



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 600 10 747 T2 2005.05.19

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 237 856 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 600 10 747.7

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/SE00/02385

(96) Europäisches Aktenzeichen: 00 983 619.8

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 01/040172

(86) PCT-Anmeldetag: 29.11.2000

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 07.06.2001

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 11.09.2002

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 12.05.2004

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 19.05.2005

(51) Int Cl.⁷: C07C 309/66

A61K 31/192, A61P 5/48, A61P 3/00

(30) Unionspriorität:

9904421 03.12.1999 SE

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(73) Patentinhaber:

AstraZeneca AB, Södertälje, SE

(72) Erfinder:

BOIJE, Maria, S-431 83 Mölndal, SE; FÄGERHAG, Jonas, S-431 83 Mölndal, SE; LINDSTEDT ALSTERMARK, Eva-Lotte, S-431 83 Mölndal, SE; OHLSSON, Bengt, S-431 83 Mölndal, SE

(54) Bezeichnung: NEUE TRISUBSTITUIERTE PHENYL-DERIVATE UND ANALOGA

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

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

Beschreibung

Technisches Gebiet

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte trisubstituierte Phenylderivate und Analoga, ein Verfahren zur Herstellung derartiger Verbindungen mit Nutzen bei klinischen Zuständen, die mit Insulinresistenz assoziiert sind, Verfahren zu ihrer therapeutischen Verwendung und sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen.

Hintergrund der Erfindung

[0002] Bei vielen Personen mit oder ohne Diabetes mellitus ist Insulinresistenz anzutreffen, welche als verminderte Empfindlichkeit gegenüber den Wirkungen von Insulin im gesamten Körper oder in einzelnen Geweben, wie Skelettmuskel, Myokard, Fett und Leber, definiert ist. Das Insulinresistenzsyndrom (IRS) bezieht sich auf einen Cluster von Manifestationen einschließlich Insulinresistenz mit begleitender Hyperinsulinämie, möglicherweise Diabetes mellitus Typ 2, arterieller Hypertonie, zentraler (visceraler) Adipositas, Dyslipidämie, die in Form von gestörten Lipoproteinspiegeln beobachtet wird, welche in der Regel durch erhöhte Konzentrationen an VLDL (very low density lipoproteins = Lipoproteine sehr niedriger Dichte) und verringerte Konzentrationen an HDL (high density lipoproteins = Lipoproteine hoher Dichte), die Gegenwart von kleinen, dichten LDL-Teilchen (LDL = Lipoproteine niedriger Dichte) und verringerte Fibrinolyse gekennzeichnet sind.

[0003] Bei neueren epidemiologischen Forschungsarbeiten hat sich herausgestellt, daß Personen mit Insulinresistenz ein stark erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität laufen und insbesondere an Myokardinfarkt und Schlaganfall leiden. Bei insulinunabhängigem Diabetes mellitus verursachen diese mit Arteriosklerose in Zusammenhang stehenden Zustände bis zu 80% aller Todesfälle.

[0004] In der klinischen Medizin ist gegenwärtig noch nicht allgemein bekannt, daß man bei IRS die Insulinempfindlichkeit erhöhen und so die Dyslipidämie, von der angenommen wird, daß sie das beschleunigte Fortschreiten der Arteriosklerose verursacht, korrigieren muß.

[0005] Des weiteren steht derzeit keine Pharmakotherapie zur Verfügung, mit der die mit IRS einhergehenden metabolischen Störungen hinreichend korrigiert werden können. Bisher konzentrierte man sich bei der Behandlung von Diabetes mellitus Typ 2 auf die Korrektur der mit der Krankheit einhergehenden gestörten Regulierung des Kohlenhydratmetabolismus. Zur Blutzuckernormalisierung bedient man sich häufig der Stimulierung der endogenen Insulinsekretion mit Sekretagoga, wie Sulfonylharnstoffen, und gegebenenfalls der Verabreichung von exogenem Insulin, was jedoch allenfalls die Insulinresistenz weiter verstärkt und weder andere Manifestationen von IRS korrigiert noch die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität verringert. Darüber hinaus birgt eine derartige Behandlung ein beträchtliches Risiko von Hypoglykämie mit den damit einhergehenden Komplikationen.

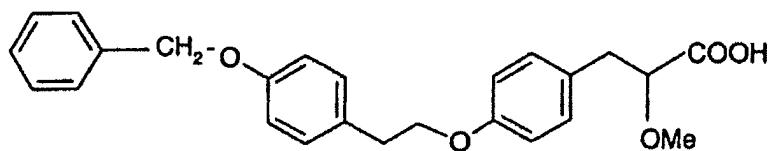
[0006] Andere therapeutische Strategien konzentrierten sich auf Aberrationen des Metabolismus oder der Resorption von Glucose, einschließlich Biguaniden, wie Methformin, oder Glucosidase-Inhibitoren, wie Acarbose. Diese Mittel waren zwar in gewissem Maße wirksam, jedoch ist ihre begrenzte klinische Wirkung mit Nebenwirkungen verbunden.

[0007] Bei einer neuen therapeutischen Strategie verwendet man Insulinsensibilisierer, wie die Thiazolidindione, die zumindest teilweise ihre Wirkungen über einen agonistischen Einfluß auf nukleare Rezeptoren vermitteln. Der Prototyp dieser Klasse ist Ciglitazon. In Tiermodellen von IRS scheinen diese Verbindungen die Insulinresistenz und die damit einhergehende Hypertriglyceridämie und Hyperinsulinämie sowie Hyperglykämie bei Diabetes durch Verbesserung der Insulinempfindlichkeit über eine Wirkung auf den Transport und die Handhabung von Lipiden vor allem in Adipozyten zu korrigieren, was zu einer erhöhten Insulinwirkung im Skelettmuskel-, Leber- und Fettgewebe führt.

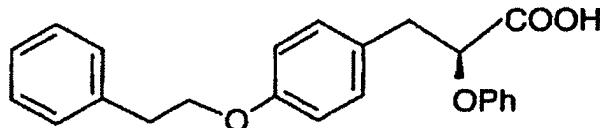
[0008] Ciglitazon sowie später beschriebene Thiazolidindione in der klinischen Entwicklung wurden entweder wegen angeblicher unannehmbarer Toxizität aufgegeben oder zeigen eine unzureichende Wirksamkeit. Daher besteht Bedarf an neuen und besseren Verbindungen mit insulinsensibilisierenden Eigenschaften.

Stand der Technik

[0009] Verbindungen der Formel



und



und bestimmte Derivate davon, die in der US 5 306 726 und der WO 91/19702 beschrieben werden, sollen zur Verwendung als hypoglykämische und hypocholesterinämische Mittel und gemäß der US 5 232 945 zur Verwendung bei der Behandlung von Hypertonie geeignet sein.

[0010] In der AU 650 429 werden strukturverwandte Verbindungen beschrieben, die aber andere Eigenschaften haben sollen, nämlich diuretische Eigenschaften, blutdrucksenkende Eigenschaften, der Thrombozytenaggregation entgegenwirkende Eigenschaften und Antilipoxygenase-Eigenschaften.

[0011] In der EP 139 421 werden Verbindungen beschrieben, die den Blutlipid- und Blutzuckerspiegel herabsetzen können. Zu diesen Verbindungen gehört Troglitazon, eine Verbindung, die es für die Behandlung von NIDDM oder verringelter Glucosetoleranz bis zur Marktreife gebracht hat.

[0012] In der WO 97/31907 werden Verbindungen beschrieben, die eine gute blutglucosesenkende Wirkung zeigen und daher zur Verwendung bei der Behandlung und/oder Prophylaxe von Hyperglykämie oder Dyslipidämie geeignet sein sollen und besonders für die Verwendung bei der Behandlung von Typ-II-Diabetes geeignet sind.

[0013] Diese Verbindungen sollen auch zur Verwendung für die Behandlung und/oder Prophylaxe von anderen Krankheiten einschließlich Typ-I-Diabetes, Hypertriglyceridämie, Syndrom X, Insulinresistenz, Herzversagen, diabetischer Dyslipidämie, Hyperlipidämie, Hypercholesterinämie, Hypertonie und Herz-Kreislauf-Erkrankungen, insbesondere Arteriosklerose, geeignet sein.

[0014] In der EP 0 428 423 werden bestimmte substituierte 1-Phenyl-2-phenoxyethan-Verbindungen beschrieben, die zur Verwendung als blutdrucksenkende Mittel oder der Thrombozytenaggregation entgegenwirkende Mittel geeignet sind.

[0015] In der WO 93/25521 werden bestimmte 1-substituierte 4-(Phenylmethyloxymethyl)benzol-Verbindungen als Inhibitoren von 12-Lipoxygenase beschrieben.

Darstellung der Erfindung

[0016] Die Erfindung betrifft eine Verbindung, ausgewählt unter:

[55-11-0] Die Einträge bezeichnen die Verbindung, ausgewählt unter:

3-[4-Benzyl-3-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]2-ethoxypropansäureethylester;

3-[4-Benzyl-3-{{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy}phenyl]-2-ethoxypropanäureis

3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypyran-2-one

(2S)-3-[3-Benzyl-4-({4-[{methylsulfonyl}oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropanäsäure;

(2R)-3-[3-Benzyl-4-((4-((methylsulfonyl)oxy phenethyl)oxy)phenyl)-2-ethoxypropansäure;

3-[3-Benzyl-4-({4-[{methylsulfonyl}oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropanäureethylester;

(2S)-3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester;

(2R)-3-[3-Benzyl-4-((4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl)oxy)phenyl]-2-ethoxypropanäsäuree

3-[3-tert-Butyl-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure;

3-[3-tert-Butyl-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester;

3-[3-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure;

3-[3-[(tert. -Butoxycarbonyl)amino]-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure-ethylester;
 2-Ethoxy-3-[4-[2-(4-hydroxyphenyl)ethoxy]-3-methylphenyl]propansäure;
 2-Ethoxy-3-[3-methyl-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäureethylester;
 3-[3-Benzyl-4-(2-{4-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure;
 3-[3-Benzyl-4-(2-{4-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester;
 2-Ethoxy-3-[4-methoxy-3-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäure oder
 2-Ethoxy-3-[3-methoxy-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäure;
 und Stereoisomere und optische Isomere und Racemate davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze, Solvate und Prodrugformen davon.

[0017] Die obigen Verbindungen werden nun im nachfolgenden Text als Verbindungen der Formel I bezeichnet.

[0018] Die Verbindungen der Formel I sind bei Zuständen, die mit Insulinresistenz assoziiert sind, überraschend wirksam.

[0019] Zu „pharmazeutisch unbedenklichen Salzen“ gehören, sofern derartige Salze möglich sind, sowohl pharmazeutisch unbedenkliche Säureadditionssalze als auch pharmazeutisch unbedenkliche Basenadditionssalze. Ein geeignetes pharmazeutisch unbedenkliches Salz einer Verbindung der Formel I ist beispielsweise ein Säureadditionssalz einer Verbindung der Formel I, die eine ausreichende Basizität aufweist, beispielsweise ein Säureadditionssalz mit einer anorganischen oder organischen Säure, wie z.B. Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Trifluoressigsäure, Citronensäure oder Maleinsäure; oder beispielsweise ein Salz einer Verbindung der Formel I, die eine ausreichende Acidität aufweist, beispielsweise ein Alkali- oder Erdalkalimetallsalz, wie ein Natrium-, Calcium- oder Magnesiumsalz, ein Ammoniumsalz oder ein Salz mit einer organischen Base, wie z.B. Methylamin, Dimethylamin, Trimethylamin, Piperidin, Morpholin oder Tris(2-hydroxyethyl)amin.

[0020] Bei in vivo hydrolysierbaren Estern der Verbindungen der Formel I handelt es sich lediglich um eine Art von Prodrug des zugrundeliegenden Moleküls. Es sind auch noch andere Prodrugs des zugrundeliegenden Moleküls vorgesehen, wie Amid-Prodrugs, die nach im Bereich des fachmännischen Könnens liegenden Routinemethoden hergestellt werden können. Prodrugs der Verbindung der Formel I liegen im Schutzbereich der Erfindung. Verschiedene Prodrugs sind im Stand der Technik bekannt. Für Beispiele für derartige Prodrug-Derivate siehe:

- Design of Prodrugs, Herausgeber H. Bundgaard, (Elsevier, 1985), und Methods in Enzymology, 42: 309–396, Herausgeber K. Widder, et al. (Academic Press, 1985);
- A Textbook of Drug Design and Development, Herausgeber Krogsgaard-Larsen und H. Bundgaard, Kapitel 5 "Design and Application of Prodrugs", von H. Bundgaard S. 113–191 (1991);
- H. Bundgaard, Advanced Drug Delivery Reviews, 8: 1–38 (1992);
- H. Bundgaard, et al., Journal of Pharmaceutical Sciences 77: 285 (1988); und
- N. Kakeya, et al., Chem Pharm Bull, 32: 692 (1984).

[0021] Zu den bevorzugten Beispielen für Prodrugs gehören in vivo hydrolysierbare Ester einer Verbindung der Formel I. Geeignete pharmazeutisch unbedenkliche Ester für Carboxy sind u.a. C₁₋₈-Alkylester, C₅₋₈-Cycloalkylester, cyclische Aminester, C₁₋₆-Alkoxymethylester, beispielsweise Methoxymethyl, C₁₋₆-Alkanoyloxymethylester, beispielsweise Pivaloyloxymethyl, Phthalidylester, C₃₋₈-Cycloalkoxycarbonyloxy-C₁₋₆-alkylester, beispielsweise 1-Cyclohexylcarbonyloxyethyl; 1,3-Dioxolen-2-onylmethylester, beispielsweise 5-Methyl-1,3-dioxolen-2-onylmethyl; und C₁₋₆-Alkoxy carbonyloxyethylester, beispielsweise 1-Methoxycarbonyloxyethyl, wobei die Alkylgruppen, Cycloalkylgruppen und cyclischen Aminogruppen gegebenenfalls beispielsweise durch Phenyl, Heterocycl, Alkyl, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Hydroxy, Alkoxy, Aryloxy oder Benzyloxy substituiert sind, und können an einer beliebigen Carboxylgruppe in den erfindungsgemäßen Verbindungen gebildet werden.

[0022] Es versteht sich außerdem, daß bestimmte erfindungsgemäße Verbindungen in solvatisierten, beispielsweise hydratisierten, sowie unsolvatisierten Formen existieren können. Es versteht sich, daß die Erfindung alle derartigen solvatisierten Formen mit einschließt.

[0023] Wenn der Substituent OR^a für eine Alkylarylgruppe steht, handelt es sich bei dem bevorzugten Alkylaryl um Benzyl.

[0024] In der Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen soll eine gegebene chemische Formel oder ein gegebener chemischer Name alle Stereoisomere und optischen Isomere und Racemate davon sowie Gemische der separaten Enantiomere in verschiedenen Anteilen, sofern derartige Isomere und Enantiomere existieren, sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze davon und Solvate davon, wie beispielsweise Hydrate, einschließen. Isomere lassen sich nach üblichen Methoden trennen, z.B. durch Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation. Die Enantiomere lassen sich durch Racemattrennung isolieren, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation, Trennung oder HPLC. Die Diastereomere lassen sich durch Trennung von isomeren Gemischen isolieren, beispielsweise durch fraktionierte Kristallisation, HPLC oder Flashchromatographie. Alternativ dazu kann man die Stereoisomere aus chiralen Edukten durch chirale Synthese unter racemisierungs- und epimerisierungsfreien Bedingungen oder durch Derivatisierung mit einem chiralen Reagens herstellen. Alle Stereoisomere fallen in den Schutzbereich der Erfindung.

[0025] Die folgenden Definitionen gelten in der gesamten Beschreibung und den beigefügten Ansprüchen.

[0026] Sofern nicht anders vermerkt, bezeichnet der Begriff „Alkyl“ eine gerade oder verzweigte, gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen oder eine cyclische Alkylgruppe mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen. Der Begriff „Niederalkyl“ bezeichnet eine gerade oder verzweigte, gegebenenfalls substituierte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder eine cyclische Alkylgruppe mit 3 Kohlenstoffatomen. Beispiele für die Alkyl- und Niederalkylgruppen sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, Isopropyl, n-Butyl, Isobutyl, sec-Butyl, t-Butyl und gerad- und verzweigtkettiges Pentyl und Hexyl sowie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl und Cyclohexyl. Vorzugsweise steht Alkyl für eine gegebenenfalls substituierte gerade oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen. Bevorzugte Alkylgruppen sind Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl und tert.-Butyl.

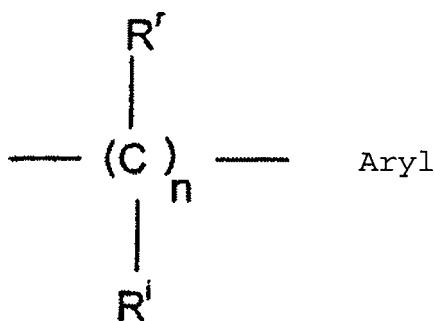
[0027] Sofern nicht anders vermerkt, bezeichnet der Begriff „Alkoxy“ eine O-Alkylgruppe, worin Alkyl die oben angegebene Bedeutung besitzt.

[0028] Sofern nicht anders angegeben, soll der Begriff „Halogen“ Fluor, Chlor, Brom oder Iod und vorzugsweise Fluor bedeuten.

[0029] Sofern nicht anders vermerkt, bezeichnet der Begriff „Aryl“ eine gegebenenfalls substituierte Phenyl-, Furyl-, Thienyl- oder Pyridylgruppe oder ein kondensiertes Ringsystem einer dieser Gruppen, wie Naphthyl.

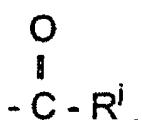
[0030] Sofern nicht anders vermerkt, bedeutet der Begriff „substituiert“ eine durch eine oder mehrere Alkyl-, Alkoxy-, Halogen-, Amino-, Thiol-, Nitro-, Hydroxyl-, Acyl-, Aryl- oder Cyanogruppen substituierte Alkyl- oder Arylgruppe gemäß obiger Definition.

[0031] Sofern nicht anders vermerkt, bezeichnet der Begriff „Alkylaryl“ eine Gruppe



worin n für eine ganze Zahl von 1 bis 6 steht und R' und Rⁱ gleich oder verschieden sind und jeweils für Wasserstoff oder eine Alkyl- oder Arylgruppe gemäß obiger Definition stehen.

[0032] Sofern nicht anders vermerkt, bezeichnet der Begriff „Acyl“ eine Gruppe



worin Rⁱ für Wasserstoff, Alkyl, Alkoxy, Aryl und Alkylaryl gemäß obiger Definition steht.

[0033] Sofern nicht anders vermerkt, bezeichnen die Begriffe „Alkenyl“ und „Alkinyl“ eine gerade oder ver-

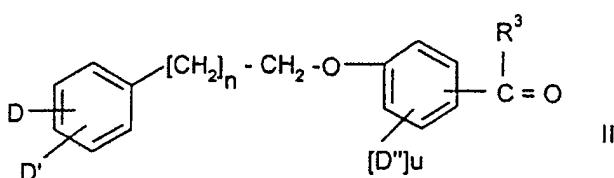
zweigte, gegebenenfalls substituierte ungesättigte Kohlenwasserstoffgruppe mit einer oder mehreren Doppel- oder Dreifachbindungen und maximal 6 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 3 Kohlenstoffatomen.

[0034] Sofern nicht anders vermerkt, bezeichnet der Begriff „Schutzgruppe“ (R^p) eine Schutzgruppe gemäß dem Standardwerk „Protecting groups in Organic Synthesis“, 2. Auflage (1991), von Greene und Wuts. Bei der Schutzgruppe kann es sich auch um ein Polymerharz, wie Wang-Harz oder 2-Chlortriptylchlorid-harz, handeln.

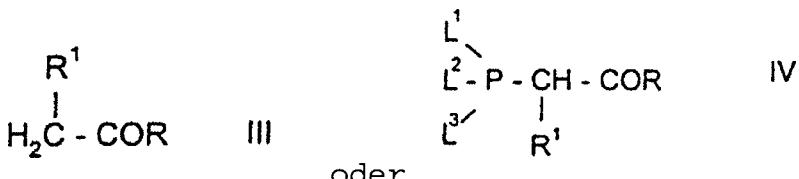
Herstellungsverfahren

[0035] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können wie nachstehend beschrieben nach einem der Verfahren A–J hergestellt werden. Die Erfindung ist jedoch nicht auf diese Verfahren beschränkt, sondern man kann die Verbindungen auch so herstellen, wie es im Stand der Technik für strukturverwandte Verbindungen beschrieben wird.

[0036] A. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, worin R^2 und R^4 für Wasserstoff stehen, können durch eine Kondensationsreaktion, wie eine Knoevenagel- oder Wittig-Reaktion, einer Carbonylverbindung der Formel II



mit einer Verbindung der Formel III oder IV



worin D, D', D'', u, n, R, R¹ und R³ die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen und L¹ = L² = L³ für Phenyl stehen oder L¹ = L² für OR^d (worin R^d die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzt) und L³ für =O steht, gegebenenfalls mit anschließender Reduktion der erhaltenen Doppelbindung und Abspaltung von Schutzgruppen hergestellt werden.

[0037] A1. Im Kondensationsschritt vermischt man ungefähr äquimolare Reaktandenmengen in Gegenwart einer Base, wie Natriumacetat, Piperidinacetat, LDA oder Kaliumtert.-butoxid, um die Verbindung der Formel I, worin A für die ungesättigte Gruppierung steht, bereitzustellen. Dieser Schritt kann in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels oder ohne Lösungsmittel durchgeführt werden, wobei im letzteren Fall die Temperatur so hoch sein sollte, daß die Reaktionsmischung zumindest teilweise schmilzt; eine bevorzugte derartige Temperatur liegt im Bereich von 100°C bis 250°C.

[0038] Zuweilen muß man ein Dehydratisierungsmittel, wie p-Toluolsulfonsäure, zugeben, damit sich die Doppelbindung bildet.

[0039] Bei einer typischen derartigen Reaktion vereinigt man das Aldehyd- oder Keton-Edukt und die Verbindung der Formel III in ungefähr äquimolaren Mengen und mit einem molaren Überschuß, vorzugsweise 1-5fach, an wasserfreiem Natriumacetat und erhitzt die Mischung, bis sie schmilzt, gegebenenfalls unter Vakuum. Die Verbindung der Formel I, worin A für die ungesättigte Gruppierung steht, kann dann durch Mischen mit Wasser und Aceton und anschließendes Abfiltrieren des gebildeten Niederschlags isoliert werden. Das Rohprodukt kann gegebenenfalls gereinigt werden, z.B. durch Umkristallisieren oder nach standardmäßigen chromatographischen Methoden.

[0040] Diese Reaktion kann zweckmäßigerweise auch in einem Lösungsmittel, wie Toluol, in Gegenwart von Piperidinacetat durchgeführt werden. Die Reaktionsmischung wird zur Entfernung von Wasser in einer Dean-Stark-Apparatur unter Rückfluß erhitzt. Dann wird die Lösung abgekühlt und das Olefinprodukt nach Standardmethoden isoliert und gereinigt.

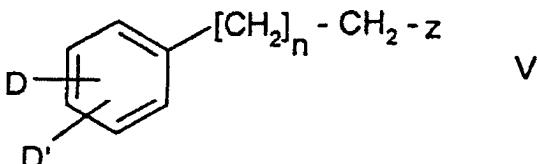
[0041] Man kann die Umsetzung auch so durchführen, daß man den Aldehyd oder das Keton und die Verbindung der Formel III in trockenem Tetrahydrofuran vermischt, bei -20°C langsam Kalium-tert.-butoxid zugibt und die Reaktion mit Essigsäure quencht. Das Rohprodukt wird isoliert und dann in Toluol gelöst und zur Entfernung von Wasser in einer Dean-Stark-Apparatur mit p-Toluolsulfonsäure unter Rückfluß erhitzt. Das Produkt wird dann nach Standardmethoden isoliert und gereinigt.

[0042] A2. Die Umsetzung kann auch in Gegenwart von Titan(IV)-chlorid und Pyridin in einem inerten Lösungsmittel, wie Chloroform, durchgeführt werden.

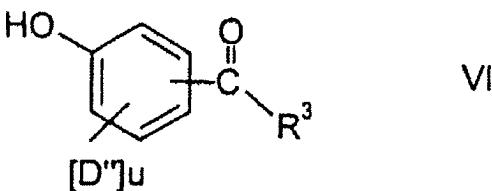
[0043] A3. Der Kondensationsschritt könnte auch als Wittig-Reaktion (siehe Comprehensive Organic Synthesis, Band 1, S. 755–781, Pergamon Press) oder wie im Versuchsteil beschrieben durchgeführt werden.

[0044] Dabei werden ungefähr äquimolare Mengen der Reaktanden II und IV in Gegenwart einer Base, wie Tetramethylguanidin oder Kaliumcarbonat, in 1-5fachem molarem Überschuß vermischt. Diese Reaktion kann in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels, wie Dichlormethan oder Isopropanol, bei einer geeigneten Temperatur (-10°C bis $+60^{\circ}\text{C}$) und über einen ausreichend langen Zeitraum durchgeführt werden.

[0045] Zur Herstellung der Verbindung der Formel II koppelt man eine Verbindung der Formel V



mit einer Verbindung der Formel VI



worin D, D', D'', u, n und R³ die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen, bei beispielsweise Alkylierungsbedingungen oder durch eine Mitsunobu-Reaktion (Tsunoda, Tetr. Lett. 34, 1639–42 (1993)), gegebenenfalls mit anschließenden Modifikationen der D-Gruppen.

[0046] Die Gruppe Z kann für -OH oder eine Abgangsgruppe, wie Halogen, Sulfonat oder Triflat stehen.

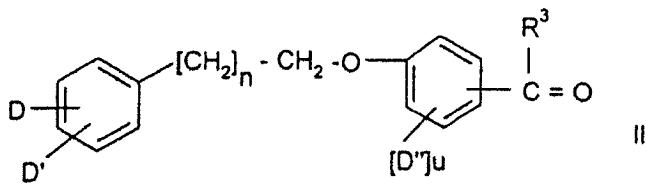
[0047] Die Verbindungen der Formel III, IV, V oder VI sind im Handel erhältlich oder nach dem Durchschnittsfachmann bekannten Standardmethoden aus im Handel erhältlichen Edukten zugänglich.

[0048] Die Reduktion des Olefins kann nach einer der zahlreichen zur Reduktion von Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindungen bekannten Reduktionsmethoden erfolgen, wie z.B. durch katalytische Hydrierung in Gegenwart eines geeigneten Katalysators, Magnesium- oder Natriumamalgam in einem niederen Alkohol, wie Methanol, oder Wasserstoffüberträger, wie 2,5-Dimethyl-1,4-dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester.

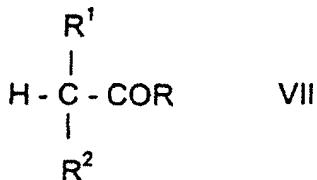
[0049] Die katalytische Hydrierung kann in Alkohol, Cellosolen, protischen polaren organischen Lösungsmitteln, Ethern, niederen aliphatischen Säuren und insbesondere in Methanol, Ethanol, Methoxyethanol, Dimethylformamid, Tetrahydrofuran, Dioxan, Dimethoxyethan, Essigsäureethylester oder Essigsäure für sich alleine oder im Gemisch durchgeführt werden. Beispiele für den verwendeten Katalysator sind Palladiumschwarz, Palladium auf Aktivkohle, Platinoxid oder Wilkinson-Katalysator. Diese Reaktion kann je nach der Reaktivität der beabsichtigten Reaktion bei verschiedenen Temperaturen und Drücken durchgeführt werden.

[0050] Im Fall einer Wasserstoffübertragungsreaktion mit 2,5-Dimethyl-1,4-Dihydropyridin-3,5-dicarbonsäurediethylester vermischt man äquimolare Mengen der Reaktanden und erhitzt die Mischung unter Inertatmosphäre oder unter Vakuum zum Schmelzen (140°C – 250°C).

[0051] B. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, worin A für $-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{CR}^1\text{R}^2-\text{COR}$, worin R⁴ Wasserstoff bedeutet, steht, können durch Umsetzung einer Carbonylverbindung der Formel II



mit einer Verbindung der Formel VII

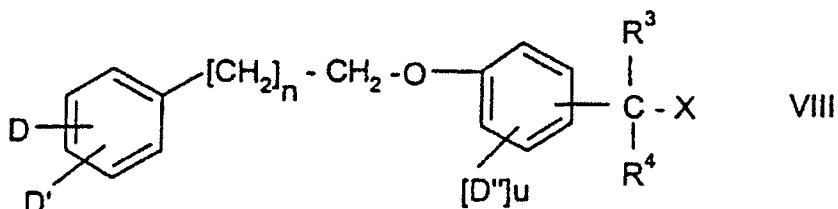


worin D, D', D'', u, n, R¹ und R³ die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen und R² für Alkyl, Aryl oder Alkylaryl steht, und anschließende Dehydroxylierung und gegebenenfalls Abspaltung von Schutzgruppen hergestellt werden.

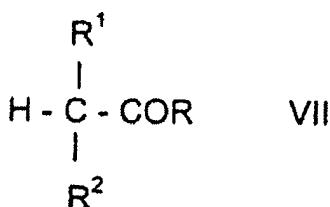
[0052] Hierbei setzt man die Verbindung der Formel II in eine Verbindung der Formel VII in Gegenwart einer starken Base, wie LDA, in einem inerten Lösungsmittel um und gibt danach ein Dehydroxylierungsmittel zu. Geeignete Reaktionsbedingungen und Reagentien werden in Synthetic Communications Smonou I et al., (1988) 18, 833, und Synthesis, Olag G. et al., (1991) 407, und J. Heterocyclic Chemistry Georgiadis, M.P. et al., (1991) 28(3), 599–604, und Synth. Commun. Majeticj, G. et al. (1993), 23(16), 2331–2335, und Bioorg. Med. Chem. Lett. (1998) 8(2), 175–178, beschrieben. Die Umsetzung kann wie im Versuchsteil beschrieben oder nach dem Durchschnittsfachmann bekannten Standardverfahren durchgeführt werden.

[0053] Die Verbindungen der Formel VII sind im Handel erhältlich oder nach Standardmethoden zugänglich.

[0054] C. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, worin A für CR³R⁴-CR¹R²-COR steht, können durch eine Alkylierungsreaktion mit einer Verbindung der Formel VIII



worin X für eine Abgangsgruppe, wie Halogen, Sulfonat oder Triflat, steht, an einer Verbindung der Formel VII

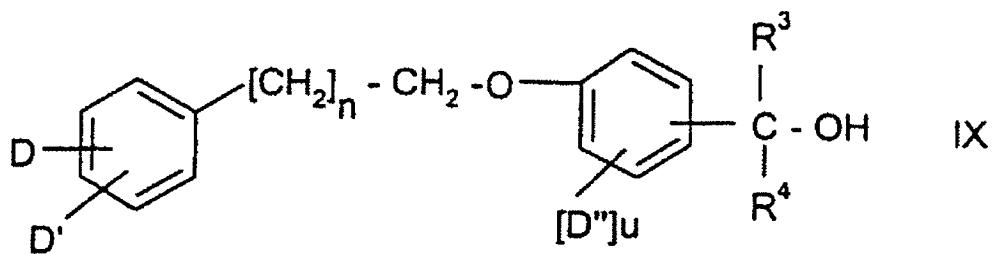


worin D, D', D'', m, n, R, R¹, R², R³ und R⁴ die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen, und gegebenenfalls anschließende Abspaltung von Schutzgruppen hergestellt werden.

[0055] Im Alkylierungsschritt wird die Verbindung der Formel VII in Gegenwart einer oder mehrerer Basen, wie Kaliumcarbonat, Triethylbenzylammoniumchlorid, Natriumhydrid, LDA, Butyllithium oder LHMDS, und in einem inerten Lösungsmittel, wie Acetonitril, DMF oder Dichlormethan, bei einer geeigneten Temperatur und über einen geeigneten Zeitraum mit einer Verbindung der Formel VIII umgesetzt.

[0056] Die Umsetzung kann wie in den Beispielen beschrieben oder nach literaturbekannten Standardverfahren durchgeführt werden (Synth. Comm. 19(788) 1167–1175 (1989)).

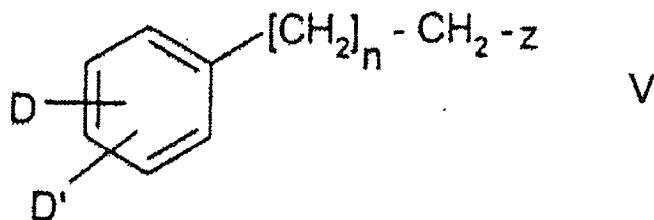
[0057] Die Verbindung der Formel VIII kann aus einem Alkohol der Formel IX



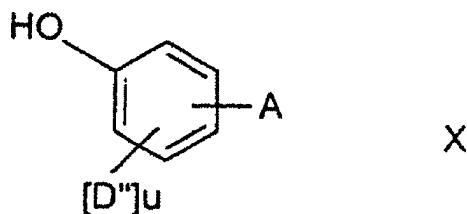
wobei D, D', D'', u, n, R³ und R⁴ die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen, nach Standardverfahren hergestellt werden.

[0058] Die Verbindung der Formel IX kann aus einer Verbindung der Formel II entweder durch Reduktion mit einem Reduktionsmittel, das bekanntlich eine Carbonylgruppe in eine Hydroxylgruppe umwandelt, wie Lithiumborhydrid oder Natriumborhydrid, oder durch Umsetzung mit einer metallorganischen Verbindung, wie einem Organolithium- oder Grignard-Reagens, nach Standardverfahren hergestellt werden.

[0059] D. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel



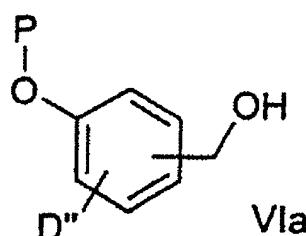
mit einer Verbindung der Formel X



worin D, D', D'', u, n und A die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen und Z für -OH oder eine Abgangsgruppe, wie Halogen, Sulfonat oder Triflat, steht, entweder durch eine Alkylierungsreaktion oder eine Mitsunobu-Reaktion gegebenenfalls mit anschließender Abspaltung von Schutzgruppen hergestellt werden.

[0060] Die Verbindung der Formel X kann gemäß unter A beschriebenen Methoden aus einer Verbindung der Formel III, worin die Hydroxylgruppe geschützt ist (beispielsweise mit einer Benzylschutzgruppe), und einer Verbindung der Formel VI (worin R³ für Wasserstoff steht) mit anschließender Abspaltung der Schutzgruppen hergestellt werden.

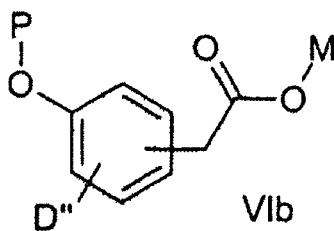
[0061] Verbindungen der Formel VI, worin R³ für Wasserstoff steht, sind durch Oxidation einer Verbindung der Formel VIa



zugänglich, wobei in den Formeln D'' die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzt und P für eine geeignete Schutzgruppe steht. Man kann jedes geeignete Oxidationsmittel für die Umwandlung eines Alkohols in einen Aldehyd verwenden, beispielsweise Pyridiniumchlorochromat.

[0062] Verbindungen der Formel VIa können durch Reduktion der Esterverbindung VIb zum Alkohol VIa ge-

bildet werden.



worin M für eine zur Bildung des Esters zum Alkohol geeignete Gruppe steht. Man kann jedes geeignete Reduktionsmittel für die Umwandlung eines Esters in seinen Alkohol verwenden, beispielsweise LiAlH_4 . Verbindungen der Formel VIb sind aus bekannten Edukten und nach in der Literatur, wie z.B. J. Amer. Chem. Soc. (1974), 96, 2121–2129, beschriebenen Routen zugänglich.

[0063] D1. Bei einer Alkylierungsreaktion kann die Abgangsgruppe R^1 ein Sulfonat, wie Mesylat, Nosylat, Tosylat, oder ein Halogen, wie Brom oder Iod, sein. Die Verbindungen der Formel V und X werden in ungefähr äquimolaren Mengen oder mit einem Überschuß einer der beiden Verbindungen in einem inertem Lösungsmittel, wie Isopropanol oder Acetonitril, in Gegenwart einer Base, wie Kaliumcarbonat oder Caesiumcarbonat, auf Rückflußtemperatur erhitzt.

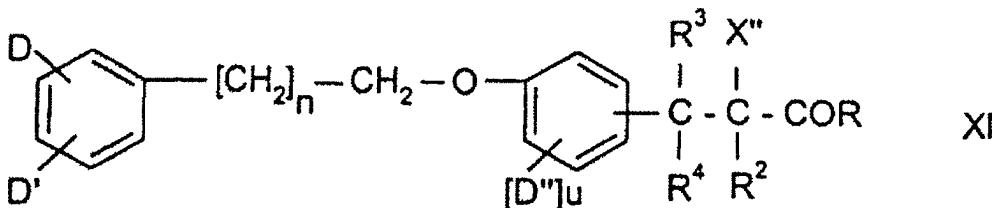
[0064] Die Mischung wird über den erforderlichen Zeitraum, in der Regel zwischen 0,5 h und 24 h, zum Rückfluß erhitzt, wonach bei der Aufarbeitung in der Regel zur Abtrennung von festem Salz filtriert, eingedampft und mit Wasser und einem organischen Lösungsmittel, wie Dichlormethan, Essigsäureethylester oder Diethylether, extrahiert wird.

[0065] Das Rohprodukt wird gegebenenfalls gereinigt, z.B. durch Umkristallisieren oder nach standardmäßigen chromatographischen Methoden.

[0066] D.2. Die Mitsunobu-Reaktion kann nach Standardmethoden durchgeführt werden.

[0067] Bei einer typischen Mitsunobu-Reaktion vermischt man eine Verbindung der Formel V, worin die Gruppe R^1 für eine Hydroxylgruppe steht, und eine Verbindung der Formel X in ungefähr äquimolaren Mengen oder mit einem Überschuß einer der beiden Verbindungen in einem inertem Lösungsmittel, wie Chloroform, Dichlormethan oder Tetrahydrofuran. Man gibt einen leichten molaren Überschuß eines Azodicarboxylats (1–4 Äquivalente), wie z.B. DEAD oder ADDP, und ein Phosphin (1–4 Äquivalente), wie Tributylphosphin oder Triphenylphosphin, zu und röhrt den Ansatz bei einer so hohen Temperatur, beispielsweise Raumtemperatur, und über einen so langen Zeitraum (1–24 Stunden), daß man das Rohprodukt erhält, welches nach standardmäßigen Literaturmethoden aufgearbeitet und gegebenenfalls gereinigt werden kann, z.B. nach standardmäßigen chromatographischen Methoden.

[0068] E. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, worin A für $-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{CR}^1\text{R}^2-\text{COR}$, worin R , R^2 , R^3 und R^4 die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen und R^1-OR^e , worin R^e die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzt, $-\text{O}-[\text{CH}_2]_m-\text{OR}^f$, worin m und R^f die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen, $-\text{OCONR}^a\text{R}^c$, worin R^a und R^c die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen, bedeutet, steht, können durch Umwandlung einer Verbindung der Formel XI

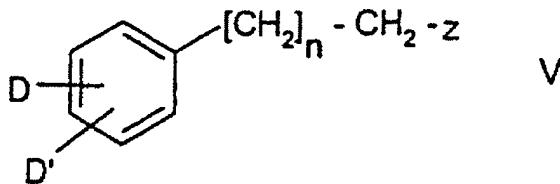


worin D, D', D'', u, n, R, R^2 , R^3 und R^4 die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen und X'' für $-\text{OH}$ steht, gegebenenfalls mit anschließender Abspaltung von Schutzgruppen hergestellt werden.

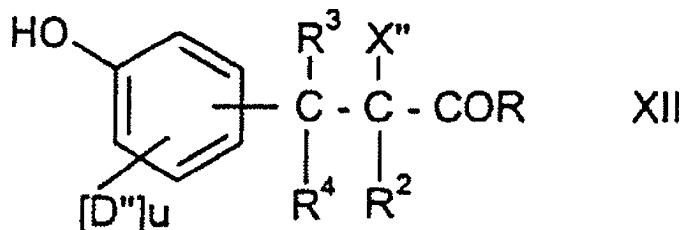
[0069] Die Reaktion kann als Alkylierungsreaktion, Mitsunobu-Reaktion, Veresterungsreaktion oder durch Umsetzung mit Isocyanaten durchgeführt werden. Die Alkylierungsreaktion kann mit verschiedenen Alkylierungsmitteln, wie Alkylhalogenid, durchgeführt werden. Die Veresterungsreaktion kann mit verschiedenen Acyl-

lierungsmitteln, wie $\text{Cl}-\text{CO}-\text{R}^d$ (worin R^d die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzt) durchgeführt werden, und die Mitsunobu-Reaktion kann mit einem Alkohol, wie Phenol durchgeführt werden. Die Umsetzungen können nach dem Fachmann bekannten Methoden durchgeführt werden.

[0070] Die Verbindung der Formel XI kann durch Umsetzung einer Verbindung der Formel V



mit einer Verbindung der Formel XII

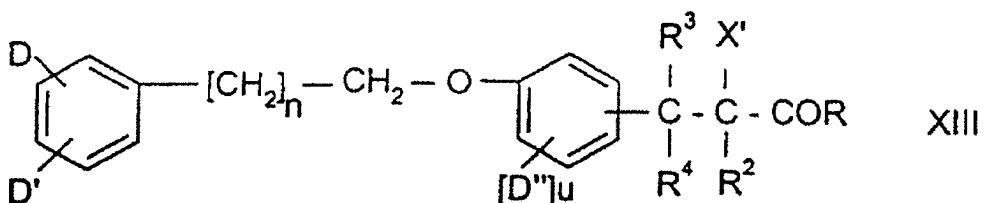


worin D, D', D'', u, n, R, R², R³ und R⁴ die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen und Z für -OH oder eine Abgangsgruppe, wie Halogen, Sulfonat oder Triflat, steht und X" für -OH steht, gegebenenfalls mit anschließender Abspaltung von Schutzgruppen hergestellt werden.

[0071] Die Umsetzung kann wie oben beschrieben oder nach dem Durchschnittsfachmann bekannten Standardmethoden durchgeführt werden.

[0072] Die Verbindung der Formel XII kann nach Literaturverfahren aus im Handel erhältlichen Edukten hergestellt werden.

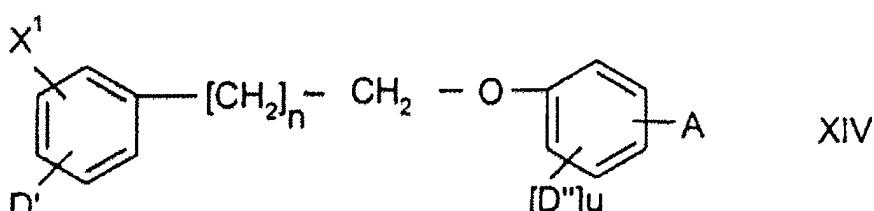
[0073] F. Die Verbindungen der Formel I, worin A für $-\text{CR}^3\text{R}^4-\text{CR}^1\text{R}^2-\text{COR}$ steht und R, R², R³ und R⁴ die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen und R¹ für $-\text{SR}^d$, worin R^d die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzt, steht, können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel XIII



worin D, D', D'', u, n, R, R², R³ und R⁴ die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen und X' für Halogen steht, mit einem Thiol in einer Substitutionsreaktion hergestellt werden. Die Umsetzung kann nach dem Fachmann bekannten Verfahren durchgeführt werden.

[0074] Die Verbindung der Formel XIII kann gemäß Verfahren D aus im Handel erhältlichen Edukten oder aus nach Standardverfahren aus im Handel erhältlichen Edukten hergestellten Edukten hergestellt werden.

[0075] G. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, worin D für $-\text{OSO}_2\text{R}^d$, $-\text{SR}^c$, $-\text{OCONR}^f\text{R}^a$, $-\text{NR}^c-\text{COOR}^d$, $-\text{NR}^c\text{COR}^a$, $-\text{NR}^c\text{R}^d$, $-\text{NR}^c\text{CONR}^a\text{R}^k$, $\text{NR}^c\text{SO}_2\text{R}^d$ und $-\text{NR}^c\text{CSNR}^a\text{R}^k$, worin Ra, R^c, R^d, R^f und R^k die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen, steht, können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel XIV



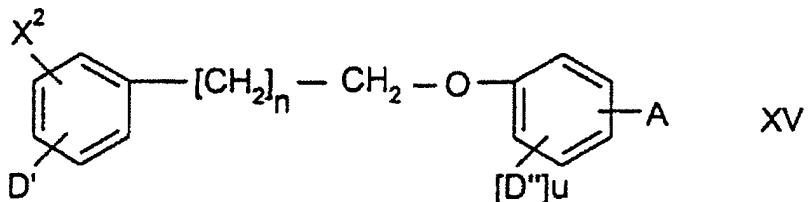
worin D', D'', u, n und A die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen und X¹ für -OH, -SH oder -NR^cH steht, mit einem geeigneten Reagens, wie einem Sulfonylhalogenid, Isocyanat, Acylhalogenid, Chlorameisen-säureester, Anhydrid oder einem Alkyhalogenid, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan oder Tol-ol, und gegebenenfalls in Gegenwart einer Base, wie Triethylamin oder Pyridin, und gegebenenfalls mit anschließender Abspaltung von Schutzgruppen hergestellt werden.

[0076] Die Umsetzung kann nach dem Fachmann bekannten Verfahren oder wie in den Beispielen beschrieben durchgeführt werden.

[0077] H. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, worin R für -OH steht, können aus einer Verbindung der Formel I, worin R für -OR^p, worin Rp eine Schutzgruppe, wie Alkyl, Aryl, Alkylaryl oder ein Polymerharz, wie Wang-Harz oder 2-Chlortriylchlorid-Harz, bedeutet, steht, durch hydrolytische Abspaltung der Schutzgruppen hergestellt werden. Die Hydrolyse kann nach Standardverfahren unter basischen oder sauren Bedingungen durchgeführt werden.

[0078] I. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, worin R für -NR^aR^b steht, können durch Umsetzung einer Verbindung der Formel I, worin R für -OH steht, mit einer Verbindung der Formel HNR^aR^b in Gegenwart eines Peptidkopplungssystems (z.B. EDC, DCC, HBTU, TBTU oder PyBop oder Oxalylchlorid in DMF), einer geeigneten Base (z.B. Pyridin, DMAP, TEA oder DIPEA) und eines geeigneten organischen Lösungsmittels (z.B. Dichlormethan, Acetonitril oder DMF) nach dem Fachmann bekannten Verfahren oder wie in den Beispielen beschrieben hergestellt werden.

[0079] J. Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I, worin D für -SO₂R^d oder -SOR^d, worin R^d die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzt, steht, können durch Oxidation einer Verbindung der Formel XV



worin D', D'', u, n und A die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzen und X² für -SOR^d oder -SR^d, worin R^d die in Kategorie A angegebene Bedeutung besitzt, steht, mit Oxidationsmitteln, wie m-Chlorperoxybenzoësäure oder Wasserstoffperoxid, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, gegebenenfalls mit anschließender Abspaltung von Schutzgruppen hergestellt werden. Die Umsetzungen können nach Standardmethoden durchgeführt werden.

[0080] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können nach herkömmlichen Methoden aus ihren Reaktionsgemischen isoliert werden.

[0081] Wie für den Fachmann ersichtlich ist, kann man zur Herstellung der erfindungsgemäßen Verbindungen auf alternative und gelegentlich zweckmäßiger Art und Weise die obenaufgeführten einzelnen Verfahrensschritte in anderer Reihenfolge durchführen und/oder die einzelnen Reaktionen in einer anderen Stufe der Gesamtroute durchführen (d.h. man kann chemische Transformationen an anderen Zwischenprodukten durchführen, als sie oben einer bestimmten Reaktion zugeordnet worden sind).

[0082] Bei jedem der obigen Herstellungsverfahren A–J kann man gegebenenfalls Hydroxylgruppen, Aminogruppen oder andere reaktive Gruppen mit einer Schutzgruppe R^p schützen, wie in dem Standardwerk „Protective Groups in Organic Synthesis“, 2. Auflage (1991), von Greene und Wuts beschrieben. Bei der Schutzgruppe RP kann es sich auch um ein Harz handeln, wie z.B. Wang-Harz oder 2-Chlortriylchlorid-Harz. Die Schützung und Entschützung funktioneller Gruppen kann vor oder nach einem beliebigen der oben beschriebenen Reaktionsschritte erfolgen. Schutzgruppen können nach dem Fachmann gutbekannten Methoden abgespalten werden.

[0083] Unter einem „inerten Lösungsmittel“ ist ein Lösungsmittel zu verstehen, das keine die Ausbeute des gewünschten Produkts beeinträchtigende Reaktion mit den Edukten, Reagentien, Zwischenprodukten oder Produkten eingehet.

[0084] Die Verabreichung der erfindungsgemäßen Verbindungen erfolgt normalerweise auf oralem, parentalem, intravenösem, intramuskulärem oder subkutanem Wege oder auf anderen Injektionswegen, auf buccalem, rektalem, vaginalem, transdermalem und/oder nasalem Wege und/oder per Inhalation in Form von pharmazeutischen Zubereitungen, die den Wirkstoff entweder in Form einer freien Säure oder als pharmazeutisch unbedenkliches organisches oder anorganisches Basenadditionssalz in einer pharmazeutisch unbedenklichen Dosierungsform enthalten. Je nach zu behandelnder Erkrankung und zu behandelndem Patienten sowie Verabreichungsweg können die Zusammensetzungen in variierenden Dosen verabreicht werden.

[0085] Die erfindungsgemäßen Verbindungen können auch mit anderen Therapeutika, die zur Verwendung bei der Behandlung von Erkrankungen, die mit der Entwicklung und dem Fortschreiten von Arteriosklerose einhergehen, wie z.B. Hypertonie, Hyperlipidämien, Dyslipidämien, Diabetes und Adipositas geeignet sind, kombiniert werden. Geeignete Tagesdosen der erfindungsgemäßen Verbindungen bei der therapeutischen Behandlung von Menschen liegen bei etwa 0,001–10 mg/kg Körpergewicht, vorzugsweise 0,01–1 mg/kg Körpergewicht.

[0086] Einen weiteren Gegenstand der Erfindung bildet somit eine pharmazeutische Formulierung, die eine der erfindungsgemäßen Verbindungen oder pharmazeutisch unbedenkliche Derivate davon zusammen mit pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoffen, Verdünnungsmitteln und/oder Trägern enthält.

Pharmakologische Eigenschaften

[0087] Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel (I) eignen sich zur Verwendung für die Prophylaxe und/oder Behandlung von klinischen Zuständen, die mit verringriger Insulinempfindlichkeit (Insulinresistenz) und damit assoziierten Stoffwechselstörungen einhergehen. Zu diesen klinischen Zuständen gehören u.a. abdominale Adipositas, arterielle Hypertonie, Hyperinsulinämie, Hyperglykämie, Diabetes mellitus Typ 2 und die charakteristischerweise mit Insulinresistenz auftretende Dyslipidämie. Diese Dyslipidämie, die auch als atherogenes Lipoproteinprofil des Phänotyps B bekannt ist, ist durch mäßig erhöhte nichtveresterte Fettsäuren, erhöhte triglyceridreiche VLDL-Teilchen, wenig HDL-Cholesterin und die Gegenwart von kleinen, dichten LDL-Teilchen (Low Density Lipoproteins = Lipoproteine niedriger Dichte) gekennzeichnet. Es wird erwartet, daß die Behandlung mit den erfindungsgemäßen Verbindungen die mit Arteriosklerose einhergehende kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität herabsetzt. Zu diesen kardiovaskulären Krankheitszuständen gehören zu Myokardinfarkt, cerebrovaskulärer Verschlußkrankheit und peripherer Arterieninsuffizienz der unteren Extremitäten führende Makroangiopathien. Es wird außerdem erwartet, daß die Verbindungen der Formel (I) aufgrund ihrer insulinsensibilisierenden Wirkung die Entwicklung von Typ-2-Diabetes verhindern oder verzögern und somit das Fortschreiten klinischer Zustände, die mit chronischer Hyperglykämie bei Diabetes Typ I einhergehen, wie die zu Nierenleiden, Netzhautschäden und peripherer vaskulärer Krankheit der unteren Extremitäten führenden Mikroangiopathien, verzögern. Des Weiteren können die Verbindungen zur Verwendung bei der Behandlung verschiedener außerhalb des Herz-Kreislauf-Systems auftretender Zustände, die mit Insulinresistenz einhergehen, wie dem polycystischen Ovarialsyndrom geeignet sein.

Ausführungsbeispiele

[0088] Zur Durchführung der ^1H -NMR- und ^{13}C -NMR-Messungen dienten Spektrometer der Bauart VARINA MERCURY 300 oder Varian UNITY plus 400, 500 oder 600 mit einer ^1H -Betriebsfrequenz von 300, 400, 500 bzw. 600 MHz und einer ^{13}C -Betriebsfrequenz von 75, 100, 125 bzw. 150 MHz. Die Messungen wurden auf der Delta-Skala (δ -Skala) vorgenommen.

[0089] Sofern nicht anders vermerkt, sind die chemischen Verschiebungen in ppm angegeben, wobei das Lösungsmittel als interner Standard diente.

| | |
|-----------------------|--|
| IRS | Insulinresistenzsyndrom |
| LDA | Lithiumdiisopropylamid |
| LHMDS | Lithiumhexamethyldisilylamin |
| DMF | Dimethylformamid |
| DMAP | Dimethylaminopyridin |
| DEAD | Diethylazodicarboxylat |
| ADDP | Azodicarbonyldipiperidin |
| EDC | 1-(3-Dimethylaminopropyl)-3-ethylcarbodiimid |
| DCC | Dicyclohexylcarbodiimid |
| HBTU | O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumhexafluorophosphat |
| TBTU | O-Benzotriazol-1-yl-N,N,N',N'-tetramethyluroniumtetrafluoroborat |
| PyBop | Benzotriazol-1-yl-oxy-tris-pyrolidinophosphoniumhexafluorophosphat |
| TEA | Triethylamin |
| DIPEA | Diisopropylethylamin |
| DC | Dünnschichtchromatographie |
| THF | Tetrahydrofuran |
| Pd/C | Palladium auf Kohle |
| HOBtxH ₂ O | 1-Hydroxybenzotriazol-hydrat |
| DIBAH | Diisobutylaluminiumhydrid |

Beispiel 1

3-[4-Benzyl-3-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure

[0090] In einen Reaktionskolben wurden 3-[4-Benzyl-3-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester (0,48 g), LiOH (0,024 g), THF (10 ml), Ethanol (2 ml) und Wasser (2 ml) gegeben. Die Lösung wurde 4 h bei Raumtemperatur gerührt. Dann wurde wäßrige 1 M Kaliumhydrogensulfatlösung (2 ml) in den Reaktionskolben gegeben. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde zweimal mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Dann wurde das Lösungsmittel abgedampft und das Produkt isoliert (0,4 g).
¹³C-NMR (150 MHz, CDCl₃): 15,0, 35,2, 35,7, 37,2, 38,7, 65,8, 66,7, 68,2, 112,6, 121,6, 121,9, 125,7, 128,1, 128,2, 128,8, 130,3, 130,5, 136,2, 138,1, 140,9, 147,7, 156,1, 175,5.

Beispiel 2

3-[4-Benzyl-3-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester

[0091] In einen Reaktionskolben wurden 3-(4-Benzyl-3-hydroxyphenyl)-2-ethoxypropansäureethylester (0,68 g), Kaliumcarbonat (0,43 g), PEG 400 (0,40 g) und 2-Butanon (25 ml) gegeben. Unter Rückfluß wurde die Reaktionsmischung über einen Zeitraum von 4 Stunden in kleinen Portionen mit 2-(4-Methylsulfonyloxyphenyl)ethylmethansulfonat (1,1 g) versetzt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde zwischen Diethylether und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde mit einem Gemisch aus Diethylether und Petrolether, Gradient von 25–75 auf 50–50, flashchromatographiert, wobei das Produkt isoliert wurde (0,5 g, Ausbeute 46%).
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,20 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 3,00 (m, 2H), 3,10 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,39 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,93 (s, 2H), 4,03 (m, 1H), 4,20 (m, 4H), 6,80 (m, 2H), 7,02 (d, 1H), 7,17 (m, 2H), 7,22 (m, 3H), 7,29 (m, 4H).

Edukt (a) 2-(4-Methylsulfonyloxyphenyl)ethylmethansulfonat

[0092] 4-Hydroxyphenethylalkohol (15 g; 0,108 mol) wurde in Dichlormethan gelöst. Nach Zugabe von Triethylamin (27,3 g; 0,27 mol) wurde bei 0°C eine Lösung von Methansulfonylchlorid (27,2 g; 0,239 mol) in Dichlormethan zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur kommen gelassen, dann bei Raumtemperatur gerührt und mittels DC verfolgt. Dann wurde die Reaktionsmischung filtriert. Das Filtrat wurde mit Wasser gewaschen, wonach die Phasen getrennt wurden und die organische Phase mit Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft wurde, was 28 g (Ausbeute 88%) des gewünschten Produkts ergab.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): 2,85 (s, 3H), 3,05 (t, 2H), 3,15 (s, 3H), 4,35 (s, 2H), 7,2 (dm, 2H), 7,25 (dm, 2H).
¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): 34,8, 37,3, 69,6, 122,2, 130,5, 135,8, 148,1.

Beispiel 3

3-[4-Benzyl-3-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureisopropylester

[0093] In einem Reaktionsbehälter wurden 3-(4-Benzyl-3-hydroxyphenyl)-2-ethoxypropansäureisopropylester (0,37 g), PEG 400 (0,25 g) und 2-Butanon (5 ml) vorgelegt. Unter Rückfluß wurden über einen Zeitraum von 5 Stunden in kleinen Portionen 2-(4-Methylsulfonyloxyphenyl)ethylmethansulfonat (0,7 g) und Kaliumcarbonat (0,44 g) zugegeben. Dann wurde die Reaktionsmischung noch 1 Stunde unter Rückfluß gerührt. Die Lösung wurde zwischen Wasser und Diethylether verteilt. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde abgedampft. Chromatographie aus Diethylether und Petrolether. Produkt isoliert in einer Ausbeute von 0,34 g, Ausbeute 58%.

Edukt – 3-(4-Benzyl-3-hydroxyphenyl)-2-ethoxypropansäureethylester

[0094] In einem Reaktionskolben wurden (Z)-3-[4-Benzyl-3-(benzyloxy)phenyl]-2-ethoxy-2-propensäureethylester (2,1 g), Palladium auf Kohle (0,1 g) und Essigsäureethylester (100 ml) vorgelegt. Die Hydrierungsreaktion wurde bei einem Druck von 1 atm über Nacht bei Raumtemperatur durchgeführt. Das Rohprodukt wurde filtriert und vom Lösungsmittel befreit. Durch Chromatographie der Rohsubstanz aus Diethylether und Petrolether, Gradientenelution von 5–95 auf 20–80, ergab zwei Fraktionen. Fraktion 1 enthielt 3-(4-Benzyl-3-hydroxyphenyl)-2-ethoxypropansäureisopropylester, 0,37 g. Fraktion 2 enthielt das Produkt in einer Menge von 0,67 g.

¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃): 1,18 (t, 3H), 1,22 (t, 3H), 2,96 (m, 2H), 3,39 (m, 1H), 3,62 (m, 1H), 3,96–4,05 (m, 3H), 4,18 (q, 2H), 6,70–6,80 (m, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,17–7,34 (m, 5H).

(a) (Z)-3-[4-Benzyl-3-(benzyloxy)phenyl]-2-ethoxy-2-propensäureethylester

[0095] In einem Reaktionsbehälter wurden Verbindung (b) (2,0 g), (1,2-Diethoxy-2-oxoethyl)(triphenyl)phosphoniumchlorid (3,4 g), Kaliumcarbonat (1,37 g) und Isopropylalkohol (60 ml) vorgelegt. Die Mischung wurde unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Nach Abfiltrieren des festen Materials wurde das Lösungsmittel abgedampft. Das Rohprodukt wurde in Diethylether gelöst und zweimal mit Kaliumhydrogensulfat (1 M) gewaschen. Die etherische Lösung wurde mit Natriumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Durch Chromatographie aus Diethylether und Petrolether wurde ein isoliertes Produkt erhalten, das gemäß HPLC und ¹H-NMR einige Substanzen enthielt. Es handelte sich um ein Gemisch aus cis- und trans-Isomeren und auch einigen Isopropylesterverbindungen. Während der Umsetzung hatte eine Umesterung mit dem Lösungsmittel Isopropylalkohol stattgefunden. Das Rohprodukt (2,1 g) wurde in dieser Form im nächsten Reaktionsschritt eingesetzt, nämlich der Hydrierung – siehe obiges Beispiel 4.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 1,37 (t, 3H), 1,41 (t, 3H), 4,01 (q, 2H), 4,08 (s, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,14 (s, 2H), 5,18 (s, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,15 (d, 1H), 7,2–7,5 (m, 10H), 7,61 (s, 1H).

(b) 4-Benzyl-3-(benzyloxy)benzaldehyd

[0096] Pyridiniumchlorochromat (5,3 g) wurde in Methylenchlorid (300 ml) gelöst. Das Reaktionsprodukt wurde tropfenweise mit einer Lösung der Verbindung (c) (5,0 g) in Methylenchlorid (25 ml) versetzt. Die Lösung wurde 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Diethylether wurde das ausgefallene Produkt abfiltriert. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde durch Chromatographie des Rohprodukts mit Diethylether und Petrolether, 20–80, das Produkt erhalten, das in einer Menge von 5,0 g, Ausbeute 89%, isoliert wurde.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 4,11 (s, 2H), 5,16 (s, 2H), 7,20–7,27 (m, 3H), 7,28–7,33 (m, 3H), 7,34–7,45 (m, 6H), 7,48 (s, 1H), 9,26 (s, 1H).

(c) [4-Benzyl-3-benzyloxy)phenyl]methanol

[0097] Lithiumaluminiumhydrid (1,56 g) wurde in Diethylether (100 ml) gelöst. Dann wurde eine Lösung von Verbindung (d) (6,2 g) in Diethylether (25 ml) bei Raumtemperatur zugetropft und 1 Stunde gerührt. Danach wurde die Reaktion durch Zugabe von Wasser (1,5 ml), Natriumhydroxid (10%ig, 1,5 ml) und Wasser (4,5 ml) über einen Zeitraum von 30 Minuten gequencht. Nach 1 Stunde Weiterrühren wurde die feste Substanz abfiltriert und das Lösungsmittel abgedampft. Isoliertes Produkt, 5,07 g, Ausbeute 89%.

¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 4,04 (s, 2H), 4,67 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,90 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,13 (d, 1H),

7,18–7,42 (m, 10H).

(d) 4-Benzyl-3-(benzyloxy)benzoësäuremethylester

[0098] In einem Reaktionskolben wurden 4-Benzyl-3-hydroxybenzoësäuremethylester (3,95 g), Benzylbromid (3,35 g), N-Ethyl-N,N-diisopropylamin (3,2 g), Tetrabutylammoniumiodid (0,6 g) und Acetonitril (100 ml) vorgelegt. Die Lösung wurde über Nacht unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Da die Reaktion nicht vollständig war, wurden weiteres Benzylbromid (1,0 g) und Diisopropylamin (1,0 g) zugegeben und wiederum über Nacht unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluß erhitzt. Der nach Abdampfen des Lösungsmittels verbleibende Rückstand wurde zwischen Diethylether und Wasser verteilt. Die organische Phase wurde mit Natriumsulfat getrocknet, filtriert und vom Lösungsmittel befreit, was das Produkt (5,2 g, Ausbeute 96%) ergab.
¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃): 3,94 (s, 3H), 4,10 (s, 2H), 5,15 (s, 2H), 7,19–7,26 (m, 3H), 7,28–7,44 (m, 8H), 7,62–7,66 (m, 2H).

[0099] Die Verbindung 4-Benzyl-3-hydroxybenzoësäuremethylester wurde nach einer Literaturvorschrift, Erin Campbell, John J Martin und Edward F. Kleinman, J. Org. Chem. 61, 4806 (1996), hergestellt. Der verwendete Petrolether hatte einen Siedepunkt von 40–60°C.

Beispiel 4 3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure

[0100] 3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester aus Beispiel 5 (0,23 g; 0,42 mmol) wurde in THF und Wasser (2:1) gelöst und mit Lithiumhydroxid (0,014 g; 0,59 mmol) versetzt, wonach die Reaktionsmischung über Nacht gerührt wurde. Dann wurde Wasser zugegeben und das THF abgedampft. Das verbleibende Wasser wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen wurden 0,15 g (70% Ausbeute) des Produkts erhalten.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,15 (t, 3H), 2,90–2,97 (m, 1H), 3,00–3,10 (m, 3H), 3,12 (s, 3H), 3,35–3,42 (m, 1H), 3,56–3,65 (m, 1H), 3,94 (d, 2H), 4,03 (q, 1H), 4,16 (t, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,70–7,11 (m, 1H), 7,17–7,32 (m, 9H), 9,36 (bs, -COOH).

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 15,3, 35,6, 36,3, 37,5, 38,2, 67,0, 68,7, 71,6, 80,0, 111,5, 122,4, 126,1, 128,5, 128,6, 129,1, 129,7, 130,9, 132,1, 138,5, 141,3, 148,1, 155,6, 176,8.

Beispiel 4a (2S oder 2R)-3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure

[0101] (2S oder 2R)-3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester (0,044 g; 0,084 mmol) wurde in THF und Wasser (2:1) gelöst und mit 1 M Lithiumhydroxid (1 ml) versetzt, wonach die Reaktionsmischung über Nacht gerührt wurde. Dann wurde Wasser zugegeben und das THF abgedampft. Das verbleibende Wasser wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen wurden 0,047 g (98% Ausbeute) des Produkts erhalten.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,14 (t, 3H), 2,89–2,97 (m, 1H), 3,00–3,10 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,35–3,44 (m, 1H), 3,54–3,63 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 4,02 (q, 1H), 4,16 (t, 2H), 6,78 (d, 1H), 7,01 (d, 1H), 7,05–7,10 (m, 1H), 7,13–7,22 (m, 5H), 7,24–7,32 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 15,3, 35,6, 36,3, 37,5, 38,1, 67,1, 68,6, 80,0, 111,5, 122,2, 126,1, 128,5, 128,6, 129,0, 129,1, 129,8, 130,9, 132,1, 138,5, 141,3, 148,1, 155,6, 176,8.

Beispiel 4b (2R oder 2S)-3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure

[0102] (2R oder 2S)-3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester (0,047 g; 0,090 mmol) wurde in THF und Wasser (2:1) gelöst und mit 1 M Lithiumhydroxid (1 ml) versetzt, wonach die Reaktionsmischung über Nacht gerührt wurde. Dann wurde Wasser zugegeben und das THF abgedampft. Das verbleibende Wasser wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen wurden 0,039 g (83% Ausbeute) des Produkts erhalten.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,15 (t, 3H), 2,90–2,97 (m, 1H), 3,01–3,10 (m, 3H), 3,13 (s, 3H), 3,35–3,43 (m, 1H), 3,56–3,65 (m, 1H), 3,93 (d, 2H), 4,03 (q, 1H), 4,16 (t, 2H), 6,79 (d, 1H), 7,03 (d, 1H), 7,06–7,11 (m, 1H), 7,14–7,23 (m, 5H), 7,25–7,33 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 15,3, 35,8, 36,3, 37,5, 38,2, 67,0, 68,7, 80,1, 111,5, 122,2, 126,1, 128,5, 128,6, 129,1, 129,2, 129,7, 130,9, 132,1, 138,5, 141,3, 148,1, 155,6, 176,8.

Beispiel 5 3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester

[0103] 3-(3-Benzyl-4-hydroxyphenyl)-2-ethoxypropansäureethylester (0,50 g, 3,73 mmol) und 4-{2-[(Methylsulfonyl)oxy]ethyl}phenylmethansulfonat (2,20 g, 7,46 mmol) wurden in 2-Butanon (20 ml) gelöst. Die Mischung wurde mit Polyethylenglykol 400 (0,20 g) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (0,78 g, 5,59 mmol) versetzt. Nach 16 Stunden Rühren unter Rückfluß wurde mittels HPLC geprüft, ob das gesamte Edukt verbraucht worden war. Die Mischung wurde mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC (Kromasil C8, 10 µm, 50×500 mm) unter Verwendung von Acetonitril (60–80%) in Ammoniumacetatpuffer (pH 7) als mobile Phase wurden 0,71 g (36% Ausbeute) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,17 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 2,93–2,97 (m, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,32–3,40 (m, 1H), 3,57–3,65 (m, 1H), 3,90–4,00 (m, 3H), 4,12–4,20 (m, 4H), 6,79 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,07–7,11 (m, 1H), 7,15–7,33 (m, 9H).

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 14,5, 15,4, 35,6, 36,3, 37,5, 38,8, 53,8, 61,0, 66,4, 68,7, 71,3, 80,6, 111,5, 122,2, 126,1, 128,5, 128,6, 129,1, 129,5, 129,6, 130,9, 132,0, 138,5, 141,4, 148,1, 155,5, 172,8.

Edukt (a) 3-(3-Benzyl-4-hydroxyphenyl)-2-ethoxypropansäureethylester

[0104] Verbindung (b) (0,88 g, 2,11 mmol) wurde in Methanol (50 ml) bei Normaldruck mit Pd/C (5%) als Katalysator hydriert. Die Mischung wurde über Celite filtriert und im Vakuum eingedampft, was das gewünschte Produkt ergab, 0,61 g (86% Ausbeute).

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,19 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 2,97 (d, 2H), 3,35–3,45 (m, 1H), 3,59–3,69 (m, 1H), 4,00 (s, 2H), 4,03 (t, 1H), 4,11–4,21 (m, 2H), 5,93 (bs, -OH), 6,70 (d, 1H), 6,95–7,02 (m, 2H), 7,19–7,35 (m, 5H).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ 14,5, 15,3, 36,3, 38,8, 61,3, 66,5, 80,8, 115,8, 126,3, 127,4, 128,6, 128,7, 128,9, 129,1, 132,1, 140,9, 153,1, 173,3.

(b) (E)-3-[3-Benzyl-4-(benzyloxy)phenyl]-2-ethoxy-2-propensäureethylester

[0105] Verbindung (c) und (1,2-Diethoxy-2-oxoethyl)(triphenyl)phosphoniumchlorid (2,89 g, 6,74 mmol) wurden in Isopropanol (100 ml) gelöst und mit wasserfreiem Kaliumcarbonat (1,24 g, 9,00 mmol) versetzt, wonach die Mischung über Nacht unter Rückfluß erhitzt wurde. Dann wurde der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Durch Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC (Kromasil C8, 10 µm, 50×500 mm) unter Verwendung von Acetonitril (50–70%) in Ammoniumacetatpuffer (pH 7) als mobile Phase wurden 0,88 g (46% Ausbeute) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,29 (t, 3H), 1,37 (t, 3H), 3,93 (q, 2H), 4,04 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 5,11 (s, 2H), 6,90–6,95 (m, 2H), 7,18–7,41 (m, 10H), 7,62–7,66 (m, 2H).

(c) 3-Benzyl-4-(benzyloxy)benzaldehyd

[0106] Verbindung (d) (2,27 g, 7,46 mmol) wurde zu einer Mischung aus Pyridiniumchlorochromat (2,41 g, 11,19 mmol) in Dichlormethan (100 ml) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde gerührt und dann mit Ether gequencht. Der Niederschlag wurde abfiltriert, wonach das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen wurde. Durch Chromatographie unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel wurden 2,1 g (84%) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 4,07 (s, 2H), 5,17 (s, 2H), 7,03 (d, 1H), 7,18–7,42 (m, 7H), 7,71 (d, 1H), 7,73–7,78 (m, 1H), 9,87 (s, 1H).

(d) [3-Benzyl-4-(benzyloxy)phenyl]methanol

[0107] Eine Lösung von Verbindung (e) (2,25 g, 6,08 mmol) in Diethylether (20 ml) wurde zu einer Mischung von Lithiumaluminiumhydrid (0,75 g, 19,87 mmol) in Ether (100 ml) getropft. Die Reaktionsmischung wurde eine Stunde gerührt und dann mit 5 M NaOH (2 ml) und Wasser (1 ml) gequencht. Nach zehn Minuten Erhitzen unter Rückfluß wurde der Niederschlag abfiltriert, wonach das Lösungsmittel mit Magnesiumsulfat getrocknet und im Vakuum abgezogen wurde, was das gewünschte Produkt ergab, 1,67 g (81% Ausbeute).

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,47 (bs, -OH), 4,06 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 5,09 (s, 2H), 6,93 (d, 1H), 7,15–7,40 (m, 12H).

(e) 3-Benzyl-4-(benzyloxy)benzoësäuremethylester

[0108] 3-Benzyl-4-hydroxybenzoësäuremethylester (hergestellt gemäß J. Amer. Chem. Soc. (1974) 96, 2,

2120–2129) wurde in Acetonitril (10 ml) gelöst und mit Benzylbromid (1,22 g, 7,12 mmol) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (1,34 g, 9,70 mmol) versetzt. Nach Rühren über Nacht wurde der Niederschlag abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum abgezogen. Der Rückstand wurde in Essigsäureethylester gelöst. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen wurden 2,25 g (94% Ausbeute) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 3,88 (s, 2H), 4,05 (s, 2H), 5,12 (s, 2H), 6,94 (d, 1H), 7,17–7,39 (m, 10H), 7,88–7,95 (m, 2H).

Beispiel 5a (2S oder 2R)-3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester

[0109] Das Racemat von 3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester (0,40 g; 0,76 mmol) wurde mittels chiraler präparativer HPLC (Chiralpak AD 250×50 mm) unter Verwendung von Isohexan, Isopropanol und Methanol 92:6:2 als mobile Phase getrennt, was 0,11 g (28% Ausbeute) des enantiomerenreinen (97% ee) Produkts ergab.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,16 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 2,91–2,97 (m, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,31–3,40 (m, 1H), 3,57–3,65 (m, 1H), 3,88–4,00 (m, 3H), 4,12–4,21 (m, 4H), 6,79 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,06–7,11 (m, 1H), 7,14–7,34 (m, 9H).

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 14,5, 15,4, 35,6, 36,3, 37,5, 38,8, 61,1, 66,4, 68,7, 80,7, 111,5, 122,2, 126,1, 128,5, 128,6, 129,1, 129,5, 129,6, 130,9, 132,0, 138,5, 141,4, 148,1, 155,5, 172,8.

Beispiel 5b (2R oder 2S)-3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester

[0110] Das Racemat von 3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester (0,40 g; 0,76 mmol) wurde mittels chiraler präparativer HPLC (Chiralpak AD 250×50 mm) unter Verwendung von Isohexan, Isopropanol und Methanol 92:6:2 als mobile Phase getrennt, was 0,11 g (30% Ausbeute) des enantiomerenreinen (99% ee) Produkts ergab.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,17 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 2,91–2,97 (m, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,13 (s, 3H), 3,30–3,40 (m, 1H), 3,57–3,65 (m, 1H), 3,89–4,00 (m, 3H), 4,12–4,20 (m, 4H), 6,79 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,06–7,11 (m, 1H), 7,14–7,23 (m, 5H), 7,24–7,33 (m, 4H).

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 14,5, 15,4, 35,6, 36,3, 37,5, 38,8, 61,0, 66,4, 68,7, 80,6, 111,5, 122,2, 126,1, 128,5, 128,6, 129,1, 129,5, 129,6, 130,9, 132,0, 138,5, 141,4, 148,1, 155,5, 172,8.

Beispiel 6 3-[3-tert.-Butyl-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure

[0111] 3-[3-tert.-Butyl-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester (0,025 g; 0,050 mmol) wurde in THF und Wasser (2:1) gelöst und mit 0,1 M Lithiumhydroxid (2 ml) versetzt, wonach die Reaktionsmischung über Nacht gerührt wurde. Dann wurde Wasser zugegeben und das THF abgedampft. Das verbleibende Wasser wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen wurden 0,019 g (80% Ausbeute) des Produkts erhalten.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,20 (t, 3H), 1,31 (s, 9H), 2,94–3,00 (m, 1H), 3,05–3,10 (m, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,20 (t, 2H), 3,40–3,48 (m, 1H), 3,59–3,67 (m, 1H), 4,05 (dd, 1H), 4,24 (t, 2H), 6,80 (d, 1H), 7,06 (dd, 1H), 7,17 (d, 1H), 7,25–7,29 (m, 2H), 7,38 (d, 2H).

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 15,4, 30,0, 35,0, 35,7, 37,5, 38,4, 67,1, 68,6, 80,2, 112,0, 122,3, 128,0, 128,4, 128,6, 130,9, 138,4, 148,2, 156,6, 173,0.

Beispiel 7 3-[3-tert.-Butyl-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester

[0112] 3-(3-tert.-Butyl-4-hydroxyphenyl)-2-ethoxypropansäureethylester (0,15 g, 0,44 mmol) und 4-{2-[(Methylsulfonyl)oxy]ethyl}phenylmethansulfonat (0,26 g, 0,89 mmol) wurden in 2-Butanon (4 ml) gelöst. Die Mischung wurde mit Polyethylenglykol 400 (0,05 g) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (0,092 g, 0,67 mmol) versetzt. Nach 16 Stunden Rühren unter Rückfluß wurde mittels HPLC geprüft, ob das gesamte Edukt verbraucht worden war. Die Mischung wurde mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC (Kromasil C8, 7 µm, 5×250 mm) unter Verwendung von Acetonitril (40–80%) in Ammoniumacetatpuffer (pH 7) als mobile Phase wurden 0,048 g (22% Ausbeute) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (300 MHz; CDCl₃): δ 1,18 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,30 (s, 9H), 2,94 (d, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,18 (t, 2H), 3,30–3,42 (m, 1H), 3,56–3,67 (m, 1H), 3,97 (t, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,22 (t, 2H), 6,77 (d, 1H), 7,04 (dd, 1H), 7,15

(d, 1H), 7,23–7,29 (m, 2H), 7,34–7,40 (m, 2H).

¹³C-NMR (75 MHz; CDCl₃): δ 14,6, 15,5, 30,1, 35,1, 35,8, 37,5, 39,1, 61,1, 66,5, 68,8, 80,8, 111,9, 122,2, 127,7, 128,3, 129,1, 130,8, 137,8, 138,4, 148,1, 156,4, 172,9.

Edukt 3-(3-tert.-Butyl-4-hydroxyphenyl)-2-ethoxypropansäureethylester

[0113] (2Z)-3-[4-(Benzylxy)-3-tert.-butylphenyl]-2-ethoxyacrylsäureethylester (0,24 g, 0,56 mmol) wurde in Essigsäureethylester (10 ml) bei Normaldruck mit Pd/C (5%) als Katalysator hydriert. Die Mischung wurde über Celite filtriert und im Vakuum eingedampft, was 0,15 g (81% Ausbeute) des gewünschten Produkts ergab.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,19 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 1,41 (s, 9H), 2,95 (d, 2H), 3,33–3,43 (m, 1H), 3,58–3,67 (m, 1H), 4,00 (t, 1H), 4,11–4,22 (m, 2H), 5,30 (-OH), 6,59 (d, 1H), 6,94 (dd, 1H), 7,13 (d, 1H).

(2Z)-3-[4-(Benzylxy)-3-tert.-butylphenyl]-2-ethoxyacrylsäureethylester

[0114] 4-(Benzylxy)-2-tert.-butylbenzaldehyd (0,66 g; 2,44 mmol) und Ethoxyessigsäureethylester (0,39 g; 2,93 mmol) wurden in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) gelöst und auf –20°C abgekühlt. Nach langsamer Zugabe einer Lösung von Kalium-tert.-butoxid (0,33 g; 2,93 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (1 ml) wurde der Ansatz über Nacht bei –20°C gerührt. Nach Quenching mit Essigsäure (0,19 g; 3,18 mmol) wurde das Rohprodukt isoliert, in Toluol gelöst und in einer Dean-Stark-Apparatur zur Abtrennung des Wassers über Nacht mit p-Toluolsulfonsäure (0,05 g; 0,25 mmol) unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC (Kromasil C8, 7 μm, 50×250 mm) unter Verwendung von Acetonitril (50–100%) in Ammoniumacetatpuffer (pH 7) als mobile Phase wurden 0,26 g (25% Ausbeute) (2Z)-3-[4-(Benzylxy)-3-tert.-butylphenyl]-2-ethoxyacrylsäureethylester erhalten.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,40 (t, 3H), 1,42 (t, 3H), 1,45 (s, 9H), 4,01 (q, 2H), 4,32 (q, 2H), 5,18 (s, 2H), 6,96 (d, 1H), 7,01 (s, 1H), 7,33–7,51 (m, 5H), 7,66 (dd, 1H), 7,85 (d, 1H).

Beispiel 8 3-[3-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure

[0115] 3-[3-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester (0,036 g; 0,100 mmol) wurde in THF und Wasser (2:1) gelöst und mit 0,1 M Lithiumhydroxid (1 ml) versetzt, wonach die Reaktionsmischung über Nacht gerührt wurde. Dann wurde Wasser zugegeben und das THF abgedampft. Das verbleibende Wasser wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Eindampfen wurden 0,012 g (52% Ausbeute) des Produkts erhalten.

¹H-NMR 400 MHz; CDCl₃): δ 1,19 (t, 3H), 1,55 (s, 9H), 2,90–2,98 (m, 1H), 3,05–3,11 (m, 1H), 3,12–3,17 (m, 5H), 3,42–3,52 (m, 1H), 3,56–3,65 (m, 1H), 4,08 (q, 1H), 4,21 (t, 2H), 6,74 (d, 1H), 6,83 (dd, 1H), 6,92 (s, 1H), 7,24–7,29 (m, 2H), 7,31 (m, 2H), 7,99 (-NH).

Beispiel 9 3-[3-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester

[0116] 3-{3-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxyphenyl}-2-ethoxypropansäureethylester (0,16 g, 0,44 mmol) und 4-{2-[(Methylsulfonyl)oxy]ethyl}phenylmethansulfonat (0,26 g, 0,88 mmol) wurden in 2-Butanon (10 ml) gelöst. Die Mischung wurde mit Polyethylenglykol 400 (0,05 g) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (0,092 g, 0,66 mmol) versetzt. Nach 16 Stunden Rühren unter Rückfluß wurde mittels HPLC geprüft, ob das gesamte Edukt verbraucht worden war. Die Mischung wurde mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC (Kromasil C8, 7 μm, 50×250 mm) unter Verwendung von Acetonitril (60–80%) in Ammoniumacetatpuffer (pH 7) als mobile Phase wurden 0,052 g (21% Ausbeute) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,17 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 2,93–2,97 (m, 2H), 3,08 (t, 2H), 3,12 (s, 3H), 3,32–3,40 (m, 1H), 3,57–3,65 (m, 1H), 3,90–4,00 (m, 3H), 4,12–4,20 (m, 4H), 6,79 (d, 1H), 7,02 (d, 1H), 7,07–7,11 (m, 1H), 7,15–7,33 (m, 9H).

¹³C-NMR (125 MHz; CDCl₃): δ 14,5, 15,4, 28,7, 35,4, 37,6, 39,2, 61,1, 66,4, 69,1, 80,5, 80,6, 111,1, 119,2, 122,5, 123,7, 128,3, 130,5, 130,8, 137,9, 145,4, 148,3, 152,9, 172,8.

Edukt -3-{3-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-4-hydroxyphenyl}-2-ethoxypropansäureethylester

[0117] 3-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-2-ethoxypropansäureethylester (0,25 g, 0,92 mmol) wurde in THF (10

ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. Nach Zugabe von Di-tert.-butyldicarbonat (0,22 g, 1,01 mmol) wurde die Reaktionsmischung auf Raumtemperatur kommen gelassen und dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Wasser wurde das THF abgedampft, wonach die Wasserphase mit Essigsäureethylester extrahiert wurde. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Chromatographie der Rohsubstanz aus Methanol und Methylenechlorid, Gradientenelution von 0–4%, wurden 0,16 g (46% Ausbeute) des Produkts erhalten.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,21 (t, 3H), 1,27 (t, 3H), 1,57 (s, 9H), 2,90–3,00 (m, 2H), 3,34–3,44 (m, 1H), 3,60–3,68 (m, 1H), 4,01 (t, 1H), 4,20 (q, 2H), 6,74 (s, 1H), 6,85–6,95 (dd, 2H), 7,09 (s, 1H), 8,07 (–NH).

3-(3-Amino-4-hydroxyphenyl)-2-ethoxypropansäureethylester

[0118] (2Z)-3-[4-(Benzylxy)-3-nitrophenyl]-2-ethoxyacrylsäureethylester (0,83 g, 1,57 mmol) wurde in Essigsäureethylester (10 ml) bei Normaldruck mit Pd/C (5%) als Katalysator hydriert. Die Mischung wurde über Celite filtriert und im Vakuum eingedampft. Durch Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC (Kromasil C8, 7 μm, 50×250 mm) unter Verwendung von Acetonitril (0–60%) in Ammoniumacetatpuffer (pH 7) als mobile Phase wurden 0,052 g (13% Ausbeute) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,17 (t, 3H), 2,87 (d, 2H), 3,33–3,43 (m, 1H), 3,53–3,66 (m, 1H), 4,00 (t, 1H), 4,10–4,22 (m, 1H), 4,58 (–NH₂), 6,47–6,52 (m, 1H), 6,56–6,68 (m, 2H).

(2Z)-3-[4-(Benzylxy)-3-nitrophenyl]-2-ethoxyacrylsäureethylester

[0119] 4-(Benzylxy)-3-nitrobenzaldehyd (4,12 g; 14,4 mmol) und Ethoxyessigsäureethylester (2,29 g; 17,3 mmol) wurden in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) gelöst und auf –20°C abgekühlt. Nach langsamer Zugabe einer Lösung von Kalium-tert.-butoxid (1,94 g; 17,3 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (10 ml) wurde der Ansatz über Nacht bei –20°C gerührt. Nach Quenching mit Essigsäure (1,3 g; 21,7 mmol) wurde das Rohprodukt isoliert, in Toluol gelöst und in einer Dean-Stark-Apparatur zur Abtrennung des Wassers über Nacht mit p-Toluolsulfinsäure (0,25 g; 1,44 mmol) unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Chromatographie der Rohsubstanz aus Methylenechlorid wurden 0,85 g (11% Ausbeute) (2Z)-3-[4-(Benzylxy)-3-nitrophenyl]-2-ethoxyacrylsäureethylester erhalten.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,25 (t, 3H), 1,30 (t, 3H), 3,56–3,70 (m, 1H), 3,70–3,85 (m, 1H), 4,20–4,32 (m, 2H), 4,93 (s, 1H), 5,39 (s, 2H), 7,18 (d, 1H), 7,35–7,50 (m, 5H), 8,31 (dd, 1H), 8,65 (d, 1H).

Beispiel 10 2-Ethoxy-3-[4-[2-(4-hydroxyphenyl)ethoxy]-3-methylphenyl]propansäure

[0120] 2-Ethoxy-3-[3-methyl-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäureethylester (0,150 g; 0,330 mmol) wurde in THF gelöst. Nach Zugabe von 5 M Natriumhydroxid (10 Äqu.) wurde die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Dann wurde Wasser zugegeben und das THF abgedampft. Das verbleibende Wasser wurde mit verdünnter Salzsäure angesäuert und mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Phase wurde mit Magnesiumsulfat getrocknet. Durch Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC (Kromasil C8, 7 μm, 50×250 mm) unter Verwendung von Acetonitril (20–100%) in Ammoniumacetatpuffer (pH 7) als mobile Phase wurden 0,012 g (8% Ausbeute) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,21 (t, 3H), 2,20 (s, 3H), 2,91–2,98 (m, 1H), 3,02–3,09 (m, 3H), 3,43–3,51 (m, 1H), 3,59–3,67 (m, 1H), 4,08 (q, 1H), 4,13 (t, 2H), 6,73 (d, 1H), 6,81 (d, 2H), 7,00–7,05 (m, 2H), 7,16–7,20 (d, 2H).

Beispiel 11 2-Ethoxy-3-[3-methyl-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäureethylester

[0121] 2-Ethoxy-3-(4-hydroxy-3-methylphenyl)propansäureethylester (0,27 g, 1,05 mmol) und 4-{2-[(Methylsulfonyl)oxy]ethyl}phenylmethansulfonat (0,62 g, 2,11 mmol) wurden in 2-Butanon (10 ml) gelöst. Die Mischung wurde mit Polyethylenglykol 400 (0,20 g) und wasserfreiem Kaliumcarbonat (0,22 g, 1,58 mmol) versetzt. Nach 16 Stunden Rühren unter Rückfluß wurde mittels HPLC geprüft, ob das gesamte Edukt verbraucht worden war. Die Mischung wurde mit Wasser gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC (Kromasil C8, 7 μm, 50×250 mm) unter Verwendung von Acetonitril (60–80%) in Ammoniumacetatpuffer (pH 7) als mobile Phase wurden 0,28 g (54% Ausbeute) des gewünschten Produkts erhalten.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,18 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 2,16 (s, 3H), 2,92 (d, 2H), 3,08–3,14 (m, 5H), 3,32–3,42 (m, 1H), 3,55–3,65 (m, 1H), 3,98 (t, 3H), 4,10–4,21 (m, 4H), 6,68–6,73 (m, 1H), 6,98–7,03 (m, 2H), 7,19–7,26 (m, 2H), 7,32–7,38 (m, 2H).

¹³C-NMR (100 MHz; CDCl₃): δ 14, 5, 15, 4, 16, 5, 35, 6, 37, 5, 38, 8, 61, 0, 66, 4, 68, 5, 80, 7, 111, 0, 122, 1, 126, 7,

127,8, 129,3, 130,9, 132,1, 138,6, 148,2, 155,8, 172,9.

Edukt - 2-Ethoxy-3-(4-hydroxy-3-methylphenyl)propansäureethylester

[0122] (2Z)-3-[4-(Benzylxy)-3-methylphenyl]-2-ethoxyacrylsäureethylester (0,83 g, 2,40 mmol) wurde in Methanol (25 ml) bei Normaldruck mit Pd/C (5%) als Katalysator hydriert. Die Mischung wurde über Celite filtriert und im Vakuum eingedampft, was 0,54 g (88% Ausbeute) des gewünschten Produkts ergab.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,19 (t, 3H), 1,25 (t, 3H), 2,24 (s, 3H), 2,93 (d, 2H), 3,33–3,42 (m, 1H), 3,57–3,67 (m, 1H), 3,98 (t, 1H), 4,18 (q, 2H), 6,69 (d, 1H), 6,96 (dd, 1H), 7,01 (s, 1H).

(2Z)-3-[4-(Benzylxy)-3-methylphenyl]-2-ethoxyacrylsäureethylester

[0123] 4-(Benzylxy)-3-methylbenzaldehyd (2,36 g; 10,2 mmol) und Ethoxyessigsäureethylester (1,62 g; 12,3 mmol) wurden in trockenem THF (10 ml) gelöst und auf -20°C abgekühlt. Nach langsamer Zugabe einer Lösung von Kalium-tert.-butoxid (1,38 g; 12,3 mmol) in trockenem Tetrahydrofuran (1 ml) wurde der Ansatz über Nacht bei -20°C gerührt. Nach Quenching mit Essigsäure (0,80 g; 13,3 mmol) wurde das Rohprodukt isoliert, in Toluol gelöst und in einer Dean-Stark-Apparatur zur Abtrennung des Wassers über Nacht mit p-Toluolsulfinsäure (0,18 g; 1,0 mmol) unter Rückfluß erhitzt. Die Lösung wurde abgekühlt, mit Natriumhydrogencarbonat gewaschen, mit Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Durch Reinigung des Rohprodukts mittels präparativer HPLC (Kromasil C8, 10 µm, 50×500 mm) unter Verwendung von Acetonitril (50–100%) in Ammoniumacetatpuffer (pH 7) als mobile Phase wurden 0,86 g (25% Ausbeute) (2Z)-3-[4-(Benzylxy)-3-methylphenyl]-2-ethoxyacrylsäureethylester erhalten.

¹H-NMR (500 MHz; CDCl₃): δ 1,41 (t, 3H), 1,43 (t, 3H), 2,34 (s, 3H), 4,03 (q, 2H), 4,34 (q, 2H), 5,17 (s, 2H), 6,92 (d, 1H), 7,00 (s, 1H), 7,36–7,52 (m, 5H), 7,66–7,71 (m, 2H).

Beispiel 12 3-[3-Benzyl-4-(2-{4-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure

[0124] 3-[3-Benzyl-4-(2-{4-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester (0,3 g, 0,5 mmol) und Lithiumhydroxid (0,015 g, 0,6 mmol) wurden zu einer Mischung aus THF (10 ml), Ethanol (2 ml) und Wasser (2 ml) gegeben. Nach 5 h Rühren bei Raumtemperatur wurde die Mischung mit gesättigtem Kaliumhydrogensulfat auf pH 3 angesäuert. Dann wurde Wasser zugegeben und die Mischung mit Essigsäureethylester extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Isooctan/Essigsäureethylester/Methanol 10:10:1 an Kieselgel gereinigt. Dies ergab 70 mg (0,1 mmol) des Titelprodukts.

¹H-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 1,12 (t, 3H), 1,53 (s, 9H), 2,9 (m, 1H), 3,02 (m, 3H), 3,35 (m, 1H), 3,57 (m, 1H), 3,92 (m, 1H), 4,0 (m, 2H), 4,11 (t, 2H), 6,58 (bs, 2H), 6,74 (d, 1H), 7,0 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,13–7,31 (m, 9H).

¹³C-NMR (400 MHz; CDCl₃): δ 15,2, 28,6, 35,5, 36,2, 38,1, 67,0, 69,1, 80,1, 125,9, 128,4, 128,8, 129,1, 129,7, 129,9, 131,8, 133,5, 136,9, 141,3, 175,5.

Beispiel 13 3-[3-Benzyl-4-(2-{4-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester

[0125] 3-(3-Benzyl-4-hydroxyphenyl)-2-ethoxypropansäureethylester (2 g, 6 mmol) und 2-(4-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]phenyl)ethyl-4-methylbenzolsulfonat (3,6 g, 9 mmol) wurden in 2-Butanon (30 ml) gelöst. Nach Zugabe von PEG-400 (0,8 g) und Kaliumcarbonat (2,6 g, 19 mmol) wurde die Mischung 8 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Dann wurde Wasser zugegeben und die organische Schicht abgetrennt und eingedampft. Der Rückstand wurde unter Verwendung von Isooctan/Essigsäureethylester 2:1 an Kieselgel gereinigt. Dies ergab 0,38 g (0,7 mmol) des Titelprodukts.

¹H-NMR (600 MHz; CDCl₃): δ 1,12 (t, 3H), 1,18 (t, 3H), 1,5 (s, 9H), 2,88 (m, 2H), 2,98 (m, 1H), 3,31 (m, 1H), 3,55 (m, 1H), 3,9 (m, 3H), 4,09 (m, 3H), 4,26 (m, 1H), 6,45 (bs, 1H), 6,73 (d, 1H), 6,96 (s, 1H), 7,04 (d, 1H), 7,14–7,32 (m, 9H).

¹³C-NMR (600 MHz; CDCl₃): δ 14,4, 15,3, 25,7, 28,6, 30,3, 34,6, 35,5, 36,2, 38,7, 61,0, 66,4, 69,1, 80,6, 111,4, 118,9, 125,9, 127,4, 128,4, 129,1, 129,3, 129,6, 129,7, 131,8, 133,4, 136,9, 141,4, 155,5, 172,8.

Beispiel 14 2-Ethoxy-3-[4-methoxy-3-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäure

[0126] 2-Ethoxy-3-[4-methoxy-3-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäureethylester (0,483 g, 1,04 mmol) wurde in einem Rundkolben in THF (5,0 ml) gelöst. Dann wurde eine Lösung von LiOH (0,027 g, 1,14 mmol) in H₂O (2,0 ml) bei 0°C zugetropft. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktionsmischung angesäuert (2 M HCl, 3 ml), wonach die Schichten getrennt wurden und die Wasser-

schicht mit EtOAc (3×30 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verminderterem Druck auf konzentriert, was ein farbloses Öl (0,286 g) ergab. Das Öl wurde in EtOAc gelöst, mit NaHCO_3 (aq, ges.) (30 ml) versetzt, wonach die Schichten getrennt wurden und die Wasserschicht angesäuert (2 M HCl, 20 ml) und mit EtOAc (3×30 ml) extrahiert wurde. Zur Überführung des Produkts in die organische Phase wurde CH_2Cl_2 zugegeben und die Wasserschicht unter verminderterem Druck aufkonzentriert, mit CH_3OH (20 ml) versetzt, aufkonzentriert, mit CH_2Cl_2 (20 ml) versetzt und mit H_2O (10 ml) und CH_2Cl_2 (20 ml) versetzt. Nach Trennung der Schichten wurde die organische Schicht unter verminderterem Druck aufkonzentriert, was ein blaßgraubräunliches Öl (0,217 g) ergab. Das NMR zeigte sowohl Produkt als auch Dimesylat-Verunreinigung. Das Öl wurde in etwas EtOAc (5 ml) gelöst. Nach Zugabe von NaHCO_3 (10 ml) wurden die Schichten getrennt, wonach die Wasserphase angesäuert (2 M HCl, 15 ml) und mit EtOAc (3×20 ml) extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verminderterem Druck aufkonzentriert, was Produkt in Form eines blaßgelben Öls (0,046 g, 10%) ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3): 1,18 (t, 3H), 2,93 (dd, 1H), 3,06 (dd, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,16 (t, 2H), 3,45 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,05 (m, 1H), 4,21 (t, 2H), 6,78–6,83 (m, 3H), 7,21–7,29 (m, 3H), 7,34–7,39 (m, 2H).

Edukt - 2-Ethoxy-3-[4-methoxy-3-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäureethylester

[0127] Eine Lösung von 4-{2-[(Methylsulfonyl)oxy]ethyl}phenylmethansulfonat (0,625 g, 2,12 mmol) in CH_3CN (2 ml) wurde bei 60°C unter Ar mit K_2CO_3 (0,352 g, 2,55 mmol) versetzt. Dann wurde eine Lösung von 2-Ethoxy-3-(3-hydroxy-4-methoxyphenyl)propansäureethylester (0,570 g, 2,12 mmol) in CH_3CN (0,5 ml) zugeropft. Die Reaktionsmischung wurde unter Ar 26 Stunden bei 60°C gerührt. Die orangefarbene Aufschämmung wurde filtriert und unter verminderterem Druck aufkonzentriert, was ein rotes rohes Öl (0,896 g) ergab. Nach drei Tagen Aufbewahrung in der Kühltruhe wurde das Öl in einer sehr kleinen Menge CH_2Cl_2 gelöst und mittels Flashchromatographie (Heptan/EtOAc, 1:0–1:1) gereinigt. Es wurden 0,517 g unreines Produkt erhalten, in dem etwas 4-{2-[(Methylsulfonyl)oxy]ethyl}phenylmethansulfonat verblieben war.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 1,16 (t, 3H), 1,24 (t, 3H), 2,93 (m, 2H), 3,14 (s, 3H), 3,16 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,61 (m, 1H), 3,84 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,14–4,23 (m, 4H), 6,81 (m, 3H), 7,24 (d, 2H), 7,37 (d, 2H).

Beispiel 15 2-Ethoxy-3-[3-methoxy-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäure

[0128] Die Rohsubstanz aus der Synthese von 2-Ethoxy-3-[3-methoxy-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäureethylester (0,365 g, 0,78 mmol) wurde in THF (3,5 ml) gelöst und bei 0°C tropfenweise mit einer Lösung von LiOH (0,021 g, 0,86 mmol) in H_2O (1,5 ml) versetzt. Nach 24 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde NaHCO_3 (Aq, ges.) (5 ml) zugegeben. Nach Trennung der beiden Phasen wurde die Wasserschicht mit EtOAc (3×30 ml) gewaschen, angesäuert (2 M HCl, 5 ml) und mit EtOAc (3×30 ml) extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter verminderterem Druck aufkonzentriert, was ein farbloses Öl (0,306, 89%) ergab.

$^1\text{H-NMR}$ (500 MHz; CDCl_3): 1,19 (t, 3H), 2,96 (dd, 1H), 3,07 (dd, 1H), 3,14 (s, 3H), 3,15 (t, 2H), 3,43 (m, 1H), 3,64 (m, 1H), 3,85 (s, 3H), 4,06 (m, 1H), 4,20 (m, 1H), 6,78 (m, 2H), 6,83 (m, 1H), 7,23 (d, 2H), 7,36 (d, 2H).

Edukt - 2-Ethoxy-3-[3-methoxy-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäureethylester

[0129] Eine Lösung von 4-{2-[(Methylsulfonyl)oxy]ethyl}phenylmethansulfonat (0,625 g, 2,12 mmol) in CH_3CN (2 ml) wurde bei 60°C unter Ar mit K_2CO_3 (0,352 g, 2,55 mmol) versetzt. Dann wurde eine Lösung von 2-Ethoxy-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propansäureethylester (0,570 g, 2,12 mmol) in CH_3CN (0,5 mL) zugeropft. Die Reaktionsmischung wurde unter Ar 26 Stunden bei 60°C gerührt. Die blaßgelbe Aufschämmung wurde filtriert und unter verminderterem Druck aufkonzentriert, was ein rotes rohes Öl (1,008 g) ergab. Nach drei Tagen Aufbewahrung in der Kühltruhe wurde das Öl in einer sehr kleinen Menge CH_2Cl_2 gelöst und mittels Flashchromatographie (Heptan/EtOAc, 1:0–1:1) gereinigt. Es wurde ein farbloses Öl (0,363 g) isoliert, in dem etwas 4-{2-[(Methylsulfonyl)oxy]ethyl}phenylmethansulfonat verblieben war.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz; CDCl_3): 1,16 (t, 3H), 1,23 (t, 3H), 2,94 (m, 2H), 3,11 (s, 3H), 3,12 (m, 2H), 3,35 (m, 1H), 3,60 (m, 1H), 3,83 (s, 3H), 3,97 (m, 1H), 4,14–4,20 (m, 4H), 6,76 (m, 2H), 6,82 (m, 1H), 7,91 (d, 2H), 7,34 (d, 2H).

Patentansprüche

1. Verbindung, ausgewählt unter:

3-[4-Benzyl-3-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure;
3-[4-Benzyl-3-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester;
3-[4-Benzyl-3-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureisopropylester;

3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure;
(2S)-3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure;
(2R)-3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure;
3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester;
(2S)-3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester;
(2R)-3-[3-Benzyl-4-({4-[(methylsulfonyl)oxy]phenethyl}oxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester;
3-[3-tert.-Butyl-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure;
3-[3-tert.-Butyl-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester;
3-[3-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure;
3-[3-[(tert.-Butoxycarbonyl)amino]-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester;
2-Ethoxy-3-{4-[2-(4-hydroxyphenyl)ethoxy]-3-methylphenyl}propansäure;
2-Ethoxy-3-[3-methyl-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäureethylester;
3-[3-Benzyl-4-(2-{4-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäure;
3-[3-Benzyl-4-(2-{4-[(tert.-butoxycarbonyl)amino]phenyl}ethoxy)phenyl]-2-ethoxypropansäureethylester;
2-Ethoxy-3-[4-methoxy-3-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäure oder
2-Ethoxy-3-[3-methoxy-4-(2-{4-[(methylsulfonyl)oxy]phenyl}ethoxy)phenyl]propansäure;
und Stereoisomere und optische Isomere und Racemate davon sowie pharmazeutisch unbedenkliche Salze,
Solvate und Prodrugformen davon.

2. Verbindung nach Anspruch 1 zur Verwendung als Arzneimittel.

3. Pharmazeutische Formulierung, enthaltend eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch unbedenklichen Hilfsstoff, ein pharmazeutisch unbedenkliches Verdünnungsmittel oder einen pharmazeutisch unbedenklichen Träger.

4. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 bei der Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung oder Prophylaxe von Zuständen, die mit der reduzierten Insulinempfindlichkeit eines Patienten assoziiert sind.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen