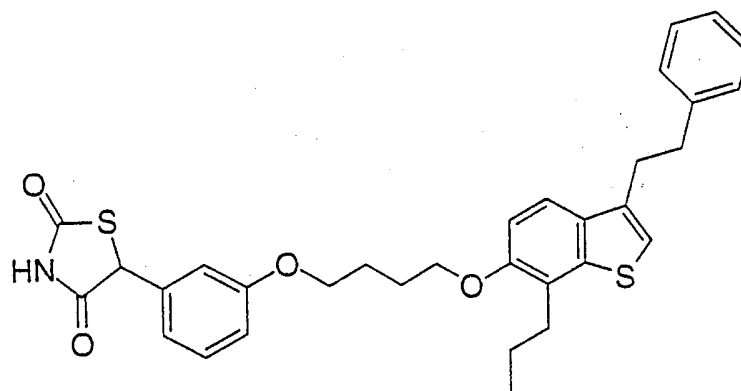
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,67, (š.s., 1H), 7,32 - 7,18, (m., 4H), 6,90, (d.d., 1H, $J = 8,30, 2,50 \text{ Hz}$), 6,85, (d., 1H, $J = 8,50 \text{ Hz}$), 5,29, (s., 1H), 4,14 - 4,04, (m., 4H), 2,96, (m., 4H), 2,85, (t., 2H, $J = 7,60 \text{ Hz}$), 2,00, (š.m., 4H), 1,67, (hex., 2H, $J = 5,60 \text{ Hz}$), 0,94, (t., 3H, $J = 7,40 \text{ Hz}$).

182

P ř í k l a d 70)

Příprava 5-/3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-6-yl-oxy)-1-butoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava methyl-3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-6-yl-oxy)-1-butoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň B), byla za použití 3-(2-fenylethyl)-6-hydroxy-7-propyl-benzothiofenu, (získaného v rámci výše popsaného Příkladu 63), Stupeň H), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpi-se uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,57, (d., 1H, $J = 8,70 \text{ Hz}$), 7,34, (t., 2H, $J = 7,30 \text{ Hz}$), 7,28 - 7,24, (mult., 4H), 7,06, (d., 1H, $J = 8,70 \text{ Hz}$), 6,92 - 6,84, (mult., 4H), 4,14, (š.t., 2H, $J = 5,20 \text{ Hz}$), 4,08, (š.t., 2H, $J = 5,50 \text{ Hz}$), 3,71, (s., 3H), 3,62, (s., 2H), 3,13 - 3,06, (mult., 4H), 2,91, (d.d., 2H, $J = 9,20, 7,60 \text{ Hz}$).

183

2,05, (š.pent., 4H, $J = 2,70$ Hz), 1,77, (hex., 2H, $J = 7,50$ Hz), 1,04, (t., 3H, $J = 7,40$ Hz).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-6-yl-oxy)-1-butoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkledu 1), Stupeň C), byla za použití methyl-3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-6-yl-oxy)-1-butoxy)-fenylacetátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedení sloučenina.

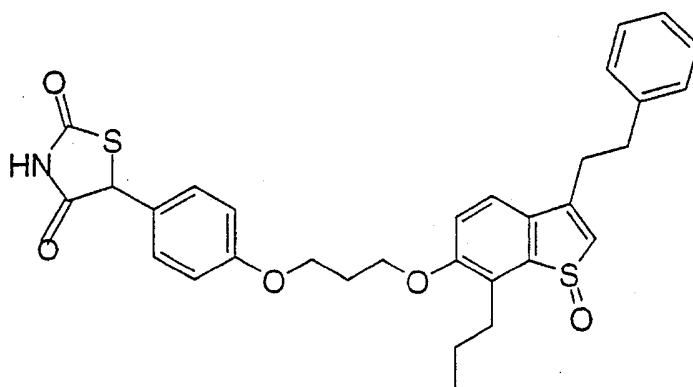
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 9,41, (š.s., 1H), 7,56, (d., 1H, $J = 8,80$ Hz), 7,35 - 7,20, (mult., 6H), 7,05, (d., 1H, $J = 8,80$ Hz), 6,99 - 6,85, (mult., 4H), 5,26, (š.s., 1H), 4,12, (š.s., 2H), 4,07, (š.s., 2H), 3,08, (š.kvart., 4H), 2,90, (š.t., 2H, $J = 7,50$ Hz), 2,04, (š.s., 4H), 1,76, (š.hex., 2H, $J = 7,60$ Hz), 1,02, (t., 3H, $J = 7,30$ Hz).

P ř í k l a d 71)

Příprava 5-/4-(3-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-1-oxid-6-yl-oxy)-1-propoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu

184



Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 66), Stupeň A), byla za použití 5-/3-(4-(3-(2-fenylethyl)-7-propyl-benzothiofen-6-yl-oxy)-1-butoxy)/-fenyl-2,4-thiazolidindionu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

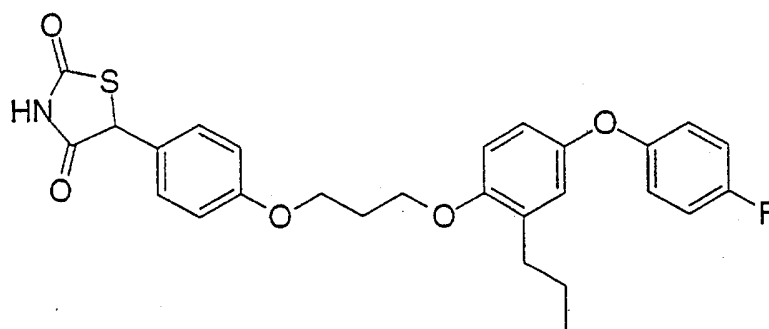
$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3); diastereoizomerický pár):

delta, 8,83, (š.s., 1H, 7,36 - 7,32, (mult., 4H), 7,28 - 7,20, (mult., 4H), 6,99 - 6,93, (mult., 3H), 6,64, (d., 1H, $J = 1,40 \text{ Hz}$), 5,34, (s., 1H), 4,21, (š.t., 4H, $J = 5,90 \text{ Hz}$), 3,07 - 2,92, (mult., 4H), 2,87, (š.t., 2H, $J = 7,60 \text{ Hz}$), 2,33, (pent., 2H, $J = 5,80 \text{ Hz}$), 1,70, (š.hex., 2H, $J = 7,80 \text{ Hz}$), 1,01, (d.t., 3H, $J = 7,30, 1,70 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 72)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4-fluorfenoxy)-fenoxy)propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

185



St u p e ň A)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorfenoxy)fenoxy)propoxy)-fenyl/-2,4-thiazolidindionu

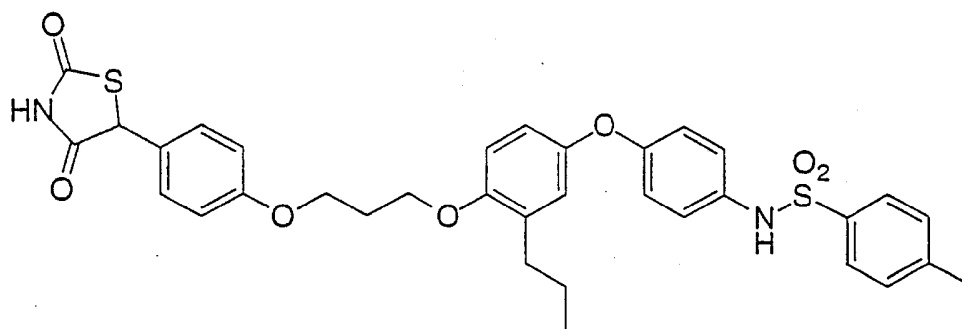
V nadpise uvedená, žádaná sloučenina byla připravena analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň C), za použití 2-propyl-4-(4'-fluorfenoxy)-fenolu, (získaného postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 23), Stupeň A) za použití 4-fluorfenolu jako výchozího materiálu), a následovně analogickým, postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 23) Stupeň D).

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,98, (š.s., 1H), 7,32, (d., 2H, $J = 8,66 \text{ Hz}$), 6,90, (m., 6H), 6,76, (m., 3H), 5,37, (s., 1H), 4,17, (t., 2H, $J = 4,14 \text{ Hz}$), 4,09, (t., 2H, $J = 5,94 \text{ Hz}$), 2,52, (k., 2H, 7,50 Hz), 2,26, (t., 2H, $J = 0,02 \text{ Hz}$), 1,54, (m., 2H, 7,50 Hz), 0,88, (t., 3H, $J = 7,32 \text{ Hz}$).

P ř í k l a d 73)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidofenoxy)-fenoxy)-propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidofenoxy)fenolu

Roztok, připravený rozpuštěním 5,0 g, (33,30 mmolu), 4-allyloxyfenolu, (připraveného postupem popsáným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň A₁), dále 5,17 g, (36,60 mmolu), 4-fluor-1-nitrobenzenu; 6,90 g, (49,90 mmolu), uhličitanu dreselného, a 20,0 ml, dimethylacetamidu, byl zahříván za refluxu pod zpětným chladičem přes noc.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát a vodu. Po oddělení organické a vodné fáze byla organická vrstva vysušena se síranem sodným, a zahuštěna. Vzniklý zbytek byl chromatografován na silikagelu, za použití dichlormethanu a hexanu, (20% až 50%), jako elučního činidla.

Bylo získáno 7,30 g, meziproductu, t.j. sloučenina A₁), ve formě žlutě zbarvené látky, olejovité konzistence.

187

Meziprodukt, t.j. sloučenina označená A_1 , ve formě žlutě zbarvené látky olejovité konzistence, (7,30 g), získaná v rámci předcházející, výše popsané operace, byla převedena do 30,0 ml, dichlorbenzenu, a vzniklý roztok byl zahříván ze refluxu pod zpětným chladičem přes noc.

Poté byla reakční směs zahuštěna až na černě zbarvenou látku olejovité konzistence, která byla chromatografována na silikagelu, za použití směsi 10%ního acetonu v hexanu, jako elučního činidla.

Bylo získáno 4,90 g, meziprodukt, (sloučenina A_2), ve formě oranžově zbarvené látky, olejovité konzistence.

V rámci předcházející, výše popsané operace získaná sloučenina A_2 , ve formě oranžově zbarvené látky olejovité konzistence, (1,0 g; 3,68 mmolu), byla rozpuštěna v 5,0 ml, dimethylformamidu, obsahujícího 626,0 mg, (9,20 mmolu), imidazolu. Po přidání 468,0 mg, (4,42 mmolu), t-butyldimethylchlorsilenu, byla tato reakční směs míchána po dobu 4,0 hodin, a poté byla vytřepána mezi ethylacetát a vodu.

Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva vysušena se sírenem sodným, a zahuštěna, a bylo získáno cca 1,50 g; žlutě zbarvené látky, olejovité konzistence, která byla rozpuštěna v 10,0 ml ethylacetátu. Ku vzniklému roztoku bylo přidáno 250,0 mg, 10%ního palladia na aktivním uhlí, a reakční směs byla míchána v atmosféře vodíku, po dobu 45,0 minut.

Poté byla reakční směs zfiltrována přes infuzórovou hliniku, a získaný filtrát byl zahuštěn,

Bylo získáno 1,42 g, dalšího meziproduktu, označeného jako sloučenina A_3 , ve formě oranžově zbarvené látky, olejovité konzistence.

V rámci předcházející, výše popsané operace získaná slou-

čenina A₃), (700,0 mg, 1,96 mmolu), ve formě oranžově zbarvené látky olejovité konzistence, byla rozpuštěna v 5,0 ml, dichlormethanu, a 0,40 ml, (4,90 mmolu), pyridinu, a ku vzniklému roztoku bylo přidáno 448,0 mg, (2,35 mmolu), tosylchloridu, t.j. p.toluensulfonylchlorid, a 10,0 mg, N,N-dimethylemino-pyridinu, a vzniklá reakční směs byla míchána přes noc.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát a vodu, Po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva vysušena se síranem sodným, a zehuštěna.

Bylo získáno 800,0 mg, dalšího meziproductu, označeného jako sloučenina A₄), ve formě oranžově zbarvené látky, olejovité konzistence.

V rámci předcházející, výše popsané operace připravená sloučenina A₄), byla po rozpuštění v 5,0 ml, tetrahydrofuranu, ochlazená na teplotu 0°C, a ku vzniklému roztoku byl přidán t-butylamonium-fluorid, a vzniklá reakční směs byla míchána po dobu 2,0 hodin.

Poté byla reakční směs vytřepána mezi ethylacetát, a vodu, a po oddělení organické a vodné fáze, byla organická vrstva vysušena se síranem sodným, a zehuštěna.

Bylo získáno 440,0 mg, žádané, v nadpise uvedené sloučiny, ve formě oranžově zbarvené látky, olejovité konzistence, t.j. 2-propyl-4-(4-tolylsulfonamidofenoxy)-fenolu.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,37, (d., 2H), 6,92, (d., 2H), 6,85, (m., 3H), 6,79, (š.s., 2H), 7,41, (š.s., 1H), 3,04, (s., 3H), 2,57, (t., 2H), 1,65, (m., 2H), 0,97, (t., 3H).

S t u p e ň B)

Příprava ethyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidofenoxy)-fenoxy)propoxy)-mandelátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň C), byla za použití 2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidofenoxy)-fenolu, (19,0 g, 62,00 mmolu), (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), a ethyl-4-(3-brompropoxy)-mandelátu, (19,50 g, 58,90 mmolu), (připraveného postupem, popsaného výše v rámci Příkladu 22), Stupeň B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

S t u p e ň C)

Příprava ethyl-alfa-chlor-4-(3-(2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidofenoxy)fenoxi)propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň C), byla za použití ethyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidofenoxy)fenoxi)propoxy)-mandelátu, (16,80 g, 20,18 mmolu), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 7,37, (d., 2H), 7,23, (m., 6H), 6,91, (d., 2H), 6,82, (m., 3H), 6,73, (š.s., 2H), 5,27, (š.s., 1H), 4,73, (š.s., 1H), 4,20, (m., 2H), 3,93, (t., 2H), 3,84, (t., 2H), 2,85, (s., 3H), 2,57, (t., 2H), 1,93, (m., 2H), 1,05, (t., 3H), 0,95, (t., 3H).

S t u p e ň D)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-(4-tolylsulfonamidofenoxy)-fenoxy)propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu

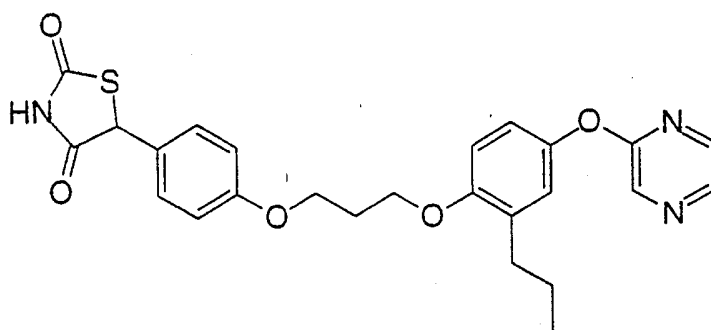
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), druhý odstavec), byla za použití ethyl-alfa-chlor-4-(3-(2-propyl-4-(4-tolylsulfonamidofenoxy)fenoxy)propoxy)-fenylacetátu, " získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně C), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 8,06, (s.s., 1H), 7,29, (d., 2H), 7,23, (m., 6H), 6,89, (m., 2H), 6,85, (m., 3H), 6,72, (š.s., 2H), 5,30, (s., 1H), 4,67, (š.s., 1H), 4,01, (t., 2H), 3,84, (t., 2H), 2,88, (s., 3H), 2,57, (t., 2H), 1,98, (m., 2H), 1,63, (m., 2H), 0,97, (t., 3H).

P ř í k l a d 74)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyfenoxy)propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 2-propyl-4-pyrazinyloxyfenolu

V nadpise uvedená, žádaná sloučenina byla připravena za použití analogického postupu, popsaného výše v rámci Příkladu 73), Stupeň A), s tím rozdílem, že místo 4-fluornitrobenzenu, byl jako výchozí materiál použit v reakci chlorpyrazin.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 8,36, (s., 1H), 8,21, (s., 1H), 8,10, (d., 1H), 6,90, (d., 1H), 6,82, (m., 1H), 6,74, (d., 1H), 5,67, (š.s., 1H), 2,55, (t., 2H), 1,59, (m., 2H), 0,95, (t., 3H).

S t u p e ň B)

Příprava ethyl-4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyfenoxy)propoxy)-mandelátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň C), byla za použití 2-propyl-4-pyrazinyloxyfenolu, (19,0 g, 62,0 mmolu), získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně A), a 19,50 g, (58,90 mmolu), ethyl-4-(3-brompropoxy)mandelátu, (připraveného analogickým, postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň C), jako výchozích materiálů, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

S t u p e ň C)

192

Příprava ethyl-alfa-chlor-4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyfenoxy)-propoxy)-fenylacetátu

Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupeň D), byla za použití 16,80 g, (30,18 mmolu), ethyl-4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyfenoxy)propoxy)mandelátu, (získaného v rámci předcházejícího, výše popsaného Stupně B), jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

S t u p e ň D)

Příprava 5-/4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyfenoyy)propoxy)fenyl/-2,4-thiazolidindionu

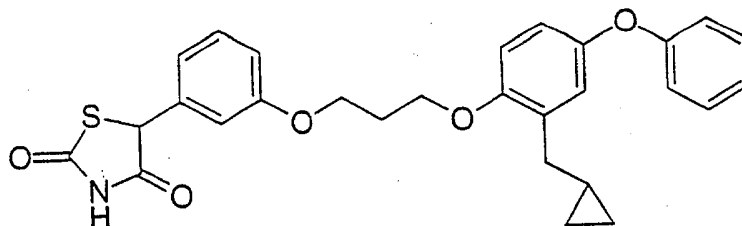
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 1), Stupeň C), druhý odstavec), byla za použití ethyl-alfa-chlor-4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyfenoxy)propoxy)-fenylacetátu, jako výchozího materiálu, připravena žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

¹H-NMR, (400 MHz, CDCl₃):

delta, 8,35, (s., 1H), 8,20, (s., 1H), 8,07, (d., 1H), 7,95, (š.s., 1H), 7,32, (d., 2H), 6,93, (m., 3H), 6,85, (m., 2H), 5,32, (s., 1H), 4,17, (m., 4H), 2,55, (t., 2H), 2,26, (m., 2H), 1,57, (m., 2H), 0,90, (t., 3H).

P ř í k l a d 75)

Příprava 5-/3-(3-(2-cyklopropylmethyl-4-fenoxy)propoxy)fenyl/-
2,4-thiazolidindionu



S t u p e ň A)

Příprava 2-cyklopropylmethyl-4-fenoxyfenolu

Ku roztoku, připravenému rozpuštěním 1,00 g, (4,45 mmolu), 2-allyloxy-4-fenoxyfenolu, (Mezinárodní patentová přihláška.WO-87/28.115), v ethyletheru, a vychlazenému na teplotu 0°C, bylo v atmosféře dusíku přidáno 20,0 ml roztoku diazomethanu, (0,70M roztok v ethyletheru), a ku vzniklé reakční směsi bylo po pětiminutovém míchání přidáno palladium acetát, (katal.2,0 mg), Po uplynutí 10,0 minut bylo přidáno další množství diazomethanu, (6,0 ml, 0,70M roztoku v etheru), a reakční směs byla míchána při teplotě místnosti po dobu 30,0 minut.

Poté, byla reakční směs zfiltrována přes vrstvu infuzóriové hlínky, a z filtrát byl ze vakuu odstraněn ether. Zbytek byl přečištěn na silikagelu na sloupci urychlené chromatografie, ze použití směsi 10%ního ethylacetátu v hexanu. Po odpaření přečištěných frakcí, bylo rozpouštědlo ze vakuu odstraněno, a byla získána žádaná, v nadpise uvedená sloučenina.

194

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,32 - 6,77, (ar., 8H), 4,82, (s., 1H), 2,53, (d., 2H, $J = 6,65 \text{ Hz}$), 0,55, (m., 2H).

S t u p e ň B)

Příprava 5-/3-(3-(2-cyklopropylmethyl-4-fenoxy)propoxy)fenyl)/-2,4-thiazolidindionu

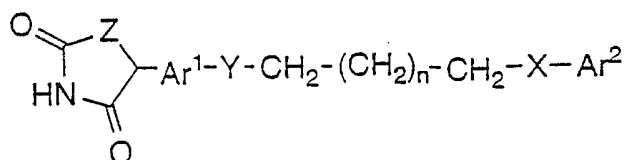
Analogickým postupem, popsaným výše v rámci Příkladu 22), Stupně B) až D), byla za použití methyl-3-(3-brompropoxy)-men-delátu, a 2-cyklopropy-methyl-4-fenoxyfenolu, (připraveného postupem, popsaným výše v rámci předcházejícího Stupně A), jako výchozích materiálů, připravena řádaná, v nadpise uvedená slou-čenina.

$^1\text{H-NMR}$, (400 MHz, CDCl_3):

delta, 7,35 - 6,83, (ar., 12 H), 5,33, (s., 1H), 4,16, (m., 4H), 2,52, (d., 2H, $J = 6,87 \text{ Hz}$), 2,27, (kvint., 2H, $J = 6,04 \text{ Hz}$), 0,47, (m., 2H), 0,12, (m., 2H).

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I



(I)

kde

Ar¹ znamená 1. arýlenovou skupinu nebo

2. heteroarýlenovou skupinu,

přičemž tyto skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 4 skupinami ze skupiny substituentů R^a,

Ar² znamená 1. ortho-substituovaný arýl nebo

2. ortho-substituovaný heteroarýl,

přičemž substituenty v poloze ortho se volí ze skupiny R a arýlové a heteroarýlové skupiny jsou popřípadě dále substituovány 1 až 4 skupinami, nezávisle volenými ze skupiny substituentů R^a,X a Y nezávisle znamenají O, S, N-R^b, nebo CH₂,

Z znamená atom kyslíku nebo síry,

n znamená celé číslo 0 až 3,

R znamená 1. alkyl o 3 až 10 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 4 skupinami ze skupiny atom halogenu a cykloalkyl o 3 až 6 atomech uhlíku,

2. alkenyl o 3 až 10 atomech uhlíku nebo

3. cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

R^a znamená 1. alkanoyl o 1 až 5 atomech uhlíku,

2. alkyl o 1 až 15 atomech uhlíku,

3. alkenyl o 2 až 15 atomech uhlíku,

4. alkynyl o 2 až 15 atomech uhlíku,
5. atom halogenu,
6. OR^b ,
7. aryl, nebo
8. heteroaryl,

příčemž alkylové, alkenylové, alkinylové a alkanoylové skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 5 skupinami R^c a arylové a heteroarylové skupiny jsou popřípadě substituovány 1 až 5 skupinami R^d ,

R^b znamená 1. atom vodíku,

2. alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,
3. alkenyl o 2 až 10 atomech uhlíku,
4. alkynyl o 2 až 10 atomech uhlíku,
5. aryl,
6. heteroaryl,
7. arylalkyl o 1 až 15 atomech uhlíku v alkylové části,
8. heteroaryl o 1 až 15 atomech uhlíku v alkylové části,
9. alkanoyl o 1 až 15 atomech uhlíku,
10. cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

příčemž alkylové, alkenylové, alkinylové zbytky jsou popř. substituovány 1 až 4 substituenty R^c a cykloalkylové, arylové a heteroarylové zbytky jsou popř. substituovány 1 až 4 substituenty, nezávisle volenými ze skupiny R^d ,

R^c znamená 1. atom halogenu,

2. aryl,
3. heteroaryl,
4. kyanoskupinu,
5. nitroskupinu,
6. OR^f ,

7. $S(O)_mR^f$, kde $m = 0, 1$ nebo 2 , za předpokladu, že v případě, že m znamená 1 nebo 2 , má R^f význam, odlišný od H ,

8. NR^fR^f ,

9. NR^fCOR^f ,
10. $\text{NR}^f\text{CO}_2\text{R}^f$,
11. $\text{NR}^f\text{CON}(\text{R}^f)_2$,
12. $\text{NR}^f\text{SO}_2\text{R}^f$, za předpokladu, že R^f neznamená H,
13. COR^f ,
14. CO_2R^f ,
15. $\text{CON}(\text{R}^f)_2$,
16. $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$,
17. $\text{OCON}(\text{R}^f)_2$, nebo
18. cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

příčemž cykloalkyl, aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituovány 1 až 3 atomy halogenu nebo alkylovými skupinami o 1 až 6 atomech uhlíku, R^d znamená 1. skupinu R^c ,

2. alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,
3. alkenyl o 2 až 10 atomech uhlíku,
4. alkynyl o 2 až 10 atomech uhlíku,
5. arylalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku v alkylové části,
6. heteroarylalkyl o 1 až 10 atomech uhlíku v alkylové části,

příčemž alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl a heteroaryl jsou popřípadě substituovány skupinou, nezávisle volenou z R^e , R^e znamená 1. atom halogenu,

2. aminoskupinu,
3. karboxylovou skupinu,
4. alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
5. alkoxyskupinu o 1 až 4 atomech uhlíku,
6. hydroxyskupinu,
7. aryl,
8. arylalkyl o 1 až 4 atomech uhlíku,
9. aryloxyskupinu,

R^f znamená 1. atom vodíku,

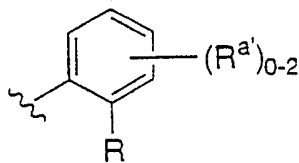
2. alkyl o 1 až 10 atomech uhlíku,

3. alkenyl o 2 až 10 atomech uhlíku,
4. alkynyl o 2 až 10 atomech uhlíku,
5. aryl,
6. heteroaryl,
7. arylalkyl o 1 až 15 atomech uhlíku v alkylové části.
8. heteroarylalkyl o 1 až 15 atomech uhlíku v alkylové části
9. alkanoyl o 1 až 15 atomech uhlíku,
10. cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku,

příčemž alkyl, alkenyl, alkynyl, aryl, heteroaryl, alkanoyl a cykloalkyl jsou popřípadě substituovány 1 až 4 substituenty R^e jakož i farmaceuticky přijatelné soli těchto látek.

2. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž Z znamená atom síry.
3. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž Ar^1 znamená arylenovou skupinu, popřípadě substituovanou 1 až 4 skupinami R^a .
4. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 3, v nichž Ar^1 znamená fenylenovou skupinu, popřípadě substituovanou 1 až 2 skupinami ze skupiny atom halogenu a alkyl o 1 až 4 atomech uhlíku.
5. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž X a Y nezávisle znamenají CH_2 , O nebo S.
6. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 5, v nichž X a Y znamenají atomy kyslíku.

7. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž Ar^2 znamená skupinu



kde $R^{a'}$ znamená R^a nebo tvoří 2 skupiny $R^{a'}$ na sousedních atomech uhlíku s těmito atomy 5- nebo 6-členný aromatický kruh, obsahující 0 až 2 heteroatomy ze skupiny N, O a $S(O)_m$, kde m znamená 0 až 2, tento kruh je popřípadě substituován 1 až 2 skupinami R^a .

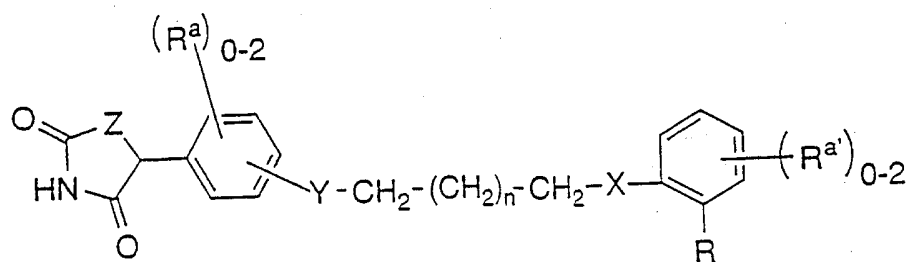
8. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 7, v nichž R znamená alkyl o 3 až 4 atomech uhlíku.
9. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 7, kde $R^{a'}$ znamená skupinu OR^b , aryl, popřípadě substituovaný 1 až 5 substituenty nezávisle volenými ze skupiny R^d a alkyl o 1 až 15 atomech uhlíku, popřípadě substituovaný 1 až 5 skupinami, nezávisle volenými ze skupiny R^c .
10. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 7, v nichž dvě skupiny $R^{a'}$ na sousedních atomech uhlíku tvoří s těmito atomy 5- nebo 6-členný aromatický kruh, obsahující 1 až 2 heteroatomy ze skupiny N, O a $S(O)_m$, kde m znamená 0 až 2, tento kruh je popřípadě substituován 1 až 2 skupinami R^a .
11. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 7, v nichž $R^{a'}$ znamená O-fenyl, kde fenyl je popřípadě substituován 1 až 4 skupinami ze skupiny R^d , fenyl, popřípadě substituovaný 1 až 2 atomy halogenu nebo alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, popřípadě

substituovaný 1 až 5 skupinami, které se nezávisle volí ze skupiny atom halogenu, fenyl a cykloalkyl o 3 až 8 atomech uhlíku.

12. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 7, v nichž 2 skupiny $R^{a'}$ na sousedních atomech uhlíku tvoří s těmito atomy 5- nebo 6-členný aromatický kruh ze skupiny isoxazol, thiofen, a to S-oxid a S-dioxid nebo furan, přičemž tyto kruhy jsou popřípadě substituovány 1 až 2 skupinami R^a .

13. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1, v nichž n znamená 1 nebo 2.

14. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce Ia podle nároku 1,



Ia

kde

$R^{a'}$ znamená R^a nebo tvoří dvě skupina $R^{a'}$ na sousedních atomech uhlíku s těmito atomy 5- nebo 6-členný aromatický kruh, obsahující 0 až 2 heteroatomy ze skupiny N, O a $S(O)_m$, kde m znamená 0 až 2, tento kruh je popřípadě substituován 1 až 2 substituenty ze skupiny R^a ,

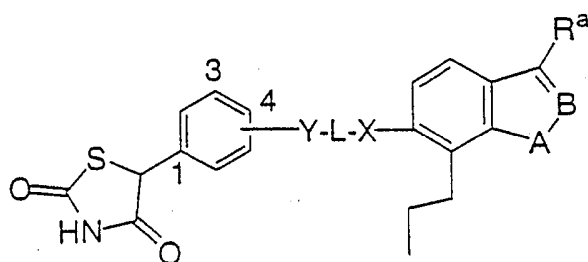
X, Y, Z, n, R a R^a mají význam, uvedený v nároku 1.

15. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce Ia podle nároku 14, v nichž Z znamená atom síry.

16. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce Ia podle nároku 14, v nichž Y znamená atom síry nebo atom kyslíku a X znamená atom kyslíku.
17. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce Ia podle nároku 14, v nichž R znamená alkyl o 3 až 4 atomech uhlíku.
18. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce Ia podle nároku 14, v nichž n znamená 1 nebo 2.
19. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce Ia podle nároku 14, v nichž
- Z znamená atom síry,
 - X znamená atom kyslíku,
 - Y znamená 1. atom kyslíku nebo
 - 2. atom síry,
 - R znamená alkyl o 3 až 4 atomech uhlíku,
 - R^a znamená 1. atom halogenu nebo
 - 2. alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku,
 - R^{a'} znamená 1. O-aryl, popřípadě substituovaný 1 až 3 skupinami, nezávisle volenými ze skupin R^d,
 - 2. aryl, popřípadě substituovaný 1 až 3 skupinami R^d,
 - 3. alkyl o 1 až 5 atomech uhlíku, substituovaný 1 až 5 skupinami R^c, nebo
- tvoří 2 skupiny R^a na sousedních atomech uhlíku spolu s těmito atomy 5- nebo 6-členný aromatický kruh, obsahující 0 až 2 heteroatomy ze skupiny N, O a S(O)_m, kde m znamená 0 až 2, tento kruh je popřípadě substituován 1 až 2 skupinami R^d.

20. Arylthiazolidindionové deriváty obecného vzorce I podle nároku 1 ze skupiny z následující tabulky 1, 2 a 3

Tabulka 1.

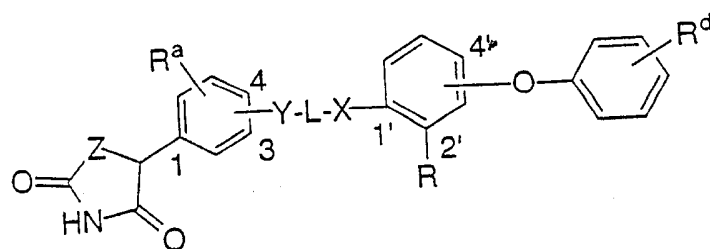


*	Y-L-X	A/B	R ^a
4	O(CH ₂) ₃ O	O/CH	Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/CH	CH ₂ C(CH ₃) ₃
3	O(CH ₂) ₄ O	O/CH	CH ₂ C(CH ₃) ₃
3	O(CH ₂) ₄ O	O/CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CH ₂ C(CH ₃) ₃
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CF ₃
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	(CH ₂) ₄ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CH ₂ -c-Hex**
4	O(CH ₂) ₃ O	O/N	CH ₂ C(CH ₃) ₂ Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	O/N	CF ₃
4	O(CH ₂) ₃ O	S/CH	(CH ₂) ₂ Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	S/CH	(CH ₂) ₂ Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	SO/CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	SO/CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	SO ₂ /CH	Ph
3	O(CH ₂) ₄ O	SO ₂ /CH	(CH ₂) ₂ Ph
4	O(CH ₂) ₃ O	SO ₂ /CH	(CH ₂) ₂ Ph

*místo připojení skupiny Y na fenylový kruh,

**c-Hex znamená cyklohexyl

Tabulka 2



Z	Ra	*	Y-L-X	R	**	Rd
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	3-Cl	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	3-F	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	3-propyl	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	3-Cl	4	S(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	3-Cl	4	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	H
S	3-propyl	4	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	H
S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	H
O	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
O	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	H
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-SO ₂ CH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-CH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-Cl
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-Ph
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-F
S	H	3	(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	H

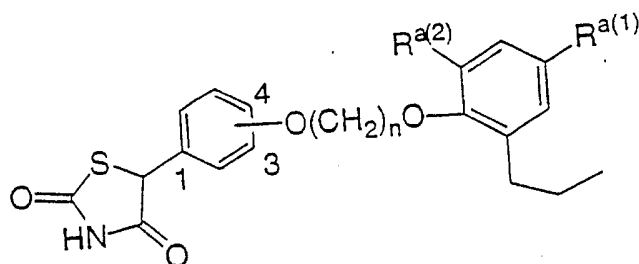
Z	Ra	*	Y-L-X	R	**	Rd
S	H	4	(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	4	(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-Cl
S	H	3	(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-Cl
S	H	3	(CH ₂) ₅ O	propyl	4'	H
S	H	3	(CH ₂) ₅ O	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	3	(CH ₂) ₅ O	propyl	4'	4-F
S	H	3	O(CH ₂) ₅	propyl	4'	4-Ph
S	H	4	O(CH ₂) ₄	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₄	propyl	4'	4-F
S	H	3	O(CH ₂) ₅	propyl	4'	4-Cl
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	3-CH ₃ -4-Cl
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-c-pentyl
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-CH(CH ₃) ₂
S	3-propyl	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-F
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-OCH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-Cl
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-SO ₂ CH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propyl	4'	4-SO ₂ CH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	5'	H
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	3'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propyl	3'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	allyl	4'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	3-F-propyl	4'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-F
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propyl	4'	4-(4'-tolylsulfon- amide)
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	c-pr-CH ₂ †	4'	H

*místo připojení skupiny Y na fenylový kruh,

**místo připojení fenoxyskupiny na fenylový kruh,

+c-pr znamená cyklopropyl,

Tabulka 3.



*	n	Ra(1)	Ra(2)
4	3	4-F-Ph	H
3	3	2-naphthyloxy	H
3	3	2-dibenzofuranyl	H
3	3	phenoxy	propyl
4	3	3-isoxazolyl	H
3	4	3-isoxazolyl	H
4	3	pyrazinyloxy	H

*místo připojení atomu kyslíku na fenylový kruh.

21. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že jako svou účinnou složku obsahuje derivát obecného vzorce I podle nároku 1 spolu s farmaceuticky přijatelným nosičem.

22. Způsob léčení, zmírnění nebo prevence cukrovky u savců, vyznačující se tím, že se savcům podává účinné množství derivátu obecného vzorce I.

23. Způsob léčení, zmírnění nebo prevence hyperglykemie u savců, vyznačující se tím, že se savcům podává účinné množství derivátu obecného vzorce I.

24. Způsob léčení, zmírnění nebo prevence hyperlipidemie u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává účinné množství derivátu obecného vzorce I.
25. Způsob léčení, zmírnění nebo prevence obezity u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává účinné množství derivátu obecného vzorce I.
26. Způsob léčení, zmírnění nebo prevence hypercholesterolemie u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává účinné množství derivátu obecného vzorce I.
27. Způsob léčení, zmírnění nebo prevence hypertriglyceridemie u savců, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se savcům podává účinné množství derivátu obecného vzorce I.

Zastupuje: