

PATENTSCHRIFT 139 714

Ausschließungspatent

Erteilt gemäß § 5 Absatz 1 des Änderungsgesetzes zum Patentgesetz

In der vom Anmelder eingereichten Fassung veröffentlicht

Int. Cl.³

- | | | | | | |
|------|---------------------|------|----------|-------|---------------|
| (11) | 139 714 | (44) | 16.01.80 | 3(51) | C 07 D 277/14 |
| (21) | AP C 07 D / 208 693 | (22) | 26.10.78 | | |
| (31) | 846 065 | (32) | 27.10.77 | (33) | US |

(71) siehe (73)

(72) Cragoe, Edward J.; Lee, Ta-Jyh; Bicking, John B.; Bock, Mark G.; Hazen, George G.; Volante, Ralph P., US

(73) Merck & Co., Inc., Rahway, US

(74) Internationales Patentbüro Berlin, 1020 Berlin, Wallstraße 23/24

(54) Verfahren zur Herstellung von
Interphenylen-9-thia-11-oxo-12-azaprostansäuren

(57) Die Erfindung betrifft Herstellungsverfahren der neuen Titelverbindungen, die in der Medizin als Heilmittel eingesetzt werden können, was zugleich Ziel der Erfindung ist. Die Verbindungen mit der Struktur, worin Y $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $(\text{CH}_2)_{m1}$ ist, wobei $m1$ gleich 1, 3 oder 4 ist, weisen Inaktivität beim Ovarium-Prostaglandintest an Mäusen auf, aber starke vasodilatorische Eigenschaften mit verzögerter biologischer Wirkung, jedoch verminderten Nebenwirkungen.
- Formel -

Berlin, den 12.4.1979

54 452/12

AP 007D/208 693

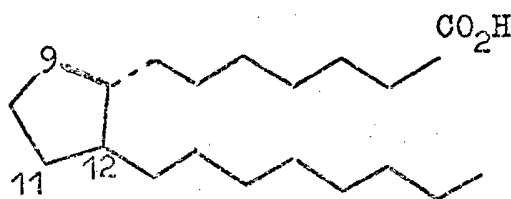
Verfahren zur Herstellung neuer Interphenylen-9-thia-11-oxo-12-azaprostansäuren

Anwendungsgebiet der Erfindung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur Herstellung der neuen Titelverbindungen, die wegen ihrer pharmakologischen Wirksamkeit in spezifischen Bereichen als Heilmittel eingesetzt werden können.

Charakteristik der bekannten technischen Lösungen

Die Verbindungen der allgemeinen Formel I werden als Interphenylen-9-thia-11-oxo-12-azaprostansäuren und Derivate bezeichnet, und zwar im Hinblick auf die Strukturverwandtschaft dieser Verbindungen mit Prostansäure (prostanoic acid), welche das Kohlenstoffskelett der natürlich vorkommenden Prostaglandine aufweist, wie die nachstehende Formel zeigt:



Prostansäure

12.4.1979

AP C07D/208 693

208 693

Die Prostaglandine stellen eine Klasse von hochfunktionalisierten C_{20} -Fettsäuren dar. Es wurde nachgewiesen, daß sie verbreitet in geringen Konzentrationen im Gewebe von Säugetieren auftreten, wo sie sowohl rasch anabolisiert als auch katabolisiert werden. Ferner hat es sich gezeigt, daß die Prostaglandine ein breites Spektrum pharmakologischer Aktivitäten aufweisen und z.B. eine ausgeprägte Rolle

- a) bei funktioneller Hyperämie,
- b) bei entzündlichen Reaktionen,
- c) im Zentralnervensystem,
- d) beim Transport von Wasser und Elektrolyten und
- e) bei der Regelung von cyclischer AMP

spielen. Weitere Einzelheiten hinsichtlich der Prostaglandine finden sich in neueren Aufsätzen, die ihre Chemie [J.E. Pike, FORTSCHR.CHEM.ORG.NATURST., 28 (1970), 313 und G.F. Bundy, A.REP.IN MED.CHEM., 7 (1972), 157,] Biochemie [J.W. Hinman, A.REV.BIOCHEM., 41 (1972), 161,] Pharmakologie [J.R. Weeks, A.REV.PHARM., 12 (1972), 317,] physiologische Bedeutung [E.W. Horton, PHYSIOL.REV. 49 (1969), 122] und allgemeine klinische Anwendung [J.E. Hinman, POSTGRAD MED. J. 46 (1970), 562] betreffen.

Ziel der Erfindung

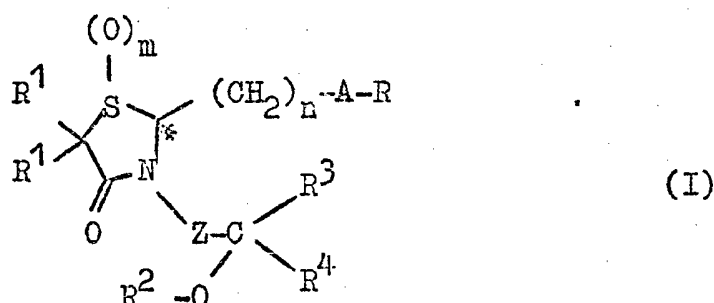
Es ist Ziel der Erfindung, neue Pharmaka mit guter biologischer Aktivität bereitzustellen, die auch in spezifischen Bereichen einzusetzen sind.

208 693

Darlegung des Wesens der Erfindung

Der Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, Verfahren zur Herstellung neuer Interphenylen-9-thia-11-oxo-12-azaprostan-säuren zu entwickeln.

Erfindungsgemäß hergestellt werden Interphenylen-9-thia-11-oxo-12-azaprostansäuren, deren Salze und Derivate mit der allgemeinen Formel I



in der R eine Carboxylgruppe oder eine Carboxysalzgruppe (Carbonsäuresalzgruppe) sein kann, welche ein pharmakologisch verträgliches Kation, z.B. ein von einem Alkali- oder Erdalkalimetall abgeleitetes Metallkation oder ein von Ammoniak oder einem Amin, z.B. einem primären oder sekundären Amin oder quaternären Ammoniumhydroxid, abgeleitetes Kation beinhaltet. Von den Metallkationen werden jene der Alkalimetalle (z.B. von Natrium, Kalium oder Lithium), der Erdalkalimetalle (z.B. von Calcium oder Magnesium) und sonstigen Metalle (d.h. von Aluminium, Eisen oder Zink) besonders bevorzugt.

Spezielle Beispiele für primäre, sekundäre oder tertiäre Amine oder quaternäre Ammoniumhydroxide, von denen sich die genannten pharmakologisch verträglichen Kationen ableiten können, sind Methyamin, Dimethyamin, 1-Methylpiperazin, Trimethyamin, Äthylamin, N-Methylhexylamin, Benzylamin, ω -Phenäthylamin, Äthylendiamin, Piperidin, Morphin, Pyrroli-

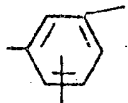
din, 1,4-Dimethylpiperazin, Äthanolamin, Diäthanolamin, Triäthanolamin, Tris-(hydroxymethyl)-aminomethan, N-Methylglucamin, N-Methylglucosamin, Ephedrin, Procain, Tetramethylammoniumhydroxid, Tetraäthylammoniumhydroxid und Benzyltrimethylammoniumhydroxid.

R kann auch ein Alkoxy-carbonylrest sein, z.B. ein Carboxy-esterrest der allgemeinen Formel $-\text{COOR}^5$, wobei R^5 ein Alkylrest mit 1 bis 10 Kohlenstoffatomen ist.

Ausserdem kann R ein Rest der allgemeinen Formel $-\overset{\text{O}}{\underset{\text{||}}{\text{C}}}-\text{NH}-\text{R}^6$ sein, wobei R^6 eine Aminogruppe oder Methylsulfonylgruppe (CH_3SO_2) ist.

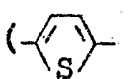
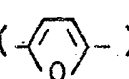
A ist ein unsubstituierter oder substituierter zweiwertiger monocyclischer aromatischer oder 5-gliedriger schwefel- oder sauerstoffhaltiger heterocyclischer Ring, vorzugsweise eine p-Phenylen- oder m-Phenylengruppe, oder eine substituierte Phenylengruppe, in welcher eines oder zwei der Phenylenwasserstoffatom(e) durch eine Methylgruppe oder ein Halogenatom (vorzugsweise ein Chloratom) ersetzt ist, oder eine 2,5-Thienylen- oder 2,5-Furylengruppe. Beispiele für derartige Reste bzw. Substituenten sind p-Phenylengruppen ()

X_r

oder m-Phenylengruppen () , in denen X entweder ein

X_r

Wasserstoffatom oder ein Chloratom oder eine Methylgruppe darstellt und r 0, 1 oder 2 ist, sowie die 2,5-Thienylengruppe

() und die 2,5-Furylengruppe () .

n hat den Wert 3 oder 4.

m hat den Wert 0, 1 oder 2.

R^1 ist ein Wasserstoffatom, ein Wasserstoffisotop (insbesondere ein Deuteriumatom) oder eine Methylgruppe.

Z ist ein Alkylenrest oder ungesättigter Alkylenrest mit 2 oder 3 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise eine Äthylengruppe ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), Trimethylengruppe ($-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$), cis-Propenylengruppe

($\begin{array}{c} \text{CH}_2 \\ \diagup \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \\ \text{H} \end{array}$), trans-Propenylengruppe ($\begin{array}{c} \text{CH}_2 \quad \text{H} \\ \diagup \quad \diagdown \\ \text{C}=\text{C} \\ \diagdown \quad \diagup \\ \text{H} \end{array}$)

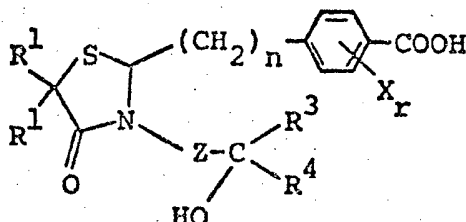
oder Propinylengruppe ($-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{C}-$).

R^2 ist ein Wasserstoffatom oder ein Nieder-alkanoylrest, insbesondere eine Acetylgruppe.

R^3 ist ein Wasserstoffatom oder ein geradkettiger Nieder-alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen.

R^4 ist ein niederer geradkettiger oder verzweigter Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen (insbesondere eine Propyl-, Butyl-, Amyl-, Isoamyl-, Heptyl- oder 1,1-Dimethylpentylgruppe), ein ungesättigter Nieder-alkylrest, insbesondere mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen, wie eine 4-Pentenylgruppe, ein substituierter Nieder-alkylrest, wie ein Polyfluoralkylrest, z.B. die 5,5,5-Trifluorpentylgruppe, oder ein Nieder-alkoxymethylenrest (Nieder-alkoxymethylrest), wie $-\text{CH}_2-\text{O}-R^7$, worin R^7 vorzugsweise ein linearer oder verzweigter Nieder-alkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen ist; oder R^3 und R^4 bilden zusammen mit dem Kohlenstoffatom, welches R^3 und R^4 verbindet, einen cyclischen Substituenten, beispielsweise einen alicyclischen Ring (mit oder ohne Brückenatom(en)) mit 5 bis 9 Kohlenstoffatomen, wie eine Cyclopentyl-, Cyclohexyl-, Cyclooctyl- oder Bicyclo[3.3.1]nonylgruppe, oder einen Schwefel oder Sauerstoff enthaltenden heterocyclischen Ring mit 5 bis 7 Ringkohlenstoffatomen, wie eine Tetrahydropyranyl- oder Tetrahydrothiopyranylgruppe.

Eine bevorzugte Untergruppe der Verbindungen gemäss der Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel



in der X ein Chloratom oder eine Methylgruppe, r 0, 1 oder 2, n 3 oder 4, R^1 ein Wasserstoff- oder Deuteriumatom oder eine Methylgruppe, Z eine Äthylen-, Trimethylen-, cis- oder trans-Propenyl- oder Propinylengruppe, R^3 ein Wasserstoffatom oder einen Nieder-alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen und R^4 eine 4-Pentenyl- oder 5,5,5-Trifluorpentylgruppe oder einen niederen, gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen bedeuten. Spezielle Beispiele für Verbindungen dieser Gruppe sind:

4-{3-[3-(3-Hydroxyoctyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure;

4-{3-[3-(3-Hydroxydecyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure;

4-{3-[3-(3-Hydroxy-4,4-dimethyloctyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure;

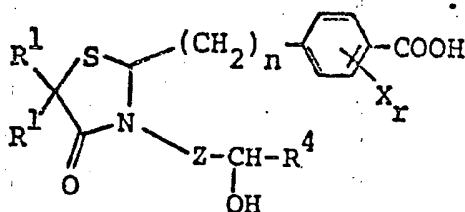
4-{3-[3-(3-Hydroxy-7-octenyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure;

4-{3-[3-(3-Hydroxy-8,8,8-trifluorooctyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure; und

4-{3-[3-(3-Hydroxy-3-methyloctyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure.

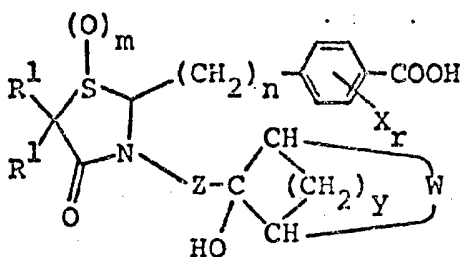
Eine weitere bevorzugte Untergruppe der Verbindungen gemäss

der Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel



in der X ein Chloratom oder eine Methylgruppe, r 0, 1 oder 2, n 3 oder 4, R^1 ein Wasserstoff- oder Deuteriumatom oder eine Methylgruppe, Z eine Äthylen-, Trimethylen-, cis- oder trans-Propenyl- oder Propinylengruppe und R^4 $-\text{CH}_2\text{OR}^7$, worin R^7 ein niederer gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen ist, bedeuten. Ein spezielles Beispiel für diese Verbindungen ist 4-{3-[3-(3-Hydroxy-4-propoxybutyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure.

Eine weitere bevorzugte Untergruppe der Verbindungen gemäß der Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel



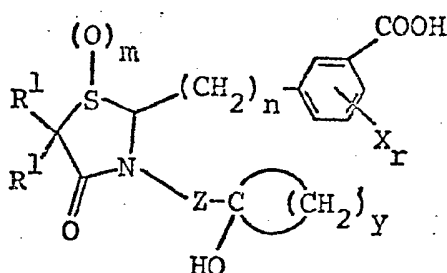
in der X ein Chloratom oder eine Methylgruppe, r 0, 1 oder 2, n 3 oder 4, m 0, 1 oder 2, R^1 ein Wasserstoff- oder Deuteriumatom oder eine Methylgruppe, Z eine Äthylen-, Trimethylen-, Propenyl- oder Propinylengruppe, y 0, 2 oder 3 und W eine Polymethylengruppe mit 2 bis 6 Kohlenstoffatomen sind. Spezielle Beispiele für diese Verbindungen sind:

- 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure,
- 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclopentyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure,
- 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycycloheptyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure,
- 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxy-4,4-dimethylcyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure,
- 4-{3-[3-[2-(9-Hydroxy-9-bicyclo[3.3.1]nonyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure,
- 4-{4-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-butyl}-benzoesäure,
- 4-{3-[3-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-propyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure,
- 4-{3-[3-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-(Z)-2-propenyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure,
- 4-{3-[3-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-(E)-2-propenyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure,
- 4-{3-[3-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-propinyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure,
- 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-3-chlorbenzoesäure,
- 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-2-chlorbenzoesäure,
- 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-3-methylbenzoesäure,
- 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-1,4-dioxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure,
- 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-1,1,4-trioxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure,

4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure und

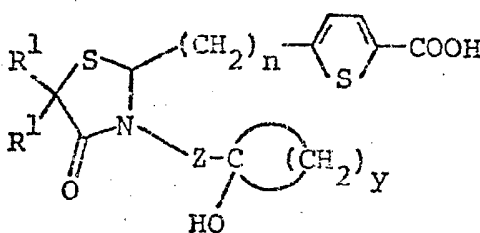
4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-5,5-dideuterio-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure.

Noch eine bevorzugte Untergruppe von Verbindungen gemäss der Erfindung sind die Verbindungen der allgemeinen Formel

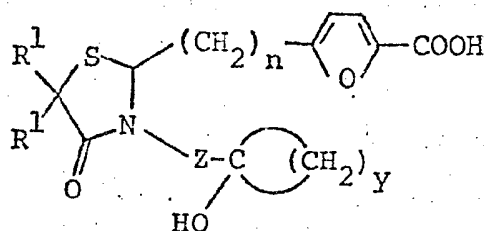


in der X ein Chloratom oder eine Methylgruppe, r 0, 1 oder 2, n 3 oder 4, m 0, 1 oder 2, R¹ ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, Z eine Äthylen-, Trimethylen-, Propenyl- oder Propinylengruppe und y 4 bis 8 sind. Ein spezielles Beispiel für die Verbindungen dieser Untergruppe ist 3-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure.

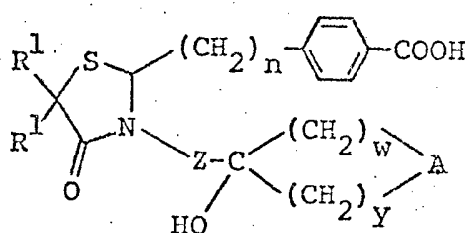
Noch andere bevorzugte Untergruppen der Verbindungen gemäss der Erfindung sind folgende: die Verbindungen der allgemeinen Formel



in der n 3 oder 4, R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, Z eine Äthylen-, Trimethylen-, Propenyl- oder Propinylengruppe und y 4 bis 8 sind. Ein Beispiel für diese Verbindungen ist 5-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-thiophen-2-carbonsäure; ferner die Verbindungen der allgemeinen Formel



in der n 3 oder 4, R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, Z eine Äthylen-, Trimethylen-, Propenyl- oder Propinylengruppe und y 4 bis 8 sind. Ein Beispiel für diese Verbindungen ist 5-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-furan-2-carbonsäure; weiterhin die Verbindungen der allgemeinen Formel



in der n 3 oder 4, R^1 ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe, Z eine Äthylen-, Trimethylen-, Propenyl- oder Propinylengruppe, w und y jeweils 1 bis 5, wobei die Summe von w und y 4 bis 6 ist, und A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom sind.

12.4.1979

AP C07D/208 693

Weitere unter die Erfindung fallende Derivate sind 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat, 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure-hydrazid, N-Methylsulfonyl-4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzamid und 4-{3-[3-[2-(1-Acetoxy-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure.

Das mit einem (*) gekennzeichnete Kohlenstoffatom im Thiazolidinonring ist bei sämtlichen Verbindungen der Erfindung asymmetrisch. Bei Verbindungen, bei welchen R³ und R⁴ ungleich sind, ist das diese Reste tragende Kohlenstoffatom asymmetrisch. Somit werden die Verbindungen der Erfindung als Racemate erhalten, wenn nur das erstere Kohlenstoffatom asymmetrisch ist, während sie als Gemische von Diastereomeren anfallen, wenn beide Kohlenstoffatome asymmetrisch sind. Die Erfindung umfaßt die getrennten Stereoisomeren, welche die Bestandteile dieser isomeren Gemische darstellen. Die getrennten Stereoisomeren weisen eine ähnliche biologische Aktivität wie die Racemate und diastereomeren Gemische auf; diese biologische Aktivität ist von Verbindung zu Verbindung verschieden.

Durch die vorliegende Erfindung wird eine neue Gruppe von Azaprostansäuren mit der allgemeinen Formel I geschaffen. Überraschenderweise zeigen die Verbindungen der Erfindung einen spezifischen Bereich biologischer Aktivitäten und besitzen nicht das breite Spektrum biologischer Aktivität der natürlich vorkommenden Prostaglandine und ihrer Analogen. Die Verbindungen der Erfindung verhalten sich beispielsweise bei dem an Mäusen durchgeführten Ovarium-Prostaglandintest völlig inaktiv; bei diesem Test werden die üblicherweise durch Prostaglandine und verwandte Verbindungen hervorgeru-

fenen Erhöhungen des Zellgehalts an cyclischem Adenosinmonophosphat gemessen.

Die Verbindungen der Erfindung stellen ferner sehr starke, oral wirksame renale Vasodilatoren mit verzögerter biologischer Wirkung, jedoch verminderten Nebenwirkungen dar und eignen sich daher zur Behandlung von Patienten mit Nierenschäden. Zu den auf diese Therapie ansprechenden Patienten gehören solche mit Hypertonie, Nierenversagen, Stauungsinsuffizienz des Herzens (kongestivem Herzversagen), Glomerulonephritis, Urämie und chronischer Niereninsuffizienz. Die Verbindungen der Erfindung verbessern die Nierenfunktion aufgrund ihrer nierengefäßerweiternden Wirkung sowohl bei alleiniger Verabreichung als auch bei Verabfolgung in Kombination mit anderen Nierenheilmitteln. Ein Beispiel für eine Verbindung mit hoher nierengefäßerweiternder Wirkung ist 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure.

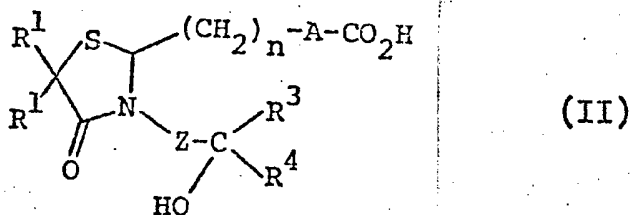
Die Verbindungen der Erfindung sind ferner oral wirksame Antihypertonika und eignen sich als solche für die Blutdrucksenkung bei an Hochdruck leidenden Patienten. Die antihypertonische Wirkung der Verbindungen der Erfindung ist im Vergleich zu jener von Verbindungen mit ähnlicher Struktur überraschend stark.

Die Verbindungen der Erfindung besitzen zusätzliche Eigenschaften, welche ihre Brauchbarkeit für die Therapie von Nierenerkrankungen noch erhöhen. Zu diesen Eigenschaften gehören eine antiasthmatische (bronchorelaxierende) kardiotonische und immunregulative Wirkung.

Ein weiteres Einsatzgebiet für die Verbindungen der Erfindung ist die Verhinderung der Abstossung von Organtransplantaten.

Methoden zur Synthese der Verbindungen der Erfindung

Eine bevorzugte Gruppe der Verbindungen der Erfindung sind die Carbonsäuren der allgemeinen Formel II



in der A, N, R¹, Z, R³ und R⁴ jeweils die vorgenannte Bedeutung haben. Diese Säuren können nach einer beliebigen der drei nachstehend näher erläuterten Methoden hergestellt werden.

METHODE 1

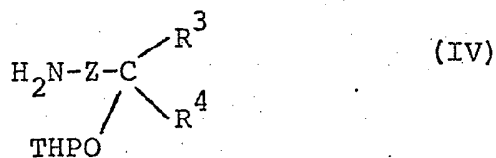
Stufe 1: $\text{OHC}-(\text{CH}_2)_n-\text{A}-\text{CO}_2\text{R}^8$ (III)

(R^8 = geradkettiger Nieder-alkylrest)

0 bis 5°C

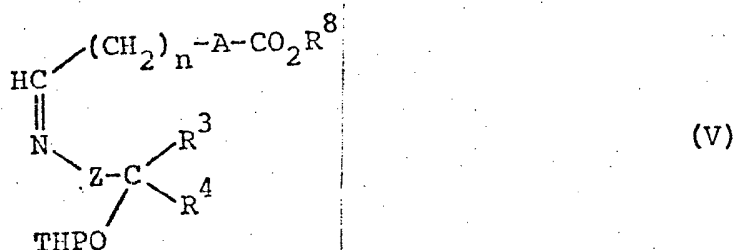
Na_2SO_4

0,5 bis 4 Std.

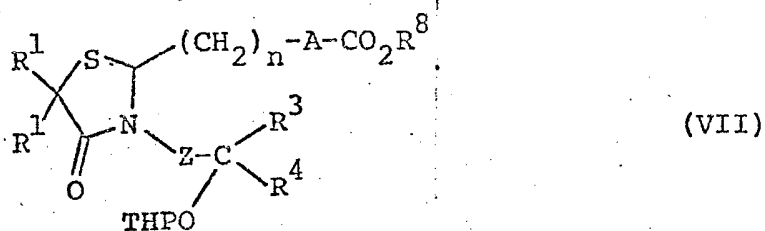


(R^3 , R^4 und Z wie vorstehend definiert;
THP = Tetrahydropyranylgruppe)

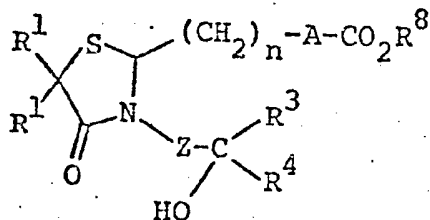
Feststoff entfernt;
(V im Filtrat)



Benzol/Toluol-Rück-
fluss zur Wasserab-
trennung



HCl in Methanol oder
Äthanol, 1 bis 24 Std.
bei Raumtemperatur



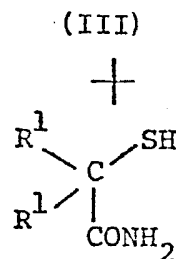
(VIII)

verdünnte NaOH, LiOH
oder KOH in Methanol

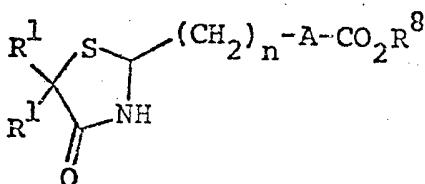
(II)

METHODE 2:

Benzol/Toluol
Säurespur, Rückfluss
zur azeotropen Wasser-
abdestillation

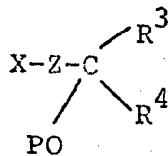


(XI)



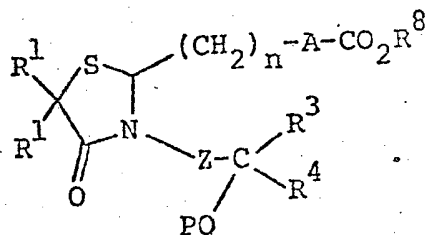
(XII)

NaH in DMF (Dimethyl-
formamid), DMF/Benzol
oder DMF/Toluol,
35 bis 37°C



(XIII)

(R^3 und R^4 wie vorstehend definiert)



(XIV)

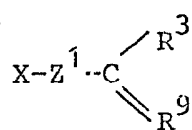
Säurehydrolyse von THP

Die Thiazolidinonester XIV (P = Acetyl) oder VIII werden der alkalischen Hydrolyse unterworfen, wie die letzte Stufe der Methode 1 zeigt. Dadurch erhält man die Thiazolidinon-carbonsäure der Formel II.

METHODE 3: Herstellung von (II) mit tert.-OH

R^3 ist ein Nieder-alkylrest, R^4 ein alicyclischer oder heterocyclischer Ring und Z eine Äthylen- oder Trimethylengruppe.

Anion von (XII)



(XV)

35 bis 75°C

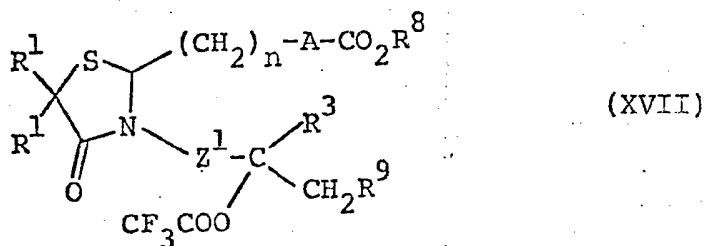
3 bis 10 Std.

 $(X = \text{Br}, \text{J};$
$$Z^1 = -CH_2-CH_2-, -CH_2CH_2CH_2-;$$

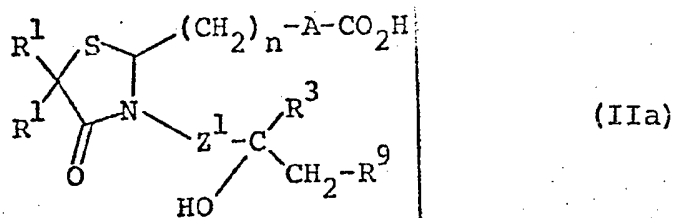
R^3 und R^9 sind unter Bildung eines alicyclischen oder heterocyclischen Ringes verknüpft; oder

$$R^3 = \text{Nieder-alkyl und}$$

R^9 = Alkyl, 3-Butenyl oder $C_3H_9CF_3$).



alkalische
Hydrolyse



Die nachstehenden Beispiele erläutern die Erfindung.

B e i s p i e l 1

Herstellung von 4-{3-[3-(3-Hydroxyoctyl)-4-oxo-2-thiazolidi-
nyl]-propyl}-benzoesäure

STUFE A: Herstellung von Äthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat

STUFE A-1: Herstellung von Äthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-
propyl}-benzoat

Man gibt eine n-Butyllithiumlösung (2,29 m in Hexan, 35 ml, 80 mMol) in einer Stickstoffatmosphäre unter Rühren zu einer Lösung von Diisopropylamin (8,08 g, 80 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) (120 ml) und Hexamethylphosphoramid (HMPA) (10 ml). Anschliessend setzt man eine Tetrahydrofuranlösung (20 ml) von p-Toluylsäure (5,44 g, 40 mMol) hinzu, wobei eine tiefgrünbraun-gefärbte Lösung entsteht. Die tiefgefärbte Lösung wird 30 Min. bei 0°C gerührt und dann mit einer Lösung in Tetrahydrofuran (10 ml) von 2-(2-Bromäthyl)-1,3-dioxolan versetzt. Das erhaltene Gemisch wird 30 Min. gerührt und danach mit kaltem Wasser abgeschreckt. Man trennt die organische Phase ab, säuert die wässrige Phase mit Salzsäure (2n) an und extrahiert sie mit Äther. Der Ätherextrakt wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem festen Rückstand eingedampft.

Man löst den festen Rückstand in Dimethylformamid (DMF) (50 ml) und versetzt die Lösung hierauf nacheinander mit Kaliumcarbonat (69,1 g, 50 mMol) und Äthyljodid (9,36 g, 60 mMol). Das erhaltene Gemisch rührt man 16 Std. bei Raumtemperatur. Dann versetzt man das Reaktionsgemisch mit weiterem Äthyljodid (1 g) und erhitzt es anschliessend 10 Min. am Dampfbad. Danach lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, schreckt mit kaltem Wasser ab und ex-

trahiert mit Äther. Man wäscht den Ätherextrakt nacheinander mit verdünnter Salzsäure und 5%igem Natriumbicarbonat, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und dampft zu einem ölartigen Rückstand ein. Man fraktioniert den Rückstand, wobei man Äthylbenzoat (2 g, Kp 55 bis 59°C bei 0,05 mm Hg) und die gewünschte Verbindung (5,81 g, 22 mMol, 55 %, Kp 135 bis 140°C bei 0,05 mm) erhält; Protonenresonanz (PMR) (CDCl_3) δ 1,39 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$), 1,76 (2H, m), 2,74 (2H, m), 3,90 (4H, m), 4,40 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$), 4,89 (1H, t), 7,26 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 8,0 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$).

STUFE A-2: Herstellung von Äthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat

Man rührt ein Gemisch von Äthyl-4-{3-[3-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat (0,90 g, 3,4 mMol), Wasser (7 ml), Essigsäure (14 ml) und fünf Tropfen konzentrierter Salzsäure 4 Std. bei 50 bis 65°C. Dann verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Wasser und extrahiert mit Äther. Man wäscht den Ätherextrakt zweimal mit Wasser und dreimal mit 5%iger Natriumbicarbonatlösung bis zur Neutralreaktion, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und dampft ein. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines hellgelben Öls PMR (CDCl_3) δ 1,40 (3H, t, $J = 7\text{Hz}$), 1,7 ~ 3,0 (6H, m), 4,40 (2H, q, $J = 7\text{Hz}$), 7,25 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 8,0 (2H, d, $J = 8\text{Hz}$), 9,80 (1H, m).

STUFE B: Herstellung von 1-Amino-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-octan

STUFE B-1: Herstellung von 3-Hydroxycaprylonitril

Man gibt eine 1,9 m Lösung (21 ml, 40 mMol) von n-Butyllithium in Hexan vorsichtig unter Rühren zu einer Lösung von frisch destilliertem Diisopropylamin (4,04 g, 40 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (60 ml), welche in einer

Stickstoffatmosphäre bei 0°C gehalten wird. Die dabei erhaltene Lösung rührt man 15 Min. bei Raumtemperatur, kühlt auf -78°C ab und setzt eine Lösung von wasserfreiem Acetonitril (1,64 g, 40 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (5 ml) zu. Die erhaltene trübe Suspension rührt man 30 Min. unter Aufrechterhaltung einer Temperatur von -78°C und versetzt sie dann mit einer Lösung von Hexanal (4 g, 40 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (5 ml). Nach Erzielung einer klaren, gelben Reaktionslösung kühlt man diese weitere 15 Min. bei -78°C. Man versetzt die kalte Reaktionslösung mit 2n Salzsäure (50 ml) und extrahiert mit Äther (100 ml). Man wäscht den organischen Extrakt mit Wasser (50 ml) und 5%igem wässrigem Natriumbicarbonat (50 ml), trocknet über Magnesiumsulfat, filtriert und dampft im Vakuum ein. Es verbleibt die gewünschte Verbindung in Form eines hellgelben Öls (5,2 g, 92 %); PMR (CDCl₃) δ 0,97 (3H, t), 2,55 (2H, d), 3,10 (H, s) und 3,93 (H, bs).

STUFE B-2: Herstellung von 3-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-caprylonitril

Man rührt ein Gemisch von 3-Hydroxycaprylonitril (5,2 g, 36,8 mMol), Dihydropyran (3,8 g, 45 mMol) und p-Toluolsulfonsäure-hydrat (katalytischer Anteil) 16 Std. bei 25°C. Dann verdünnt man das Gemisch mit Äther (100 ml), wäscht die erhaltene Lösung mit 5%iger wässriger Natronlauge (25 ml) und Wasser (2 x 25 ml), trocknet über Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Eindampfen des Filtrats im Vakuum erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines hellgelben Öls (7,9 g, 95 %); PMR (CDCl₃) δ 0,93 (3H, t), 2,54 (2H, q) und 4,68 (H, m).

STUFE B-3: Herstellung von 1-Amino-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-octan

Man gibt eine Lösung von 3-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-caprylonitril (4,05 g, 18 mMol) in wasserfreiem Äther (10 ml) tropfenweise unter Rühren zu einer unter Stickstoff gehaltenen Suspension von Lithiumaluminium-hydrid (0,76 g, 20 mMol) in wasserfreiem Äther (90 ml). Nach beendeter Zugabe rührt man das Reaktionsgemisch und kocht es 16 Std. unter Rückfluss. Nach Abkühlen auf 25°C versetzt man das Reaktionsgemisch mit Wasser (1 ml) und danach vorsichtig tropfenweise mit 5%iger wässriger Natronlauge (3 ml). Dabei erhält man eine feine Suspension, welche man abkühlt, 30 Min. bei 0 bis 5°C hält und filtriert. Bei der Vakuumabdampfung des Lösungsmittels verbleibt die gewünschte Verbindung in Form eines hellgelben Öls (3,95 g, 95 %);
PMR (CDCl₃) δ 0,88 (3H, t), 2,79 (2H, m) und 4,68 (H, bs).

STUFE C: Herstellung von Äthyl-4-{3-[3-(3-hydroxyoctyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Man gibt Äthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat (4,63 g, 21 mMol) tropfenweise bei Raumtemperatur zu 1-Amino-3-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-octan (4,82 g, 21 mMol). Man rührt das erhaltene Gemisch 15 Min., setzt dann wasserfreies Natriumsulfat (4 g) zu und rührt den Ansatz 1 Stunde. Danach filtriert man den Feststoff ab und wäscht ihn mit einer geringen Menge Benzol aus. Das mit den Waschwässern vereinigte Filtrat verdünnt man mit Benzol (70 ml). Dann setzt man Mercaptoessigsäure (1,93 g, 21 mMol) zu. Man kocht die erhaltene Lösung 3 Std. in einem Dean-Stark-Apparat unter Rückfluss. Dann lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, wäscht nacheinander mit verdünnter Salzsäure und 5 %igem Natriumbicarbonat, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und dampft zu einem öligen Rück-

stand ein. Hierauf versetzt man eine Methanollösung (50 ml) des Ölrückstands mit konzentrierter Salzsäure (0,2 ml) und rührt den Ansatz 16 Std. bei Raumtemperatur. Hierauf verdünnt man das Reaktionsgemisch mit kaltem Wasser und extrahiert mit Äther. Man wäscht den Ätherextrakt mit Wasser und 5%igem Natriumbicarbonat, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Eindampfen des Filtrats im Vakuum erhält man einen Ölrückstand, welchen man mit Chloroform auf eine Kieselgelsäule (300 g) aufgibt. Bei der Elution mit Chloroform/Methanol (Volumverhältnis 100:1; 1950 ml) erhält man ein unreines Material. Die weitere Elution mit demselben Elutionsmittel (450 ml) liefert die gewünschte Verbindung in Form eines hellgelben Öls (2,8 g, 6,64 mMol, 31 %); PMR (CDCl₃) δ 0,90 (3H, t), 1,40 (3H, t), 3,53 (2H, s), 4,40 (2H, q), 4,70 (1H, m), 7,22 (2H, d), 8,0 (2H, d).

STUFE D: Herstellung von 4-{3-[3-(3-Hydroxyoctyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man gibt Natronlauge (5n, 2,5 ml, 12,5 mMol) tropfenweise unter Rühren zu einem bei 0°C gehaltenen Gemisch von Äthyl-4-{3-[3-(hydroxyoctyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (2,80 g, 6,64 mMol) in wässrigem Methanol (25 ml Methanol und 5 ml Wasser). Das erhaltene Gemisch wird auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 3 Std. gerührt. Danach verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Wasser und extrahiert mit Äther. Man trennt die wässrige Phase ab, säuert mit 2n Salzsäure (10 ml) an und extrahiert neuerlich mit Äther. Man wäscht den erhaltenen Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, dampft im Vakuum zu einem Ölrückstand ein und gibt diesen Rückstand mit Chloroform auf eine Kieselgelsäule (75 g) auf. Durch Elution mit Chloroform/Essigsäure (Volumverhältnis 25:1; 410 ml) erhält man ein unreines Material. Durch weitere Elution mit demselben Elutionsmittel (420 ml) erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines

viskosen, hellgelben Öls;

IR (NaCl) 1700, 1665 cm^{-1} ;

PMR (CDCl_3) δ 0,92 (3H, t), 3,60 (2H, s), 4,72 (1H, m),
7,30 (2H, d), 8,08 (2H, d).

B e i s p i e l 2

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo
2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

STUFE A-1: Herstellung von 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-aceto- nitril

Man gibt n-Butyllithium (1,6 m Lösung in n-Hexan, 125 ml, 0,2 Mol) bei 0°C in einer Stickstoffatmosphäre zu einer Lösung von Diisopropylamin (20,2 g, 0,2 Mol) in THF (280 ml). Das erhaltene Gemisch kühlt man auf -78°C (Trockeneis/Isopropanol) ab und fügt dann eine Lösung in Tetrahydrofuran (10 ml) von Acetonitril (8,2 g, 0,2 Mol) hinzu. Das erhaltene Gemisch rührt man 20 Min. bei -78°C und versetzt es dann mit Cyclohexanon (19,6 g, 0,2 Mol) und HMPA (15 ml). Man rührt das Reaktionsgemisch weitere 45 Min. bei -78°C und lässt es dann auf Raumtemperatur erwärmen. Dann verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Äther (100 ml), schreckt mit Wasser (200 ml) ab und säuert mit 3,5n Salzsäure (140 ml) an. Dann trennt man die organische Phase ab, wäscht mit Wasser (200 ml) und 5%igem Natriumbicarbonat (100 ml), trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum verbleibt die gewünschte Verbindung in Form eines hellgelben Öls (23,6 g, 0,17 Mol, 85 %);

PMR (CDCl_3) δ 1,64 (8H, bs), 2,54 (2H, s), 2,64 (1H, s).

STUFE A-2: Herstellung von 2-[1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yl-oxy)-cyclohexyl]-acetonitril

Man gibt 0,1 g p-Toluolsulfonsäure-hydrat unter Rühren zu einem Gemisch von 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-acetonitril (5,57 g, 40 mMol) und Dihdropyran (3,78 g, 45 mMol). Sobald die Reaktion einsetzt (was durch den Temperaturanstieg des Reaktionsgemisches angezeigt wird), kühlt man das Reaktionsgefäß rasch in einem kalten Wasserbad ab und rührt den Ansatz weitere 90 Minuten. Dann verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Äther, wäscht mit 5%igem Natriumbicarbonat und trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat. Nach Vakuumabdampfung des Lösungsmittels erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines gelben Öls (8,70 g, 39 mMol, 98 %); PMR (CDCl_3) δ 2,63 (2H, s), 3,3~4,3 (2H, m), 4,87 (1H, m).

STUFE A-3: Herstellung von 1-Amino-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclohexyl]-äthan

Eine Lösung in Äther (20 ml) von 2-[1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclohexyl]-acetonitril (8,7 g, 39 mMol) wird tropfenweise unter Rühren zu einer Suspension von Lithiumaluminiumhydrid (1,292 g, 34 mMol) in Äther (100 ml) gegeben. Das erhaltene Gemisch wird 16 Std. unter Rückfluss gekocht, dann auf unterhalb 5°C abgekühlt, nacheinander mit Wasser (1,3 ml), 15%iger Natronlauge (1,3 ml) und nochmals Wasser (3,9 ml) versetzt und 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt. Man filtriert den ausgefallenen Feststoff ab und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines hellgelben, viskosen Öls (8,7 g, 38,2 mMol, 98 %); PMR (CDCl_3) δ 2,35 (2H, s, austauschbar mit D_2O), 2,6 ~ 3,0 (1H, m), 3,2 ~ 4,2 (3H, m), 4,74 (1H, m).

STUFE B: Herstellung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidnyl]-propyl}-benzoat

Man gibt Äthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat (4,15 g, 18,8 mMol) tropfenweise unter Rühren zu einer bei 25°C gehaltenen Lösung von 1-Amino-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclohexyl]-äthan in Tetrachlorkohlenstoff (1 ml). Man rührt das erhaltene Gemisch 30 Min., setzt dann wasserfreies Natriumsulfat (4 g) zu und rührt weitere 2 Std. Dann filtriert man den Feststoff ab und wäscht ihn mit wenig Benzol aus. Das mit den Waschwässern vereinigte Filtrat wird mit Benzol (70 ml) verdünnt, mit HSCH_2COOH (1,84 g, 20 mMol) in einem Schuss versetzt und dann in einem Dean-Stark-Apparat 16 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, wäscht nacheinander mit verdünnter Salzsäure und 5%igem Natriumbicarbonat, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Nach Vakuumeindampfung erhält man einen Ölrückstand, welchen man in Methanol (50 ml) und konzentrierter Salzsäure (0,2 ml) löst. Man rührt das erhaltene Gemisch 3 Std. bei Raumtemperatur, verdünnt dann mit Wasser und extrahiert mit Äther. Man wäscht den Ätherextrakt mit verdünnter Natriumbicarbonatlösung, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und dampft zu einem Ölrückstand ein. Man gibt den Ölrückstand auf eine Kieselgelsäule (120 g) mit Chloroform auf. Durch Elution mit Chloroform/Methanol (Volumverhältnis 100:1; 630 ml) erhält man ein unreines Material. Durch weitere Elution mit demselben Elutionsmittel (300 ml) erhält man die gewünschte Verbindung (2,5 g, 5,96 mMol, 32 %) in Form eines hellgelben Öls; PMR (CDCl_3) δ 1,38 (3H, t), 3,50 (2H, s), 4,40 (2H, q), 4,72 (1H, m), 7,23 (2H, d), 8,00 (2H, d).

STUFE C: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}benzoesäure

Man gibt Natronlauge (5n, 2,5 ml, 12,5 mMol) unter Rühren in ein Gemisch aus Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (2,48 g, 5,91 mMol), Methanol (25 ml) und Wasser (5 ml). Man rührt die erhaltene Mischung 16 Std. bei Raumtemperatur, verdünnt dann mit Wasser, säuert mit verdünnter Salzsäure an und extrahiert mit Äther. Man wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats fällt die gewünschte Verbindung in Form eines weissen Feststoffs aus, welchen man abfiltriert (7,06 g, 2,57 mMol, 42 %). Man kristallisiert das Produkt aus Chloroform/Äther um; Fp 147 bis 148°C; IR (KBr) 3320, 1700, 1650 cm^{-1} ; PMR (CDCl_3) δ 3,54 (2H, s), 4,70 (1H, m), 7,22 (2H, d), 8,00 (2H, d).

Analyse $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_4\text{S}$:

	C	H	N
ber.:	64,42	7,47	3,58
gef.:	63,97	7,23	3,40

Beispiel 3

Rezeptur mit 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Kapselrezeptur

4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure	10 g
Stearinsäure (U.S.P. triple pressure)	125 g
Pluronic F-68 (nicht-ionogenes Polyäthylenglykol, Mgw. etwa 8000)	7,5 g
Maisstärke	125 g

Die Stearinsäure und Pluronic F-68 werden in einem Gefäß vereinigt und mit Hilfe eines Wasserbades bei 60 bis 65°C geschmolzen. Dann hört man mit dem Erwärmen auf, dispergiert die 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure im Gemisch und fügt die Maisstärke unter Rühren hinzu, welches man bis zur Abkühlung des Gemisches auf Raumtemperatur fortsetzt. Dann zerkleinert man das Gemisch durch Sieben zu einem Granulat und gibt dieses in Hartgelatine kapseln Nr.0, welche jeweils 267,5 mg Gesamtfeststoffe und 10 mg 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure enthalten.

Beispiel 4

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure (Alternativmethode)

STUFE A: Herstellung von Äthyl-4-[3-(4-oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoat

Ein Gemisch von Äthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat (24,89 g, 0,113 Mol), Mercaptoacetamid (30,93 g, 0,339 Mol), p-Toluolsulfonsäure-monohydrat (250 mg) und Benzol (290 ml) wird unter Stickstoff 2 Std. unter Verwendung eines Dean-Stark-Konstantwasserabscheiders unter Rückfluss gekocht.

Man giesst das abgekühlte Reaktionsgemisch in Wasser (600 ml) und extrahiert das entstehende Öl in Äther. Man wäscht die vereinigten Extrakte gut mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines gelben Feststoffs. Nach Anreiben mit Cyclohexan (75 ml) erhält man 19,7 g eines weissen Feststoffs vom Fp 97 bis 99°C. Nach Umkristallisation aus Butylchlorid erhält man weisse Nadeln vom Fp 99 bis 100°C.

STUFE B: Herstellung von Äthyl-4-{3-[3-(2-(1-Cyclohexenyl)-äthyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Man löst Äthyl-4-[3-(4-oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoat (14,67 g, 0,05 Mol) in 35 ml Benzol/DMF (1:1) und gibt die Lösung tropfenweise während 30 Min. zu einer Suspension von Natriumhydrid (1,3 g, 0,055 Mol) in 50 ml Benzol/DMF (1:1). Während der Zugabe hält man die Temperatur mit Hilfe eines kalten Wasserbades bei 30°C. Dann rührt man das Gemisch weitere 15 Min. und versetzt es dann während 15 Min. mit 1-(2-Bromäthyl)-cyclohexan (10,4 g, 0,055 Mol). Danach erhitzt man das Gemisch unter Rühren 3 1/2 Std. auf 55 bis 60°C, kühlt es hierauf ab und giesst es in 200 ml Wasser. Man nimmt das Produkt in Äther auf, wäscht mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Nach Abdampfung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man 20,5 g Rohprodukt in Form eines orangen, viskosen Öls.

Man chromatographiert das Rohprodukt an einer 300 g Kieselgel enthaltenden Säule, wobei man mit Chloroform und anschliessend mit 2 % Methanol in Chloroform eluiert. Die Fraktionen werden vereinigt und eingedampft, wobei man zwei Produktfraktionen erhält:

(A) 4,5 g eines gelben Öls vom R_f 0,60 mit geringfügigen Verunreinigungen vom R_f 0,42 und 0,78 (Dünnschichtchromatographie an SiO_2 mit 2 % Methanol in Chloroform); und

(B) 7,8 g eines gelben Öls, ein Fleck, R_f 0,60.

Die Gesamtproduktausbeute, welche in der nächsten Stufe eingesetzt wird, beträgt 12,3 g (61 %).

STUFE C: Herstellung von 4-{3-[3-(2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Eine Lösung des Produkts von Stufe B) (3,6 g, 0,009 Mol) in Trifluoressigsäure (16 ml) wird 4 Std. bei Raumtemperatur stehengelassen und anschliessend in Eiswasser eingegossen. Man nimmt das ölige Produkt in Äther auf und wäscht die Lösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung, bis die Waschwasser alkalisch bleiben. Wenn die überschüssige CF_3COOH vollständig entfernt worden ist, scheidet sich das ölige Produkt von der Ätherlösung ab. Man bringt das Produkt durch Zugabe von Chloroform wiederum in der organischen Phase in Lösung. Dann wäscht man die organische Lösung mit Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Bei der Lösungsmittelabdampfung verbleiben 4,3 g eines braunen Öls.

Man löst dieses Produkt in einer Lösung von NaOH (1,2 g, 0,03 Mol) in Wasser (10 ml) und Methanol (40 ml), lässt die erhaltene Lösung 18 Std. bei Raumtemperatur stehen, destilliert das Methanol bei vermindertem Druck ab, verdünnt die verbleibende Lösung mit 50 ml Wasser und säuert mit konzentrierter Salzsäure an. Das Produkt fällt als Öl aus, welches rasch kristallisiert. Man kristallisiert das Produkt zweimal bis zur Schmelzpunktkonstanz aus Acetonitril/Wasser um. Man erhält 1,6 g (45 %) 4-{3-[3-(2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure vom Fp 147 bis 148°C.

Beispiel 5

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure (Alternativmethode)

STUFE A: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Cyclohexenyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man lässt eine Lösung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-cyclohexenyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (Beispiel 4, Stufe B) (4,0 g, 0,01 Mol) und Natriumhydroxid (1,2 g, 0,003 Mol) in Methanol (50 ml) und Wasser (5 ml) 18 Std. bei 25°C stehen, destilliert das Methanol bei vermindertem Druck ab, versetzt die verbleibende Lösung mit Wasser (50 ml) und säuert mit 2n Salzsäure an. Die gewünschte Verbindung fällt in Form eines Öls aus, welches allmählich kristallisiert. Das Öl wird gesammelt, mit Wasser gewaschen und luftgetrocknet.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man lässt eine Lösung von 4-{3-[3-[2-(1-Cyclohexenyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure (3,7 g, 0,01 Mol) in Trifluoressigsäure (20 ml) 4 Std. bei 25°C stehen, dampft die überschüssige Trifluoressigsäure bei vermindertem Druck ab, löst den öligen Rückstand in einer Lösung von Natriumhydroxid (2 g, 0,05 Mol) in Wasser (40 ml) und säuert die alkalische Lösung mit 2n Salzsäure an. Die gewünschte Verbindung fällt dabei als Feststoff aus, welcher nach Umkristallisation aus Acetonitril/Wasser die reine gewünschte Verbindung vom Fp. 147 bis 148°C ergibt.

Beispiel 6

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-1,4-dioxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man gibt Natriummetaperjodat (0,75 g, 3,5 mMol) zu einer kalten (0 bis 5°C) Lösung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure (1,33 g, 3,4 mMol) in Methanol (20 ml) und Wasser (5 ml), rührt das erhaltene Gemisch 16 Std. ohne weitere Kühlung, filtriert den ausgefallenen Feststoff ab, verdünnt das Filtrat mit Wasser und extrahiert mit Chloroform. Man wäscht den organischen Extrakt mit Natriumchloridlösung (brine), trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum zu einem öligen Rückstand ein, welchen man an Kieselgel (25 g) chromatographiert. Durch Elution mit 4%iger Essigsäure in Chloroform erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines viskosen, gelblichen Öls.

Beispiel 7

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-1,1,4-trioxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Ein Gemisch von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure (0,391 g, 1 mMol), m-Chlorperoxybenzoesäure (100 %, 0,362 g, 2,1 mMol) und Chloroform (5 ml) wird 30 Min. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend dampft man das Reaktionsgemisch im Vakuum zu einem festen Rückstand ein, gibt diesen auf eine Kieselgelsäule (18 g) mit Chloroform auf und eluiert mit Chloroform/Essigsäure (Volumverhältnis 25:1; 150 ml), wobei man m-Chlorbenzoesäure und ein unreines Material erhält. Durch weitere Elution mit demselben Elutionsmittel erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines farblosen, viskosen Öls (0,273 g, 0,64 mMol, 64 %); PMR (CDCl₃) δ 3,75 (2H, s), 4,60 (1H, m), 7,26 (2H, d), 8,00 (2H, d).

Beispiel 8

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-2-chlorbenzoesäure

STUFE A: Herstellung von Äthyl-2-chlor-4-(4-oxobutyl)-benzoat

Diese Verbindung wird gemäss der in Beispiel 1, Stufe A) beschriebenen Reaktionsfolge zur Synthese von Äthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat hergestellt, ausser dass man in Stufe A-1 2-Chlor-4-methylbenzoesäure anstelle von p-Toluylsäure einsetzt. Man erhält in Stufe A-1 dieses Beispiels somit Äthyl-2-chlor-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat vom Kp. 165 bis 170°C (0,1 mm) und in Stufe A-2 Äthyl-2-chlor-4-(4-oxobutyl)-benzoat.

STUFE B: Herstellung von Äthyl-3-chlor-4-[3-(4-oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoat

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 4, Stufe A beschriebenen Methode hergestellt, ausser dass man anstelle des dort eingesetzten Äthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoats die äquivalente Menge Äthyl-2-chlor-4-(4-oxobutyl)-benzoat einsetzt. Man erhält die gewünschte Verbindung in Form weisser Nadeln (aus Butylchlorid) vom Fp. 81,5 bis 82,5°C.

Analyse $C_{15}H_{18}ClNO_3S$:

	C	H	N
ber.:	54,96	5,53	4,27
gef.:	55,29	5,64	4,31

STUFE C: Herstellung von Äthyl-2-chlor-4-{3-[3-[2-(1-cyclohexenyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 4, Stufe B beschriebenen Methode hergestellt, ausser dass man anstelle

des dort eingesetzten Äthyl-4-[3-(4-oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoats die äquivalente Menge Äthyl-2-chlor-4-[3-(4-oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoat verwendet. Die gewünschte Verbindung wird in Form eines Öls durch Säulenchromatographie an Kieselgel mit 2 % Methanol in Chloroform als Elutionsmittel erhalten.

STUFE D: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-2-chlorbenzoesäure

Diese Verbindung wird nach der in Beispiel 4, Stufe C, beschriebenen Methode hergestellt, ausser dass man anstelle des dort verwendeten Esters die äquivalente Menge Äthyl-2-chlor-4-{3-[3-[2-(1-cyclohexenyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung fällt in Form eines amorphen Feststoffs vom Fp. 104 bis 108°C an.

Beispiel 9

Herstellung von 3-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

STUFE A-1: Herstellung von Äthyl-3-(1-propenyl)-benzoat

Man suspendiert (3-Methoxycarbonylbenzyl)-triphenylphosphoniumbromid (54,1 g, 0,11 Mol) unter Rühren in einem Gemisch aus Acetaldehyd (5,8 g, 0,132 Mol) und Äthanol (250 ml) und versetzt die Suspension während 30 Min. tropfenweise mit einer Lösung von Natrium (2,5 g, 0,11 Mol) in Äthanol (300 ml). Man rührt das Reaktionsgemisch weitere 4 Std. bei Raumtemperatur und engt es dann bei vermindertem Druck auf etwa 1/4 seines Volumens ein. Man versetzt den Rückstand mit Wasser (150 ml), nimmt das ölige Produkt in Äther auf und trocknet über Magnesiumsulfat. Dann dampft man den Äther ab, reibt den Rückstand mit 100 ml Petroläther an, filtriert das unlös-

liche Triphenylphosphinoxid ab und destilliert das Filtrat im Vakuum. Dabei erhält man 14 g (72 %) Äthyl-3-(1-propenyl)-benzoat vom Kp. 85 bis 87°C (0,1 mm). Das Produkt stellt aufgrund der Umesterung mit dem bei der Reaktion als Lösungsmittel verwendeten Äthanol einen Äthylester dar.

STUFE A-2: Herstellung von Äthyl-3-(3-brom-1-propenyl)-benzoat

Ein Gemisch von Äthyl-3-(1-propenyl)-benzoat (14 g, 0,074 Mol), N-Brombernsteinsäureimid (14,9 g, 0,084 Mol), Benzoylperoxid (150 mg) und Tetrachlorkohlenstoff (75 ml) wird unter Rühren 46 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend abgekühlt. Man filtriert die Feststoffe ab, wäscht das Filtrat mit Wasser und trocknet über Magnesiumsulfat. Dann dampft man das Lösungsmittel ab und destilliert das verbleibende Öl. Dabei erhält man 10,2 g (51 %) Äthyl-3-(3-brom-1-propenyl)-benzoat vom Kp. 129 bis 131°C (0,05 mm).

STUFE A-3: Herstellung von Äthyl-3-(4-oxo-1-butenyl)-benzoat

Man gibt Methylmethylthiomethylsulfoxid (12,4 g, 0,1 Mol) tropfenweise während 30 Min. unter Rühren zu einer Suspension von Natriumhydrid (2,4 g, 0,1 Mol) in Tetrahydrofuran (100 ml). Anschliessend fügt man in einem Schuss Äthyl-3-(3-brom-1-propenyl)-benzoat (26,9 g, 0,1 Mol) hinzu, rührt das Gemisch 2 Std. bei 30°C und dann 2 Std. bei 45 bis 50°C, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab, versetzt den Rückstand mit Wasser, nimmt das ölige Produkt in Äther auf, trocknet über Natriumsulfat und dampft den Äther ab. Dabei erhält man das Dimethylmercaptal-S-oxid des gewünschten Aldehyds. Man löst das Produkt in 200 ml Tetrahydrofuran unter Zusatz von 5 ml 10%iger HCl, kocht die erhaltene Lösung 2 Std. unter Rückfluss, dampft das Lösungsmittel ab, nimmt den Rückstand in Äther auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab.

Dabei erhält man den gewünschten Aldehyd in Form eines beweglichen Öls, welches man sofort in der nächsten Stufe einsetzt.

STUFE B: Herstellung von Äthyl-3-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propenyl}-benzoat

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 2, Stufe B, hergestellt, ausser dass man anstelle des Äthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoats die äquivalente Menge Äthyl-3-(4-oxo-1-butenyl)-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung fällt als viskoses, gelbes Öl an.

STUFE C: Herstellung von 3-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propenyl}-benzoesäure

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 2, Stufe C, hergestellt, ausser dass man die äquivalente Menge des in der obigen Stufe D erhaltenen Esters verseift. Man erhält die gewünschte Verbindung in Form eines viskosen, gelben Öls nach chromatographischer Reinigung an Kieselgel unter Elution mit 2 % Methanol in Chloroform.

STUFE D: Herstellung von 3-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propenyl}-benzoesäure

Man hydriert 3-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propenyl}-benzoesäure (7,8 g, 0,02 Mol) in Äthanol (125 ml) über 2,5 g eines 5 % Pd-auf-Holzkohle enthaltenden Katalysators bei 27°C/1 Atmosphäre. Nach Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge (0,02 Mol) filtriert man den Katalysator ab, dampft das Lösungsmittel ab und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel unter Verwendung von 4 % Methanol in Chloroform als Elutionsmittel. Die gewünschte Verbindung fällt als farbloses, viskoses Öl an.

Beispiel 10

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

STUFE A: Herstellung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Eine Lösung von Äthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat (5,5 g, 0,025 Mol) und 1-(2-Aminoäthyl)-cyclohexanol (3,7 g, 0,026 Mol) in Toluol (40 ml) wird in einem offenen Kolben 5 Min. gekocht, wobei das abgespaltene Wasser als Azeotrop abgedampft wird. Dann setzt man 2-Mercapto-2-methylpropionsäure (3,3 g, 0,0275 Mol) zu und kocht die Lösung 5 Std. unter einem Dean-Stark-Wasserabscheider. Dann kühlt man die Lösung ab, wäscht mit 2n Salzsäure und Wasser, trocknet über Natriumsulfat, dampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab und chromatographiert den Rückstand an 165 g Kieselgel unter Verwendung von 2 % Methanol in Chloroform als Elutionsmittel. Man erhält 4,6 g des gewünschten Esters in Form eines hellgelben, viskosen Öls.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-5,5-dimethyl-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man verseift das Produkt der obigen Stufe A exakt gemäss Beispiel 2, Stufe C, wobei man die gewünschte Verbindung als kristallinen Feststoff vom Fp. 132 bis 137°C (aus Acetonitril/Wasser) erhält.

Beispiel 11

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclopentyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 2 hergestellt, ausser dass man anstelle des in Stufe A-1 von Beispiel 2 verwendeten Cyclohexanons die äquivalente Menge Cyclopentanon einsetzt. Auf diese Weise erhält man in den entsprechenden Stufen dieses Beispiels folgende Verbindungen:

STUFE A-1: 2-(1-Hydroxycyclopentyl)-acetonitril;

STUFE A-2: 2-[1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclopentyl]-acetonitril;

STUFE A-3: 1-Amino-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclopentyl]-äthan;

STUFE B: Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclopentyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat; und

STUFE C: 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclopentyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure.

Die letztgenannte Verbindung der Erfindung fällt als kristalliner Feststoff vom Fp. 149 bis 150°C (aus Acetonitril) an.

Beispiel 12

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycycloheptyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 2 hergestellt, ausser dass man anstelle des in Stufe A-1 von Beispiel 2 verwendeten

Cyclohexanons die äquivalente Menge Cycloheptanon einsetzt. Auf diese Weise erhält man in den entsprechenden Stufen dieses Beispiels folgende Verbindungen:

STUFE A-1: 2-(1-Hydroxycycloheptyl)-acetonitril;

STUFE A-2: 2-[1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cycloheptyl]-acetonitril;

STUFE A-3: 1-Amino-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cycloheptyl]-äthan;

STUFE B: Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycycloheptyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat; und

STUFE C: 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycycloheptyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure.

Die letztgenannte Verbindung der Erfindung fällt als kristalliner Feststoff vom Fp. 146,5 bis 147,5°C (aus Acetonitril) an.

Beispiel 13

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxy-4,4-dimethylcyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 2 hergestellt, ausser dass man anstelle des in Stufe A-1 von Beispiel 2 verwendeten Cyclohexanons die äquivalente Menge 4,4-Dimethylcyclohexanon einsetzt. Auf diese Weise erhält man in den entsprechenden Stufen dieses Beispiels folgende Verbindungen:

STUFE A-1: 2-(1-Hydroxy-4,4-dimethylcyclohexyl)-acetonitril;

- STUFE A-2: 2-[1-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4,4-dimethylcyclohexyl]-acetonitril;
- STUFE A-3: 1-Amino-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-4,4-dimethylcyclohexyl]-äthan;
- STUFE B: Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxy-4,4-dimethylcyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat; und
- STUFE C: 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxy-4,4-dimethylcyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure.

Die letztgenannte Verbindung der Erfindung fällt als kristalliner Feststoff vom Fp. 142 bis 143°C (aus Acetonitril) an.

Beispiel 14

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(4-Hydroxytetrahydro-4-thiopyranyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 2 hergestellt, ausser dass man anstelle des in Stufe A-1 von Beispiel 2 verwendeten Cyclohexanons die äquivalente Menge Tetrahydrothiopyran-4-on einsetzt. Auf diese Weise erhält man in den entsprechenden Stufen dieses Beispiels folgende Verbindungen:

- STUFE A-1: 2-(4-Hydroxytetrahydro-4-thiopyranyl)-acetonitril;
- STUFE A-2: 2-[4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-4-thiopyranyl]-acetonitril;

STUFE A-3: 1-Amino-2-[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-4-thiopyranyl]-äthan;

STUFE B: Äthyl-4-{3-[3-[2-(4-hydroxytetrahydro-4-thiopyranyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat; und

STUFE C: 4-{3-[3-[2-(4-Hydroxytetrahydro-4-thiopyranyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure.

Die letztgenannte Verbindung der Erfindung fällt als kristalliner Feststoff vom Fp. 157 bis 157,5°C (aus Acetonitril) an.

Beispiel 15

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(4-Hydroxytetrahydro-4-pyranyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 2 hergestellt, ausser dass man anstelle des in Stufe A-1 von Beispiel 2 verwendeten Cyclohexanons die äquivalente Menge Tetrahydropyran-4-on einsetzt. Auf diese Weise erhält man in den entsprechenden Stufen dieses Beispiels folgende Verbindungen:

STUFE A-1: 2-(4-Hydroxytetrahydro-4-pyranyl)-acetonitril;

STUFE A-2: 2-[4-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-4-pyranyl]-acetonitril;

STUFE A-3: 1-Amino-2-[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-tetrahydro-4-pyranyl]-äthan;

STUFE B: Äthyl-4-{3-[3-[2-(4-hydroxytetrahydro-4-pyranyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat; und

STUFE C: 4-{3-[3-[2-(4-Hydroxytetrahydro-4-pyranyl)-äthyl]
4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure.

B e i s p i e l 16

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(9-Hydroxy-9-bicyclo[3.3.1]nonyl)-
äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 2 hergestellt, ausser dass man anstelle des in Stufe A-1 von Beispiel 2 verwendeten Cyclohexanons die äquivalente Menge Bicyclo[3.3.1]nonan-9-on einsetzt. Auf diese Weise erhält man in den entsprechenden Stufen dieses Beispiels folgende Verbindungen:

STUFE A-1: 2-(9-Hydroxy-9-bicyclo[3.3.1]nonyl)-acetonitril;

STUFE A-2: 2-[9-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-9-bicyclo-
[3.3.1]nonyl]-acetonitril;

STUFE A-3: 1-Amino-2-[9-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-9-
bicyclo[3.3.1]nonyl]-äthan;

STUFE B: Äthyl-4-{3-[3-[2-(9-hydro-9-bicyclo[3.3.1]nonyl)-
äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat; und

STUFE C: 4-{3-[3-[2-(9-Hydroxy-9-bicyclo[3.3.1]nonyl)-
äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoe-
säure.

Die letztgenannte Verbindung der Erfindung fällt als kristal-
liner Feststoff vom Fp. 176,5 bis 178°C (aus Acetonitril) an.

Beispiel 17

Herstellung von 4-{3-[3-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-propinyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

STUFE A: Herstellung von Äthyl-4-{3-[3-[3-(1-acetoxycyclohexyl)-2-propinyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Diese Verbindung wird durch Alkylierung gemäss Beispiel 4, Stufe B, hergestellt, ausser dass man anstelle des 1-(2-Bromäthyl)-cyclohexens die äquivalente Menge 1-Acetoxy-1-(3-brom-1-propinyl)-cyclohexan einsetzt. Man erhält die gewünschte Verbindung nach Chromatographie an Kieselgel in 85%iger Ausbeute in Form eines gelblichen viskosen Öls.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-propinyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Der in der obigen Stufe A erhaltene Ester wird gemäss Beispiel 2, Stufe C, verseift und das erhaltene kristalline Produkt durch Umkristallisation aus Acetonitril/Butylchlorid gereinigt; Fp. 112 bis 115°C.

Beispiel 18

Herstellung von 4-{3-[3-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-(Z)-2-propenyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man löst 4-{3-[3-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-propinyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure (4 g, 0,01 Mol) in Äthylacetat (50 ml) und hydriert bei 25°C/1 Atmosphäre über 1 g eines 5 % Palladium auf Holzkohle enthaltenden Katalysators (nachstehend 5%iger "Pd/C-Katalysator" genannt). Die theoretische Wasserstoffmenge (0,01 Mol) wird innerhalb von 110 Minuten aufgenommen. Anschliessend filtriert man den Katalysator ab, dampft das Lösungsmittel ab und chromatographiert

das zurückbleibende Öl an 60 g Kieselgel unter Elution mit 2 % Methanol in Chloroform. Das chromatographierte Produkt kristallisiert; es wird aus Butylchlorid umkristallisiert, wobei man 1,4 g der gewünschten Verbindung vom Fp. 118 bis 120°C erhält; PMR (CDCl_3) δ 5,14 (1H, m, $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$), 5,60 (1H, d, $J = 12\text{Hz}$ $-\text{CH}=\text{CH}-\text{OH}$).

B e i s p i e l 19

Herstellung von 4-{3-[3-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-propyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man löst 4-{3-[3-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-2-propinyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure (4 g, 0,01 Mol) in Äthylacetat (45 ml) und hydriert bei 25°C/1 atm. über 1 g eines 5%igen Pd/C-Katalysators. Nach Aufnahme von 0,01 Mol Wasserstoff (innerhalb von 2 Std.) wird die Wasserstoffaufnahme sehr langsam. Man gibt weitere 1,5 g Katalysator zu und setzt die Hydrierung 70 Std. bis zur Aufnahme von 0,02 Mol Wasserstoff fort. Dann filtriert man den Katalysator ab. Das nach der Lösungsmittelabdampfung zurückbleibende Öl chromatographiert man an Kieselgel unter Elution mit 2 % Methanol in Chloroform. Das chromatographierte Produkt kristallisiert beim Anreiben mit Äther. Man erhält 1,2 g der gewünschten Verbindung vom Fp. 118 bis 121°C.

Beispiel 20

Herstellung von 4-[3-[3-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-(E)-2-propenyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl]-benzoesäure

STUFE A-1: Herstellung von (E)-1-(3-Diäthylamino-1-propenyl)-cyclohexanol

Eine Suspension von Lithiumtetrahydridoaluminat (1,13 g, 0,0299 Mol) in Äther (25 ml) wird unter Stickstoff und Rühren mit Hilfe eines Eisbades auf 0°C gekühlt und tropfenweise während 30 Min. mit einer Lösung von 1-(3-Diäthylamino-1-propenyl)-cyclohexanol (5 g, 0,0239 Mol) in Äther (5 ml) versetzt, wobei die Temperatur bei 0 bis 5°C gehalten wird. Wenn die Zugabe beendet ist, entfernt man das Kühlbad und rührt den Ansatz weitere 3 Stunden. Dann kühlt man das Gemisch neuerlich im Eisbad und zersetzt das überschüssige Lithiumtetrahydridoaluminat durch vorsichtige Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung (30 ml). Dann filtriert man das Gemisch und wäscht den halbfesten Filterrückstand gut mit Äther aus. Das mit den Waschwässern vereinigte Filtrat wird gut mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Dann dampft man das Lösungsmittel im Vakuum ab, wobei man die gewünschte Verbindung in Form eines gelben Ölrückstands (3,41 g) erhält; PMR (CDCl₃) δ 5,73 (2H, m, CH=CH).

STUFE A-2: Herstellung von (E)-1-(3-Chlor-1-propenyl)-cyclohexanol

Man gibt (E)-1-(3-Diäthylamino-1-propenyl)-cyclohexanol (23,4 g, 0,11 Mol) und Kaliumcarbonat (1 g) zu Äther (200 ml) und versetzt das Gemisch unter Rühren tropfenweise während 30 Min. mit einer Lösung von Chlorkohlensäureäthylester (13,1 g, 0,12 Mol) in Äther (30 ml). Dann rührt man das Reaktionsgemisch 18 Std. bei 25°C, wäscht mit 2n Salz-

säure und Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Durch Vakuumdestillation erhält man 11,7 g Äthyl-N,N-diäthylcarbammat vom Kp. 45 bis 50°C (0,25 mm) sowie 7,4 g (E)-1-(3-Chlor-1-propenyl)-cyclohexanol vom Kp. 88 bis 90°C (0,25 mm); PMR (CDCl₃) δ 4,04 (2H, m, CH₂Cl), 5,80 (2H, m, CH=CH).

STUFE A-3: Herstellung von (E)-1-(3-Chlor-1-propenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclohexan

Eine Lösung von (E)-1-(3-Chlor-1-propenyl)-cyclohexanol (6,1 g, 0,035 Mol), Dihydropyran (4,6 g, 0,055 Mol) und Pyridiniumtosylat (0,5 g) in Dichlormethan (30 ml) wird 3 1/2 Std. bei 25°C gehalten, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfung des Lösungsmittels bei vermindertem Druck erhält man 9 g der gewünschten Verbindung in Form eines gelblichen Öls, welches man ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe einsetzt.

STUFE B: Herstellung von Äthyl-4-{3-[3-[3-(1-tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclohexyl]-(E)-2-propenyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Diese Verbindung wird durch Alkylierung gemäss Beispiel 4, Stufe B, hergestellt, ausser dass man anstelle des 1-(2-Bromäthyl)-cyclohexens die äquivalente Menge (E)-1-(3-Chlor-1-propenyl)-1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclohexan verwendet. Man erhält die gewünschte Verbindung nach Chromatographie an Kieselgel in Form eines gelben, viskosen Öls.

STUFE C: Herstellung von 4-{3-[3-[3-(1-Hydroxycyclohexyl)-(E)-2-propenyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man lässt eine Lösung des Esterprodukts der obigen Stufe B (4,5 g, 8,7 mMol) und von Pyridiniumtosylat (220 mg,

0,87 mMol) in Äthanol (50 ml) 2 1/2 Std. bei 25°C stehen. Dann versetzt man die Reaktionslösung mit einer Lösung von Natriumhydroxid (1,2 g, 30 mMol) in Wasser (12 ml), lässt die erhaltene Lösung 20 Std. bei 25°C stehen, dampft das Äthanol bei vermindertem Druck ab, löst den Rückstand in Wasser und säuert die Lösung mit 2n Salzsäure an, wobei das Produkt in Form eines gelben Gummis ausfällt. Man chromatographiert das Produkt an 60 g Kieselgel unter Elution mit 2 % Methanol in Chloroform. Die gereinigte gewünschte Verbindung fällt als gelbliches, viskoses Öl an (2,4 g); PMR (CDCl₃) δ 2,74 (2H, brt, CH₂Ph), 3,55 (2H, brs, COCH₂S), 4,70 (1H, brd, SCHN), 5,70 (2H, m, CH=CH), 6,53 (2H, brs, OH und CO₂H).

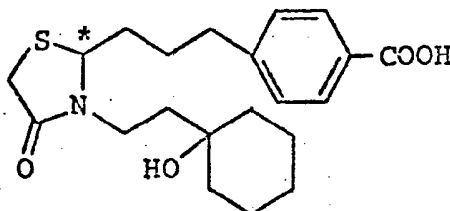
Beispiel 21

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-5,5-dideuterio-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Eine Lösung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure (391 mg, 1 mMol) und Natriumhydroxid (160 mg, 4 mMol) in Deuteriumoxid (5 ml) wird 24 Std. bei 25°C stehengelassen und anschließend mit 2n Salzsäure angesäuert, wobei das kristalline Produkt ausfällt. Das Material wird isoliert, mit Wasser ausgewaschen und luftgetrocknet. Man erhält 288 mg der gewünschten Verbindung vom Fp. 146,5 bis 149°C.

Die Abwesenheit des 2-Proton-Signals bei δ 3,54 im PMR-Spektrum zeigt, dass zwei Deuteriumatome in der 5-Stellung des Thiazolidinonrings eingeführt wurden.

Die Erfindung betrifft ferner weitere alternative Methoden zur Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure der Formel I_A.



Durch die Erfindung sollen neue Methoden zur Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure durch Bildung bzw. Einführung der Propylbenzoesäure-Seitenkette des Thiazolidinonrings geschaffen werden.

Ferner sollen durch die Erfindung neue Methoden zur Herstellung der Verbindung I_A durch Bildung einer Hydroxycyclohexyläthyl-Seitenkette in der 3-Stellung eines Thiazolidinonrings geschaffen werden.

Weiterhin sollen durch die Erfindung neue Methoden zur Herstellung der Verbindung I_A durch Bildung eines Thiazolidinonrings in einer Verbindung geschaffen werden, welche eine vorgebildete, an Stickstoff gebundene Hydroxycyclohexyläthyl-Seitenkette und eine vorgebildete, an ein dem genannten Stickstoffatom unmittelbar benachbartes Kohlenstoffatom gebundene Propylbenzoesäure-Seitenkette aufweist.

Die nachstehend beschriebenen Verfahren sind Methoden zur Bildung der Propylbenzoesäure-Seitenkette.

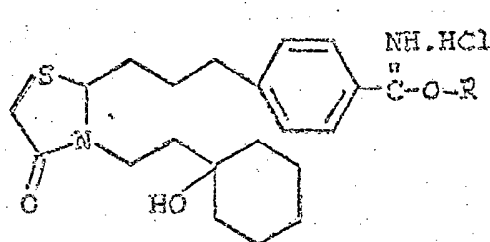
Eine Gruppe dieser Verfahren beruht auf der Synthese von I_A

durch Hydrolyse bzw. Verseifung geeigneter funktioneller Gruppen zur Carboxylgruppe, welche für die gewünschte Verbindung charakteristisch ist.

Bei einem solchen Verfahren wird I_A durch Hydrolyse von Vorläufer-Amiden in Gegenwart einer Base hergestellt. Die Ausgangsamide können entweder primäre, sekundäre oder tertiäre Amide sein. Das Reaktionsmedium besteht jeweils aus einer geeigneten starken Base (z.B. Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid), welche in einem Gemisch aus Wasser und einem anderen, Mischbarkeit gewährleistenden Lösungsmittel (z.B. Methanol, Äthanol, Glykol, Tetrahydrofuran oder Dioxan) gelöst ist. Die Hydrolysetemperaturen liegen im Bereich von 50 bis 100°C und die Reaktionszeiten im Bereich von 24 bis 72 Std.

Bei einem weiteren derartigen Verfahren wird die Verbindung I_A durch Hydrolyse eines als Carbonsäure-Vorläufer dienenden Nitrils erzeugt. Die Hydrolyse kann mit Hilfe von Basen (wie Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid) in wässrigen Medien durchgeführt werden. Nach Bedarf werden Hilfslösungsmittel (Cosolventien), wie Methanol, Äthanol, Tetrahydrofuran oder Dioxan, zugesetzt. Die Temperatur liegt im Bereich von 0 bis 100°C und die Reaktionszeit im Bereich von 1 bis 48 Std.

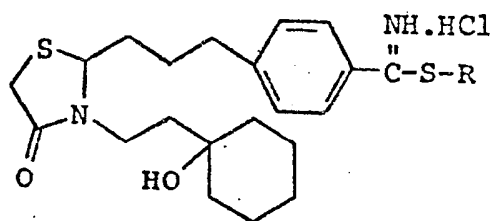
Bei einem weiteren derartigen Verfahren stellt man die Verbindung I_A durch alkalische Hydrolyse von Iminoester-Hydrochlorid-Vorläufern her. Diese Verbindungen haben die allgemeine Formel



in der R ein Nieder-alkylrest ist.

Die Hydrolyseprozesse werden in Gemischen von Wasser und niederen Alkoholen, wie Methanol oder Äthanol, durchgeführt. Mit Vorteil verwendbare Basen sind Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid, welche gewöhnlich in einem Anteil von 3 bis 6 Mol pro Mol Iminoester-hydrochlorid eingesetzt werden. Geeignete Temperaturen liegen im Bereich von 25 bis 75°C und geeignete Reaktionszeiten im Bereich von 24 bis 72 Stunden.

Bei noch einem derartigen Verfahren wird die Verbindung I_A durch alkalische Hydrolyse von Thioiminoester-hydrochlorid-Vorläufern hergestellt. Diese Verbindungen haben die allgemeine Formel:

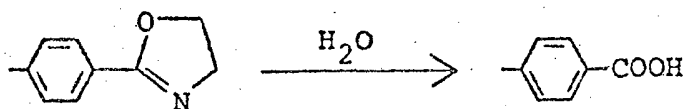


in der R ein Nieder-alkylrest ist.

Die Hydrolyseprozesse werden in Gemischen von Wasser und niederen Alkoholen, wie Methanol oder Äthanol, durchgeführt. Mit Vorteil verwendbare Basen sind Natrium-, Kalium- oder Lithiumhydroxid, welche gewöhnlich in einem Anteil von 3 bis 6 Mol pro Mol Thioiminoester-hydrochlorid eingesetzt werden. Geeignete Temperaturen liegen im Bereich von 25 bis 75°C und geeignete Reaktionszeiten im Bereich von 24 bis 72 Stunden.

Ein weiteres derartiges Verfahren besteht in der Hydrolyse

einer Oxazolingruppe, welche eine latente Carboxylgruppe darstellt; beispielsweise gemäss folgender Gleichung:



Die Oxazolingruppe kann mit starken Säuren (wie Schwefel-, Chlorwasserstoff- oder Trifluoressigsäure) in Wasser oder wässrigem Methanol oder Äthanol unter Bildung der Verbindung I_A hydrolysiert werden. Die Hydrolyse wird während 1 bis 24 Std. im Temperaturbereich von 0 bis $30^\circ C$ vorgenommen.

Noch ein derartiges Verfahren besteht darin, dass man die Verbindung I_A durch Hydrolyse eines Selenylesters in Gegenwart von Quecksilber(II)-chlorid herstellt. Die Reaktionszeit beträgt dabei 30 Min. bis 3 Std. und die Temperatur 0 bis $65^\circ C$. Geeignete Reaktionsmedien sind Tetrahydrofuran oder Acetonitril mit Calcium- oder Cadmiumcarbonat.

Ein weiteres derartiges Verfahren besteht in der säurekatalysierten Verseifung von Alkylestern der Verbindung I_A . Diese Verseifungen werden in Gemischen von Wasser und einem für Mischbarkeit sorgenden Lösungsmittel, wie einem niederen Alkanol, Essigsäure, Dioxan oder Tetrahydrofuran, in Gegenwart einer starken Säure, wie von Schwefel- oder Chlorwasserstoffsäure, durchgeführt. Die Reaktionstemperaturen liegen im Bereich von 25 bis $95^\circ C$ und die Reaktionszeiten im Bereich von 1 bis 12 Stunden.

Ebenfalls einbezogen sind Methoden zur alkalischen Verseifung niederer Alkylester der Verbindung I_A , welche vorstehend (insbesondere in den Beispielen 2, 3 und 4) näher erläutert wurden.

Eine weitere Gruppe von Verfahren zur Bildung der Propylbenzoessäure-Seitenkette der Verbindung I_A beruht auf nicht-hydrolytischen Abspaltungen geeigneter funktioneller Gruppen zur Bildung der Carboxylgruppe.

Bei einem dieser Verfahren wird die Verbindung I_A durch Hydrogenolyse ihrer Arylmethylester hergestellt. Als Ester werden am zweckmässigsten der Benzylester, substituierte Benzylester und der Benzhydrylester verwendet. Man kann einen Palladiumkatalysator einsetzen, welcher mit Holzkohle (Aktivkohle) als Trägersubstanz kombiniert werden kann. Als Lösungsmittel können Alkohole (wie Methanol oder Äthanol) oder aprotische Verbindungen (wie Äthylacetat oder Dioxan) dienen. Man arbeitet bei Wasserstoffdrücken von 1 bis 4 atm. Die Reaktionstemperaturen können im Bereich von 25 bis 60°C liegen. Die Umsetzungen werden bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge durchgeführt.

Bei einem weiteren derartigen Verfahren wird die Verbindung I_A durch nicht-hydrolytische Spaltung von Cinnamylester-Vorläufern hergestellt. Es handelt sich um ein zweistufiges Verfahren, jedoch wird das Zwischenprodukt der ersten Stufe nicht isoliert, wodurch der Synthese ein funktionell einstufiger Charakter verliehen wird.

In der ersten Verfahrensstufe wird ein Quecksilber(II)-salz, vorzugsweise Quecksilber(II)-acetat, an die Doppelbindung des Cinnamylesters angelagert. Diese Verfahrensstufe wird in Methanol oder Äthanol unter Verwendung einer katalytischen Menge einer starken Säure, (z.B. von Salpetersäure) durchgeführt. Man arbeitet bei Temperaturen von 15 bis 35°C und Reaktionszeiten von 2 bis 6 Stunden. Die erste Stufe wird durch Zugabe von Natrium- oder Kaliumbicarbonat und Abdampfen des Lösungsmittels bei vermindertem Druck beendet.

Die zweite Verfahrensstufe (Demerkurierung/Abspaltung) besteht darin, dass man die als Rückstand erhaltene Quecksilberverbindung mit Cyclohexan und einer wässrigen Lösung von 8 bis 12 Äquivalenten Natrium- oder Kaliumthiocyanat bzw. -rhodanid verrührt. Diese Verfahrensstufe wird während 12 bis 48 Stunden bei 15 bis 40°C durchgeführt. Die bei der Abspaltung erhaltene Säure wird durch Ansäuern des Reaktionsgemisches ausgefällt.

Ein weiteres Verfahren besteht in der nicht-hydrolytischen Spaltung von niederen Alkylestern durch Umsetzung solcher Ester mit Trimethylsilyljodid in Chloroform oder Tetrachlorkohlenstoff. Die Reaktionszeit beträgt 1 bis 48 Stunden, während die Umsetzungstemperaturen im Bereich von 30 bis 65°C liegen.

Bei einem weiteren derartigen Verfahren wird die Verbindung I_A durch Pyrolyse eines tert.-Butylesters hergestellt. Die Umsetzung kann in Kohlenwasserstofflösungsmitteln (wie in Benzol oder den Xylolen) bei deren jeweiligen Siedepunkten durchgeführt werden. Zur Förderung der Reaktion wird ein Säurekatalysator, wie Trifluoressigsäure, p-Toluolsulfonsäure oder Kamphersulfonsäure, zugesetzt.

Noch ein weiteres derartiges Verfahren umfasst eine nicht-hydrolytische Esterspaltung durch reduzierende Abspaltung einer β -(Trimethylsilyl)-äthylestergruppe mit Hilfe von Tetrabutylammoniumfluorid. Die Reaktion wird bei 10 bis 60°C in Lösungsmitteln, wie Dimethylsulfoxid, Tetrahydrofuran oder Dioxan, unter wasserfreien Bedingungen durchgeführt. Die Reaktionszeit schwankt von einer Sofortreaktion bis zu 5 Stunden. Man kann für die Esterspaltung auch andere Fluorionen liefernde Substanzen verwenden, beispielsweise Kaliumfluorid in Gegenwart von 1,4,7,10,13,16-Hexaoxacyclooctadekan in einem geeigneten Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran oder Diäthyläther.

Bei einem weiteren derartigen Verfahren wird eine 2,2,2-Trihalogenäthylestergruppe mit metallischem Zink in Lösungsmitteln, wie Methanol, Äthanol oder wässriger Essigsäure, reduzierend abgespalten. Das Halogenatom des Trihalogenäthylesters kann ein Chlor- oder Bromatom sein. Der Temperaturbereich beträgt 25 bis 70°C und der Bereich der Reaktionszeit 30 Minuten bis 36 Stunden.

Bei einem weiteren solchen Verfahren stellt man die Verbindung I_A durch Abspaltung einer Methylthiomethylestergruppe her. Die Estergruppe kann unter nicht-wässrigen Bedingungen, z.B. unter Verwendung von Trifluoressigsäure, bei Temperaturen von 0 bis 50°C unter Anwendung einer Reaktionszeit von 15 Min. bis 2 Std. abgespalten werden. Wahlweise kann man die Estergruppe in einer Aceton/Wasser-Lösung mit einem Gehalt von Methyljodid abspalten. Die Reaktionszeit variiert von 10 bis 24 Std. bei Temperaturen im Bereich von 23 bis 100°C.

Bei einem weiteren solchen Verfahren wird die Verbindung I_A durch reduzierende Spaltung eines entsprechenden 2-Anthraquinomethylesters nach einem Elektronenübertragungsprozess hergestellt. Die Umsetzung wird in Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, Hexamethylphosphortriamid oder N-Methylpyrrolidon bei Temperaturen von 15 bis 30°C durchgeführt. Die Reaktionszeit beträgt 1 bis 36 Stunden, wobei man Basen, wie Triäthylamin oder andere tertiäre Amine, z.B. Diisopropyläthylamin, verwendet. Das Elektronenübertragungsmittel kann auf einem festen Träger, z.B. einem mit 9,10-Dihydroxyanthracenresten funktionalisierten Polystyrolharz, verankert werden. Die Esterspaltung kann auch mit Natriumdithionit (5 Äquivalente) in Wasser/Dioxan oder durch Photolyse des Esters (bei 350 nm) in N-Methylmorpholin enthaltendem Isopropanol erfolgen.

Noch ein solches Verfahren umfasst die oxidative Spaltung

des Hydrazids der Verbindung I_A . Diese Umsetzung kann in Acetonitril, Tetrahydrofuran oder Dioxan mit Wasser als Hilfslösungsmittel bei Temperaturen von 0 bis 40°C während 30 Min. bis 5 Std. durchgeführt werden. Als Oxidationsmittel wird mit Vorteil Cer(IV)-ammoniumnitrat eingesetzt.

Bei einem weiteren derartigen Verfahren wird die Verbindung I_A durch reduzierende Abspaltung einer 2-p-Toluol-sulfonyläthylgruppe hergestellt. Die Abspaltung wird mit Hilfe starker Basen, wie von 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en, 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undec-5-en, Diisopropyläthylamin oder Tetramethylpiperidin in aprotischen Lösungsmitteln, wie Benzol, Toluol oder Tetrahydrofuran, während 1 bis 12 Std. bei 0 bis 110°C durchgeführt. Wahlweise kann die durch Abspaltung erfolgende Hydrolyse auch mit alkoholischem Natrium- oder Kaliumhydroxid in Äthanol oder Isopropanol bei 0 bis 100°C erreicht werden.

Bei noch einem derartigen Verfahren erfolgt eine nicht-hydrolytische Spaltung eines Benzylesters der Verbindung I_A unter Verwendung von Natrium- oder Kaliumthiocyanat bzw. -rhodanid in Lösungsmitteln, wie Dimethylformamid, Hexamethylphosphortriamid oder N-Methylpyrrolidon. Man kann bei Temperaturen von 23 bis 170°C und Reaktionszeiten von 1 bis 18 Std. arbeiten.

Bei einem weiteren derartigen Verfahren zur Herstellung der Verbindung I_A wird ein β -Halogenester einer Elektrolyse bei geregelter Potential unterworfen. Beispiele für geeignete Lösungsmittel sind Alkohole, Dimethylformamid und Acetonitril. Man kann in einem Temperaturbereich von 0 bis 15°C arbeiten. Eine Protonenquelle, wie Essig- oder Trifluoressigsäure, kann zugesetzt werden. Man kann den inerten Elektrolyt auch durch Zugabe von Lithiumacetat oder -chlorid oder ähnlicher Substanzen modifizieren. Die Reaktionszeit liegt im Bereich von 1 bis 5 Stunden.

Gemäss einem weiteren solchen Verfahren zur Herstellung der Verbindung I_A führt man eine nicht-hydrolytische Spaltung eines Anthrylesters durch. Bei dieser Reaktion verwendet man Natrium- oder Kaliummethylmercaptid oder -äthylmercaptid in Dimethylformamid oder Hexamethylphosphortriamid bei -25 bis 30°C. Die Reaktionszeit liegt im Bereich von 30 Sek. bis 6 Stunden.

Bei noch einem Verfahren zur Herstellung der Verbindung I_A führt man eine nicht-hydrolytische Esterspaltung am Methyl-ester-Vorläufer von I_A unter Verwendung von Lithiumjodid als Reagens durch. Man kann Lösungsmittel wie 2,4,6-Kollidin, Dimethylformamid oder N-Methylpyrrolidinon verwenden. Die bevorzugte Reaktionstemperatur ist der Siedepunkt des verwendeten Lösungsmittels. Die Reaktion ist spezifisch für Methylester.

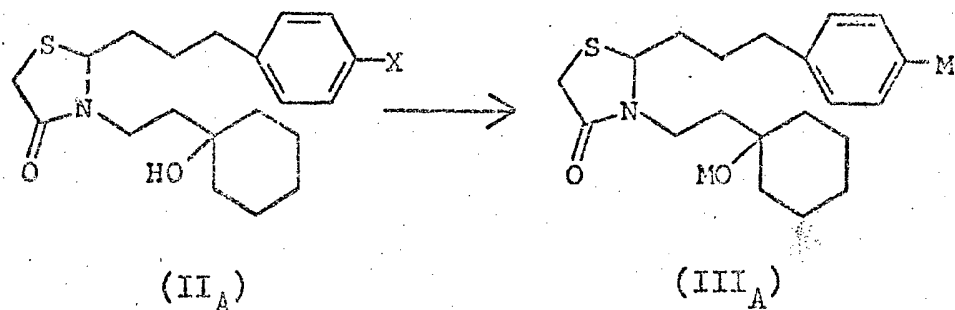
Zu weiteren Methoden zur Bildung der Propylbenzoesäure-Seitenkette der Verbindung I_A gehören die nachstehend erläuterten Verfahren.

Bei einem Verfahren stellt man die Verbindung I_A durch katalytische Hydrogenolyse von Vorläufern mit einem oder mehreren Halogensubstituenten am Benzolring her. Die Halogensubstituenten können Chlor-, Brom- oder Jodatome sein. Als Katalysator dient Palladium, welches mit Holzkohle als Trägersubstanz kombiniert werden kann. Man arbeitet in Gegenwart eines Lösungsmittels; als solches kann ein Alkohol (Methanol oder Äthanol) oder eine aprotische Verbindung, wie Äthylacetat, Dioxan oder Dimethylformamid, verwendet werden. Wasserstoffdrücke von 1 bis 5 atm werden bei Temperaturen von 25 bis 50°C angewendet. Die Reaktion wird so lange fortgesetzt, bis die theoretische Wasserstoffaufnahme festgestellt werden kann.

Bei einem weiteren Verfahren zur Herstellung der Verbindung I_A hydriert man Vorläufer, welche acetylenische oder olefinische Bindungen in der den Thiazolidinonring mit dem Benzolring verbindenden Kohlenstoffkette aufweisen.

Die acetylenischen und olefinischen Vorläufer werden jeweils in Gegenwart von Palladium als Katalysator hydriert. Das Palladium wird vorteilhafterweise mit Holzkohle als Träger-substanz kombiniert. Man arbeitet in Gegenwart eines Lösungsmittels; als solches kann man einen Alkohol (Methanol oder Äthanol) oder eine aprotische Substanz, wie Äthylacetat oder Dioxan, verwenden. Es werden Wasserstoffdrücke von 1 bis 5 atm bei Temperaturen von 20 bis 40°C angewendet. Die Reaktionen werden so lange fortgesetzt, bis die theoretischen Wasserstoffmengen aufgenommen worden sind. Bei Acetylenen sind dies 2 molare Äquivalente (2 Mol/Mol), während bei Olefinen 1 molares Äquivalent verwendet wird.

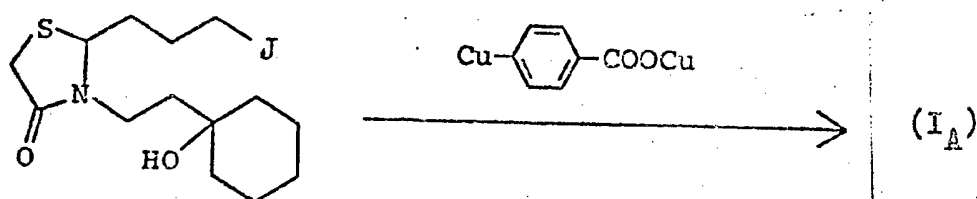
Bei einer weiteren Methode wird eine Verbindung der allgemeinen Formel II_A, in welcher X ein Halogenatom (Chlor-, Brom- oder Jodatome) bedeutet, mit einem Alkali- oder Erdalkalimetall oder einer Verbindung dieser Metalle, vorzugsweise mit Magnesium oder Butyllithium, zu einer Verbindung der allgemeinen Formel III_A wie folgt umgesetzt:



(M = Alkali- oder Erdalkalimetallatom)

Die Verbindung III_A wird mit Kohlendioxid umgesetzt, wonach man die gewünschte Verbindung I_A durch Säureaufarbeitung gewinnt. Optimale Ausbeuten werden erzielt, wenn man die Metallisierung bei niedriger Temperatur vornimmt und die Umsetzung mit CO_2 rasch durchführt, ohne die metallisierten Zwischenprodukte stehenzulassen. Die Reaktion erfordert inert aprotische organische Lösungsmittel. Bevorzugt werden Äther, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

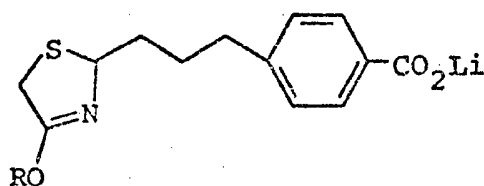
Bei einem weiteren derartigen Verfahren wird eine Thiazolidinonverbindung, die einen 2-(3-Halogenpropyl)-Substituenten aufweist, mit einem 4-Metallobenzoesäuresalz, z.B. dem aus der nachstehenden Gleichung ersichtlichen Organokupferreagens, umgesetzt:



Die Reaktion kann in Äther oder Tetrahydrofuran während 3 bis 5 Std. bei -20 bis 25°C durchgeführt werden. Durch Säureaufarbeitung erhält man die Verbindung I_A .

Die nachstehend erläuterten Verfahren sind Methoden zur Bildung oder Einführung der Hydroxycyclohexyläthyl-Seitenkette in 3-Stellung des Thiazolidinonrings.

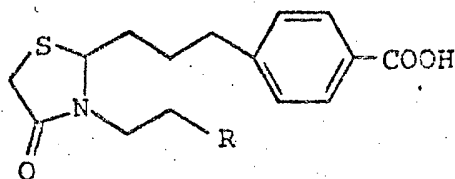
Eines dieser Verfahren besteht in der Alkylierung eines Iminoäthers der allgemeinen Formel:



mit einem Hydroxycyclohexyläthylhalogenid. Bei der Alkylierung verwendet man vorzugsweise Methyl- oder Äthyliminoäther. Jodide werden gegenüber den Bromiden als Alkylierungsmittel stets bevorzugt. Die Reaktion kann in Dimethylformamid (DMF), Hexamethylphosphortriamid (HMPA) oder Tetrahydrofuran (THF) durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur liegt zweckmässig im Bereich von 25 bis 100°C und die Reaktionszeit zweckmässig im Bereich von 5 bis 24 Stunden.

Bei einem weiteren derartigen Verfahren wird die Verbindung I_A durch Alkylierung eines Thiazolidinons mit einem Jodid erzeugt. Zur Bildung des Thiazolidinonanions eignet sich Lithium-, Natrium- oder Kaliumhydrid. Die Alkylierung kann in DMF, HMPA, THF, DME oder anderen polaren aprotischen Lösungsmitteln durchgeführt werden. Die Reaktionstemperatur liegt vorzugsweise im Bereich von 0 bis 70°C und die Reaktionszeit im Bereich von 2 bis 24 Stunden.

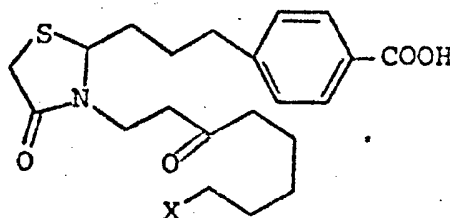
Bei einem weiteren derartigen Verfahren stellt man die Verbindung I_A durch Umsetzung eines Metallderivats eines 1,5-Dihalogenpentans mit einem substituierten Thiazolidinon der nachstehenden allgemeinen Formel her:



in der R eine Carboxylgruppe oder ein Derivat davon, z.B. eine Carboxyester- oder Carbonsäurehalogenidgruppe, darstellt. Bei diesem Verfahren wird ein Metallderivat bei niedriger Temperatur (von -78°C bis zur Rückflusstemperatur, vorzugsweise von -40 bis 0°C, bei sehr aktiven Metallen und von 0°C bis zur Rückflusstemperatur bei weniger aktiven

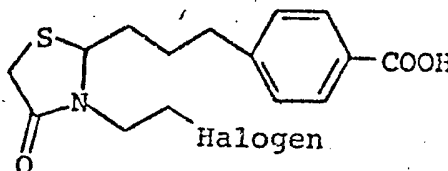
Metallen) umgesetzt. Als Reaktionslösungsmittel dienen inerte aprotische Lösungsmittel, wie Diäthyläther, Tetrahydrofuran oder Dioxan.

Ein weiteres ähnliches Verfahren, welches unter analogen Reaktionsbedingungen durchgeführt wird, umfasst den intramolekularen Ringschluss eines substituierten Thiazolidinons der allgemeinen Formel:



in der X ein Halogenatom (Brom-, Chlor- oder Jodatome) ist, wobei die genannte Verbindung mit einem Erdalkalimetall (vorzugsweise Magnesium) umgesetzt und das Umsetzungsprodukt hydrolysiert wird.

Ein weiteres derartiges, unter Verwendung von Organometall-Zwischenprodukten bei analogen Reaktionsbedingungen durchgeführtes Verfahren besteht darin, dass man eine N-Halogenäthylverbindung der allgemeinen Formel:

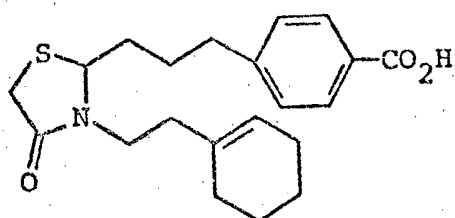


unter Grignard-Bedingungen mit Cyclohexanon umgesetzt und das Reaktionsprodukt hydrolysiert. Ein Brom- oder sonstiges

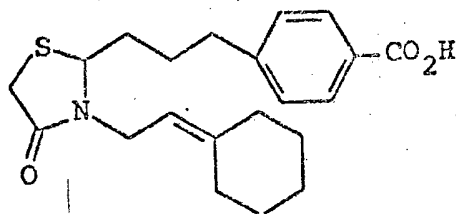
Halogenthiazolidinon wird mit einem Metallisierungsmittel (wie Magnesium oder Lithium) in einem polaren aprotischen Lösungsmittel (wie Äther oder Tetrahydrofuran) während 1 bis 24 Std. bei 0°C bis zur Rückflusstemperatur in einer Argon- oder Stickstoffatmosphäre umgesetzt. Die erhaltene metallisierte Verbindung wird dann mit einem Äquivalent Cyclohexanon zum gewünschten Thiazolidinon I_A umgesetzt.

Wahlweise wird das nächstniedrigere Homologe der vorgenannten N-Halogenäthylverbindung nach der Metallisierung mit Methylencyclohexanoxid in einem aprotischen Lösungsmittel (vorzugsweise Äther oder Tetrahydrofuran) während 1 bis 24 Std. bei 0°C bis zur Rückflusstemperatur umgesetzt, wobei man die Verbindung I_A nach Säureaufarbeitung erhält.

Bei einem weiteren Verfahren wird die Verbindung I_A durch Hydratisierung eines Olefin-Vorläufers erzeugt. Als Olefin dient vorzugsweise die Verbindung A, jedoch kann man auch die Verbindung B verwenden:



(A)

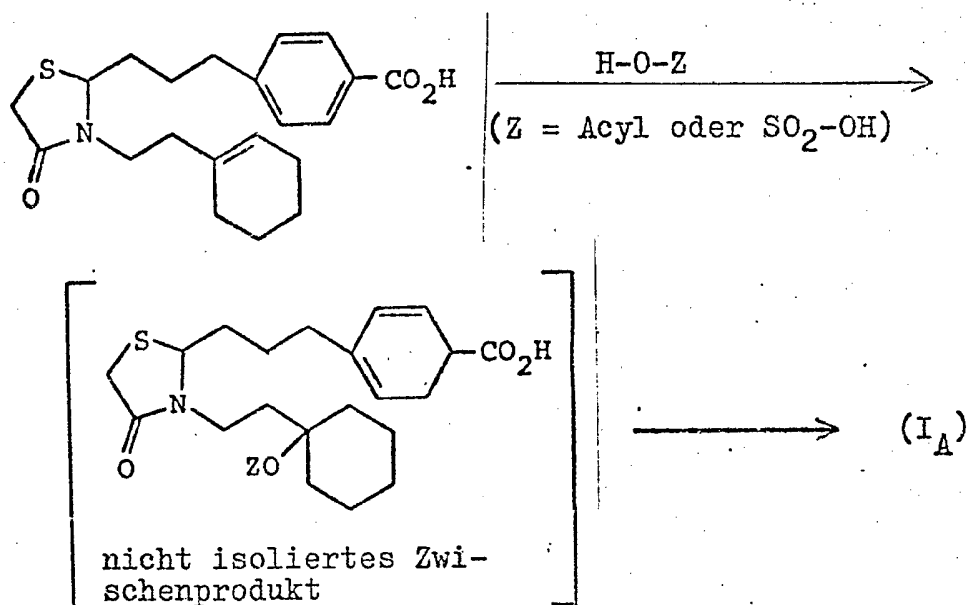


(B)

Die Hydratisierung kann mit Hilfe verschiedener Reagentien durchgeführt werden, von welchen sich jedes an die Doppelbindung anlagert. Es entsteht ein Zwischenprodukt, das häufig eine geringe Beständigkeit aufweist. Das Zwischenprodukt wird nicht isoliert, sondern im Rahmen eines Aufarbeitungsprozesses in die gewünschte Hydroxylverbindung überge-

führt. Zwei grosse Gruppen von Hydratisierungsmethoden sind besonders vorteilhaft:

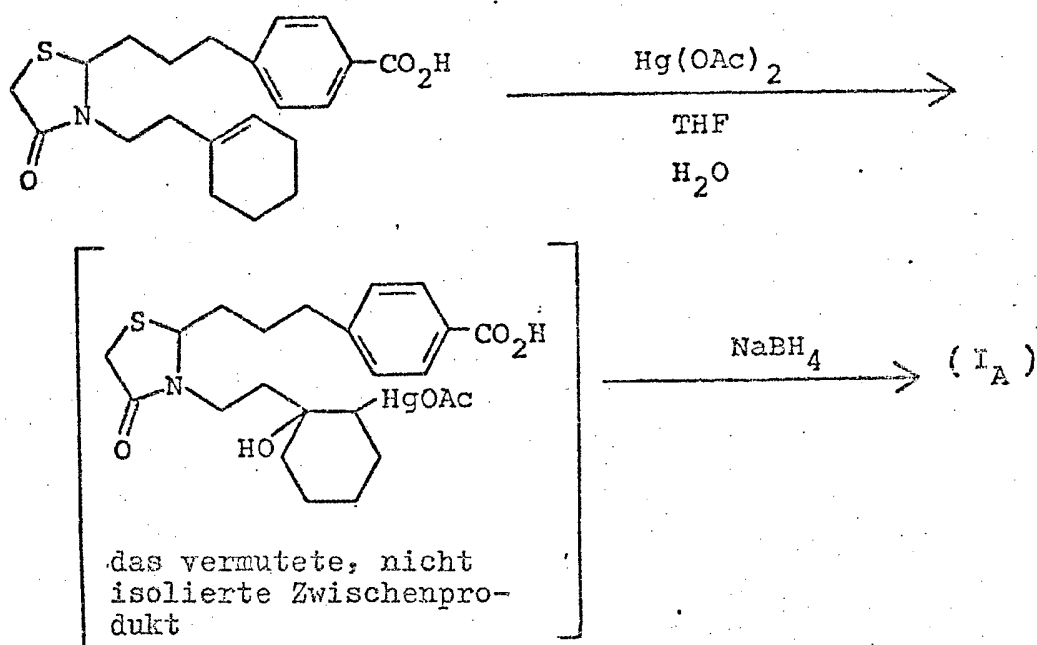
- 1) Anlagerung einer Säure an die Doppelbindung, wobei als Zwischenprodukt ein Ester entsteht, der nicht isoliert, sondern bei der Aufarbeitung zur Hydroxylverbindung hydrolysiert wird. Besonders gut brauchbare Säuren sind Trifluoressigsäure und Schwefelsäure oder Ameisensäure mit einem katalytischen Anteil von Schwefelsäure oder Essigsäure mit einem katalytischen Anteil von Schwefelsäure. Das Verfahren wird durch das nachstehende allgemeine Reaktionsschema erläutert:



Die Säureaddition wird in einem Säureüberschuss als Lösungsmittel bei Temperaturen von 20 bis 40°C während 2 bis 8 Stunden durchgeführt.

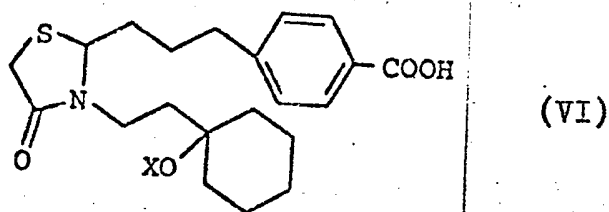
- 2) Oxymerkurierungs/Demerkurierungs-Prozess: Bei diesem Verfahren wird ein Quecksilber(II)-salz (vorzugsweise Queck-

silber(II)-acetat oder -trifluoracetat) an die olefinische Bindung angelagert. Die gebildete Quecksilberverbindung wird nicht isoliert. Die Umsetzung wird in wässrigem Tetrahydrofuran während 20 bis 48 Std. bei 10 bis 40°C durchgeführt. Die nicht-isolierte Quecksilberadditionsverbindung wird in Lösung mit einer Lösung von Natrium- oder Kaliumborhydrid in Natronlauge umgesetzt, wobei das zweiwertige Quecksilber zu Quecksilbermetall reduziert und die gewünschte Hydroxylverbindung erhalten werden. Die Umsetzung mit dem Borhydridreagens erfolgt spontan und wird bei 0 bis 25°C vorgenommen. Die Reaktion findet gemäss folgendem allgemeinem Schema statt:



Ein weiteres derartiges Verfahren zur Bildung der den N-Substituenten darstellenden Seitenkette umfasst Methoden zur Abspaltung einer Hydroxyl-Schutzgruppe, wodurch die Hydroxylgruppe unter Bildung der Verbindung I_A regeneriert wird. Die das Wasserstoffatom der Hydroxylgruppe ersetzende Schutzgruppe ist eine Tetrahydropyranylgruppe, ein Alkyl-, Alkanoyl-,

Aroyl-, Trialkylsilyl-, Alkoxyalkyl- oder Alkylthioalkylrest, eine Benzylgruppe oder ein Alkoxy-carbonylrest und wird in der allgemeinen Formel VI durch das Symbol X wiedergegeben:



Bei einem solchen Verfahren, wobei X ein Trialkylrest, eine Silyl-, Vinyläther-, Vinylthioäther-, Tetrahydropyranyl-, Thioacetal-, Thioketal-, Tetrahydrofuran-, Acetal-, Ketal-, Monothioacetal- oder Monothioketalgruppe, ein Acyl- oder Aroylrest, eine Tritylgruppe oder ein analoger Rest ist, erfolgt die Schutzgruppenabspaltung durch Umsetzung des Thiazolidinons VI mit einer Lewis-Säure (Hg^{++} , Ag^{++} , Zn^{++} oder Mg^{++}), einer Mineralsäure (wie HCl oder H_2SO_4) oder einer organischen Säure (wie p-Toluolsulfonsäure) in einem polaren protischen Lösungsmittel (wie Wasser oder Äthanol) bei Raumtemperatur während 1 bis 24 Stunden.

Bei einem weiteren Verfahren zur Herstellung des gewünschten Produkts wird die einen α -Halogensubstituenten aufweisende Schutzgruppe (z.B. eine 3-Bromtetrahydro-2-pyranylgruppe) durch Umsetzung mit einem Metall (wie Zink) in Gegenwart eines polaren protischen Lösungsmittels (vorzugsweise Methanol, Äthanol oder einer Säure, wie Essigsäure) während 1 bis 24 Std. bei Temperaturen von 25°C bis zur Rückflusstemperatur des Lösungsmittels abgespalten.

Bei einem weiteren Verfahren, bei welchem eine alkylierende Hydrolyse zur Verbindung I_A erfolgt, wird ein Derivat, dessen Hydroxylgruppe durch einen Alkylmonothioacetal- oder Alkyl-

monothioetalrest geschützt ist, bei 0 bis 50°C in einem polaren Lösungsmittel (wie Äther oder Tetrahydrofuran) mit einem Alkylierungsmittel (wie Methyljodid oder Dimethylsulfat) zum alkylierten Derivat umgesetzt, welches dann durch direkte Umsetzung mit Wasser während 1 bis 24 Std. bei 0 bis 50°C hydrolysiert wird.

Bei einer Alternativmethode, bei welcher die Hydroxylgruppe der Verbindung I_A durch einen Alkanoylrest mit 1 bis 5 Kohlenstoffatomen, einen Aroyl- oder Alkoxycarbonylrest oder eine Carbamoylgruppe geschützt ist, spaltet man die Schutzgruppe ab und stellt die gewünschte Verbindung durch alkalische Hydrolyse oder Verseifung her. Man behandelt die geschützte Verbindung mit einer Base, wie Natriumbicarbonat, Natriumhydroxid oder Kaliumhydroxid, in Wasser oder vorzugsweise wässrigem Methanol, wässrigem Tetrahydrofuran oder einem vergleichbaren Lösungsmittelsystem bei 25°C bis zur Rückflusstemperatur während 1 bis 24 Stunden.

Gemäss einem Alternativverfahren zur Bildung des Hydroxycyclohexyläthylsubstituenten wird das Ätherderivat des Hydroxylsubstituenten, d.h. ein Nieder-alkyläther oder ein Benzyläther, mit einer nukleophilen oder latent-nukleophilen Substanz, z.B. Lithiumdiphenylphosphin, Trimethylsilyljodid oder Jod/Diboran, in einem polaren Lösungsmittel während 1 bis 24 Std. bei Temperaturen von 0°C bis zur Rückflusstemperatur umgesetzt.

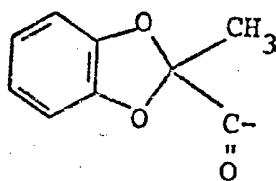
Gemäss einer weiteren Alternativmethode wird der Benzyläther der Verbindung I_A (d.h. die Verbindung VI, bei der X eine Benzylgruppe ist) in Gegenwart eines geeigneten Katalysators (wie von Palladium-auf-Kohle oder Platin) in einem inerten Lösungsmittel (wie Methanol, Äthanol oder Essigsäure) mit Wasserstoff während 1 bis 24 Std. bei Temperaturen von 0 bis 50°C umgesetzt.

Gemäss einer weiteren Methode werden Trialkylsilyl- oder Triarylsilyläther der Verbindung I_A durch Umsetzung mit einer silylophilen Substanz, wie Fluorionen, in einem polaren aprotischen Medium, vorzugsweise Tetrahydrofuran, während 1 bis 24 Std. bei 0 bis 50°C in die Verbindung I_A übergeführt.

Gemäss einer weiteren Alternativmethode, bei welcher das Hydroxylwasserstoffatom der Verbindung I_A durch eine photolytisch angreifbare Gruppe (wie eine o-Nitrobenzylgruppe) ersetzt ist, kann man die gewünschte Verbindung I_A durch Bestrahlung mit Licht wieder bilden. Bei diesem Verfahren bestrahlt man eine Lösung der photolabilen Verbindung 1 bis 24 Std. bei 0 bis 40°C in einem polaren Lösungsmittel (wie Methylendichlorid) mit Wellenlängen von 200 bis 400 nm, wodurch man eine vollständige Schutzgruppenabspaltung an der Alkoholfunktion erzielt.

Gemäss noch einem weiteren Verfahren zur Abspaltung der Hydroxyl-Schutzgruppe wird die Verbindung VI, welche einen 2,2,2-Trichloralkoxycarbonylsubstituenten aufweist, einer Elektrolyse unterworfen. Bei diesem Verfahren wird eine Lösung der Verbindung in einem elektrisch leitenden Lösungsmittel (wie Wasser oder einem Alkohol/Wasser-Gemisch) 1 bis 24 Std. bei 0 bis 25°C einem Strom bei 0,1 bis 5 V ausgesetzt.

Gemäss einer Alternativmethode zur Bildung der Hydroxycyclohexyläthyl-Seitenkette wird ein Vorläufer, bei welchem das Hydroxylwasserstoffatom durch einen labilen Substituenten der Formel:



ersetzt ist, durch enzymatische Hydrolyse in die Verbindung I_A übergeführt. Dabei wird eine Lösung des geschützten Alkohols in einem wässrigen Puffersystem (vorzugsweise Kaliumphosphat) 1 bis 24 Std. bei 20 bis 37°C mit einem hydrolytischen Enzym (wie Chymotrypsin) behandelt.

Gemäss einer weiteren Methode zur Synthese des Produkts durch Bildung der Hydroxycyclohexyläthyl-Seitenkette wird eine Estergruppe der Hydroxylgruppe durch Ammonolyse abgespalten. Die Estergruppe ist ein Nieder-alkanoyl- oder Aroylrest oder vorzugsweise ein γ -Ketoalkanoylrest. Zur Herstellung der gewünschten Verbindung löst man einen Ester der Verbindung I_A in einem polaren Lösungsmittel (vorzugsweise Tetrahydrofuran) und setzt die Lösung 1 bis 24 Std. bei 0 °C bis zur Rückflusstemperatur mit einem Amin (wie Ammoniak oder Hydrazin) um.

Bei einer weiteren Gruppe von Syntheseverfahren stellt man die Verbindung I_A durch eine den Thiazolidinonring bildende Umsetzung her.

Gemäss einem solchen, unter Bildung des Thiazolidinonrings verlaufenden Verfahren wird ein passend substituiertes Imin mit Mercaptoessigsäure oder einem Ester dieser Säure unter azeotropen Bedingungen umgesetzt. Als Lösungsmittel verwendet man vorzugsweise aprotische, mit Wasser nicht mischbare Lösungsmittel, wie Benzol, Toluol oder die Xylole. Die Reaktion wird während 5 bis 24 Std. bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.

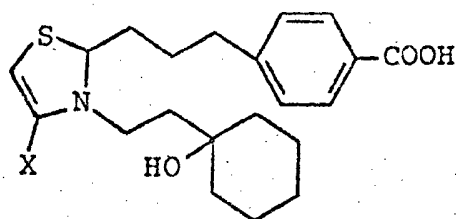
Gemäss einem weiteren Verfahren wird die gewünschte Verbindung durch Kondensation eines N-Alkylmercaptoacetamids mit einem Aldehyd unter azeotropen Bedingungen hergestellt. Als Lösungsmittel können Benzol, Toluol oder die Xylole verwendet

werden. Die Reaktion wird während 5 bis 24 Stunden bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels vorgenommen. Vorzugsweise verwendet man Aryl- und Alkylsulfonsäuren (z.B. p-Toluolsulfonsäure oder Methansulfonsäure) als Katalysatoren für die Kondensation.

Gemäss einem weiteren Verfahren zur Bildung des Thiazolidinonrings wird eine direkte Kondensation von 4-(4-Oxobutyl)-benzoesäure, 1-(2-Aminoäthyl)-cyclohexanol und Mercaptoessigsäure unter azeotropen Bedingungen durchgeführt. Als Lösungsmittel kann man dabei Benzol, Toluol oder die Xylole verwenden. Die Reaktion wird während 7 bis 24 Std. bei der Siedetemperatur des Lösungsmittels durchgeführt.

Gemäss noch einem weiteren Verfahren zur Bildung des Thiazolidinonrings wird eine Reduktion (Sauerstoffabspaltung) an einem Sulfoxid-Vorläufer durchgeführt. Man kann die Reduktion mit den verschiedensten Reduktionsmitteln, z.B. Triphenylphosphin in Essigsäure, vornehmen; die bevorzugte Methode ist jedoch eine katalytische Hydrogenolyse. Als Katalysator dient Palladium, das mit Holzkohle als Träger-substanz kombiniert werden kann. Man wendet Wasserstoffdrücke von 60 bis 100 atm bei Temperaturen von 70 bis 100°C an. Die Reaktion wird bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge fortgesetzt. Man verwendet ein Lösungsmittel, z.B. Äthanol oder Dioxan.

Ein weiteres Verfahren zur Bildung des Thiazolidinonrings der Verbindung I_A besteht in der Hydrolyse einer 4-Halogen-thiazolinverbindung der allgemeinen Formel:



in der X ein Halogenatom, wie ein Chlor-, Brom- oder Jodatom, darstellt. Das 4-Halogen-thiazolin wird in einem wässrigen Medium 1 bis 2 Std. bei Temperaturen von 0 bis 40°C mit einer starken Säure, vorzugsweise Chlorwasserstoff- oder Schwefelsäure, umgesetzt.

Beispiel 37

Herstellung von IA aus N,N-Dimethyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzamid durch Hydrolyse

STUFE A: Herstellung von N,N-Dimethyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzamid

Man gibt eine Lösung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (4,2 g, 0,01 Mol) und Dimethylamin (4,5 g, 0,1 Mol) in Äthanol (40 ml) in eine Druckflasche, verschliesst die Flasche und erhitzt 48 Std. auf 60 bis 65°C. Dann kühlt man die Flasche ab, öffnet sie und dampft die Lösung bei vermindertem Druck ein. Es verbleibt das rohe Dimethylamidprodukt in Form eines sehr viskosen Ölrückstands.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Eine Lösung des Dimethylamids von Stufe A (0,01 Mol) und

Natriumhydroxid (1,6 g, 0,04 Mol) in Methanol (40 ml) und Wasser (10 ml) wird 48 Std. auf 60°C erhitzt. Anschliessend verdünnt man die Lösung mit Wasser (50 ml) und extrahiert mit Methylendichlorid. Beim Ansäuern der wässrigen Schicht mit 6n HCl fällt die gewünschte Verbindung aus.

B e i s p i e l 38

Hydrolyse von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzonitril

STUFE A: Herstellung von 4-{3-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-propyl}-benzonitril

Man gibt eine n-Butyllithiumlösung (2,2 m in Hexan, 2,62 ml, 58 mMol) unter Rühren in einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C zu einer Lösung von Diisopropylamin (8,83 ml, 63 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF, 150 ml) und Hexamethylphosphoramid (HMPA, 13,8 ml). Nach 10 Min. setzt man eine Lösung von p-Tolunitril (6,15 g, 53 mMol) in 20 ml THF zu, wobei ein dunkles, rotbraun gefärbtes Reaktionsgemisch resultiert. Die tiefgefärbte Lösung wird 1 Std. bei 0°C gerührt und dann mit 20 ml THF, welches 2-(2-Bromäthyl)-1,3-dioxolan enthält, versetzt. Nach 1 Std. schreckt man das dunkelgrün gefärbte Reaktionsgemisch mit kaltem Wasser ab und extrahiert mit Diäthyläther. Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 1n HCl und Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und zu einem öligen Rückstand eingedampft. Durch Destillation des Rückstands bei 132 bis 137°C/15 mm Hg erhält man 6,2 g der gewünschten Verbindung.

Analyse $C_{13}H_{15}NO_2$:

	C	H	N
ber.:	71,86	6,96	6,45
gef.:	71,71	7,10	6,31

STUFE A-2: Herstellung von 4-Oxobutylbenzonitril

Man löst 4-{3-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-propyl}-benzonitril (4,5 g, 20,7 mMol) in einem Gemisch von 45 ml Wasser und 90 ml Essigsäure, welches 1 ml konzentrierte Salzsäure enthält. Man erhitzt die erhaltene Lösung 2 Std. auf 60°C, kühlt auf Raumtemperatur ab und neutralisiert die Lösung vorsichtig mit Natriumbicarbonatlösung. Hierauf extrahiert man das wässrige Reaktionsgemisch mit Äther, trocknet die vereinigten Extrakte über wasserfreiem Kaliumcarbonat und dampft ein. Man erhält 3,4 g der gewünschten Verbindung in Form eines Öls.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzonitril

Man versetzt das Produkt der obigen Stufe A-2 (3,7 g, 21,3 mMol) bei Raumtemperatur mit 2 ml Tetrachlorkohlenstoff, welcher 1-Amino-2-[(1-hydroxy)-cyclohexyl]-äthan (3,21 g, 22,4 mMol) enthält. Dann gibt man Natriumsulfat (4 g) zu und rührt den gesamten Ansatz 2 Stunden. Danach filtriert man das Reaktionsgemisch, verdünnt das Filtrat mit 70 ml Benzol und versetzt es mit 2,06 g (22,4 mMol) Thio-glykolsäure. Man kocht das erhaltene Reaktionsgemisch mehrere Stunden unter Rückfluss, kühlt ab und wäscht das Gemisch nacheinander mit 5%iger Salzsäure, gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Natriumchloridlösung. Man trocknet die organische Phase über wasserfreiem Magnesiumsulfat und dampft zu einem Öl ein, welches man durch Chromatographie an Kieselgel unter Verwendung von 2 % Methanol in Chloroform reinigt. Dabei erhält man 2,8 g der analysenreinen Verbindung.

Analyse $C_{21}H_{27}N_2O_2S$:

	C	H	N
ber.:	67,7	7,58	7,5
gef.:	67,3	7,82	7,1

STUFE C: Herstellung von I_A durch Hydrolyse von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzonitril

Man versetzt eine kalte Lösung von Natriumhydroxid (4,8 g, 120 mMol) in 50 ml Wasser mit 3,7 g (100 mMol) 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzonitril, lässt das Gemisch über Nacht bei einer Temperatur von weniger als 30°C stehen, erwärmt das Reaktionsgemisch dann innerhalb von 2 Std. langsam auf 90°C und hält es drei weitere Stunden bei dieser Temperatur. Dann kühlt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur ab und säuert es vorsichtig mit 6n Schwefelsäure an. Man fügt Chloroform hinzu und trennt die Phasen voneinander. Nach weiterer Extraktion der wässrigen Schicht mit Chloroform, Trocknung der vereinigten organischen Extrakte über wasserfreiem Magnesiumsulfat und Eindampfen unter vermindertem Druck erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines Öls, welches beim Stehen kristallisiert.

B e i s p i e l 39

Herstellung von I_A durch Hydrolyse von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzimidat-hydrochlorid

STUFE A: Herstellung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzimidat-hydrochlorid

Ein Gemisch von Benzol (20 ml) und Äthanol (5 ml) wird bei 0°C mit Chlorwasserstoff gesättigt und mit 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzonitril (3,7 g, 0,01 Mol) versetzt. Die erhaltene Lösung wird 24 Std. bei -5 bis 0°C stehengelassen. Nach Zugabe von Äther (50 ml) fällt das gewünschte Imidat-hydrochlorid aus.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man gibt das Imidat-hydrochlorid von Stufe A (0,01 Mol) zu einer Lösung von Natriumhydroxid (0,6 g, 0,04 Mol) in Wasser (10 ml) und Methanol (40 ml), erhitzt die erhaltene Lösung 48 Std. auf 60 bis 65°C, kühlt ab, verdünnt mit 50 ml Wasser und extrahiert mit Chloroform. Dann säuert man die wässrige Lösung mit 6n Salzsäure an, wobei die gewünschte Verbindung in Form eines Öls, welches später kristallisiert, ausfällt.

Beispiel 40

Herstellung von I_A durch Hydrolyse von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzthioimidat-hydrochlorid

STUFE A: Herstellung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzthioimidat-hydrochlorid

Ein Gemisch von Benzol (20 ml) und Äthanthiol (3 ml) wird bei 0°C mit Chlorwasserstoff gesättigt. Man setzt 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzonitril (3,7 g, 0,01 Mol) zu und lässt die entstehende Lösung 24 Std. bei -5 bis 0°C stehen. Nach Zugabe von Äther (50 ml) fällt das gewünschte Thioimidat-hydrochlorid aus.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man gibt das Thioimidat-hydrochlorid von Stufe A (0,01 Mol) zu einer Lösung von Natriumhydroxid (1,6 g, 0,04 Mol) in Wasser (10 ml) und Methanol (40 ml). Man erhitzt die erhaltene Lösung 48 Std. auf 60 bis 65°C, kühlt ab, verdünnt mit

Wasser (50 ml) und extrahiert mit Chloroform. Dann säuert man die wässrige Lösung mit 6n Salzsäure an, wobei die gewünschte Verbindung in Form eines Öls, welches später kristallisiert, ausfällt.

B e i s p i e l 41

Herstellung der Verbindung I_A durch Hydrolyse von 2-{4-[3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl]-phenyl}-4,4-dimethyl-2-oxazolin

STUFE A: Herstellung von 2-{4-[3-[2-(1,3-Dioxolanyl)-propyl]-phenyl]}-4,4-dimethyl-2-oxazolin

Man gibt 4-{3-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-propyl}-benzoesäure (0,25 Mol) zu 90 g (0,75 Mol) Thionylchlorid und rührt das Gemisch 24 Std. bei 25°C. Dann destilliert man das überschüssige Thionylchlorid ab, löst das zurückbleibende dunkle Öl in 100 ml Methylenchlorid und gibt die Lösung tropfenweise zu einer mit einem Magnetrührer gerührten Lösung von 39,2 g (0,44 Mol) 2-Amino-2-methyl-1-propanol in 100 ml Methylenchlorid bei 0°C. Das erhaltene Reaktionsgemisch wird 2 Std. bei 0°C gerührt. Der gebildete Niederschlag wird abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und getrocknet. Durch Eindampfen, Abkühlen und Filtration der Methylenchloridlösung erhält man eine weitere Feststoffausbeute. Die vereinigte Feststoffe (0,25 Mol) werden getrocknet und tropfenweise unter Rühren mit Thionylchlorid (35,8 g, 0,3 Mol) versetzt. Wenn die heftige Reaktion nachgelassen hat, giesst man die Lösung in 200 ml Äther. Man filtriert den ausgefallenen Feststoff ab. Durch Neutralisation des Hydrochlorids mit 20%iger Natronlauge und Extraktion mit Äther erhält man die gewünschte Verbindung.

STUFE B: Herstellung von 2-[4-(4-Oxobutyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-2-oxazolin

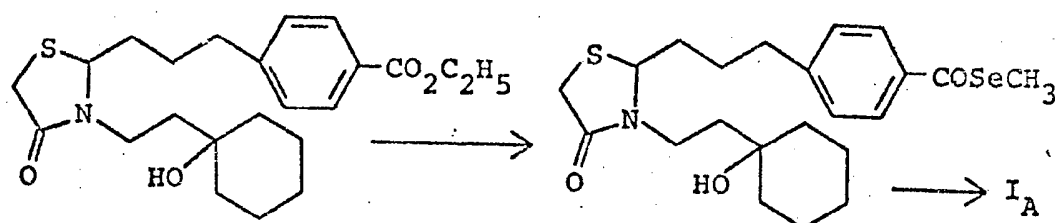
Diese Verbindung wird im wesentlichen gemäss Beispiel 1, Stufe A-2 hergestellt, ausser dass man 2-{3-[3-[2-(1,3-Dioxolanyl)-propyl]-phenyl]}-4,4-dimethyl-2-oxazolin anstelle von Äthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung fällt als sehr viskoses Öl an.

STUFE C: Herstellung von 2-{4-[3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl]-phenyl}-4,4-dimethyl-2-oxazolin

Die Synthese dieser Verbindung erfolgt gemäss Beispiel 47, Stufe B, ausser dass man anstelle von tert.-Butyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat die äquivalente Menge 2-[4-(4-Oxobutyl)-phenyl]-4,4-dimethyl-2-oxazolin einsetzt. Die gewünschte Verbindung fällt als viskoses Öl an.

STUFE D: Herstellung der Verbindung I_A durch Hydrolyse von 2-{4-[3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl]-phenyl}-4,4-dimethyl-2-oxazolin

Das direkt in der obigen Stufe C erhaltene Produkt (3 mMol) wird unter Stickstoff in 40 ml Äthanol, welche 3,6 ml konzentrierte Schwefelsäure enthalten, unter Rückfluss gekocht. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend unter vermindertem Druck auf 1/4 seines Volumens eingedampft und sodann in eine gesättigte Salzlösung eingegossen. Man extrahiert das wässrige Reaktionsgemisch mit Äther. Die Ätherextrakte werden mit 10%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über Kaliumbicarbonat getrocknet und eingedampft. Die gewünschte Verbindung fällt als halbfeste Substanz an, deren Kristallisation beim Stehen fortschreitet.

Beispiel 42Herstellung der Verbindung I_A

STUFE A: Herstellung von Se-Methyl-seleno-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

In einen 50 ml-Seitenarmkolben, welcher 4,1 g (0,052 Mol) Selenpulver enthält, werden 25,2 ml (0,05 Mol) einer 17%igen Toluollösung von Trimethylaluminium gegeben. Das Reaktionsgemisch wird dann 2 Std. unter Rückfluss gekocht und anschliessend auf Raumtemperatur abgekühlt, wodurch das nicht-umgesetzte Selen aus der Lösung absitzen gelassen wird. Man überträgt einen Anteil des Reaktionsgemisches von 1,1 ml (2,2 mMol) mit einer Spritze in eine Lösung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (2,0 mMol) in 5 ml von mit Argon entgastem Methylenchlorid bei 0°C. Nach 30 Min. bei dieser Temperatur erwärmt man die Lösung innerhalb von 30 Min. auf Raumtemperatur und versetzt sie dann mit feuchtem Natriumsulfat. Man extrahiert das erhaltene Gemisch mit Methylenchlorid. Nach dem Eindampfen der vereinigten getrockneten (über Magnesiumsulfat) Extrakte erhält man die gewünschte Verbindung.

STUFE B: Herstellung der Verbindung I_A durch Hydrolyse von Se-Methyl-seleno-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Ein Gemisch von Se-Methylseleno-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (0,525 mMol), 293 mg (1,07 mMol) frisch sublimiertem Quecksilber(II)-chlorid und 2,4 mg (2,14 mMol) Calciumcarbonat in nassem (wasserhaltigem) Acetonitril (6 ml) wird 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Man verdünnt das Reaktionsgemisch dann mit Wasser (30 ml), extrahiert mit Chloroform, filtriert die organischen Extrakte durch Celite (Kieselgur), trocknet das Filtrat über Magnesiumsulfat und dampft zur festen gewünschten Verbindung ein.

Beispiel 43

Herstellung der Verbindung I_A aus Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat durch Hydrolyse unter sauren Bedingungen

Ein Gemisch von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (10 mMol), Äthanol (80 ml) und 1n Salzsäure (30 ml) wird 10 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann kühlt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur ab, verdünnt mit Wasser (200 ml) und extrahiert mit Chloroform. Man wäscht den organischen Extrakt zweimal mit Natriumchloridlösung, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum zu einem Ölrückstand ein, welchen man säulenchromatographisch an Kieselgel reinigt. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung.

B e i s p i e l 44

Herstellung der Verbindung I_A aus Benzyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoat durch Hydrogenolyse

STUFE A: Herstellung von Benzyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoat

Man gibt Natriummetall (0,3 g, 0,013 Mol) zu Benzylalkohol (6,5 g, 0,06 Mol) und erhitzt das Gemisch unter Rühren auf 60°C, um die Bestandteile in Lösung zu bringen. Dann fügt man Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (4,2 g, 0,01 Mol) hinzu, erhitzt die erhaltene Lösung 8 Std. auf 95°C, kühlt die Lösung ab, fügt Äther (50 ml) und Wasser (50 ml) hinzu, trennt die Ätherschicht ab, wäscht sie dreimal mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Dabei bleibt der rohe Benzylester zurück, welchen man chromatographisch an Kieselgel unter Elution mit 2 % Methanol in Chloroform reinigt.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man hydriert eine Lösung des Benzylesters von Stufe A (0,01 Mol) in Äthylacetat (50 ml) bei 25 bis 27°C/1 atm über 1,5 g eines 5 % Palladium-auf-Holzkohle enthaltenden Katalysators (nachstehend "Pd/C-Katalysator" genannt) bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge (0,01 Mol). Anschliessend filtriert man den Katalysator ab, dampft das Lösungsmittel ab und reinigt das erhaltene Rohprodukt chromatographisch an Kieselgel unter Elution mit 2 % Methanol in Chloroform. Die auf diese Weise erhaltene gewünschte Verbindung ist ein kristalliner Feststoff.

Beispiel 45

Herstellung der Verbindung I_A durch Spaltung von Cinnamyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat unter Anwendung der Merkurierung/Demerkurierung

STUFE A: Herstellung von Cinnamyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Man gibt Natriummetall (0,3 g, 0,0013 Mol) zu Cinnamylalkohol (8,1 g, 0,06 Mol) und erhitzt das Gemisch unter Rühren auf 60°C, um die Bestandteile in Lösung zu bringen. Dann setzt man Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (4,2 g, 0,01 Mol) zu und erhitzt die erhaltene Lösung 8 Std. auf 95°C. Dann kühlt man die Lösung ab und versetzt sie mit Äther (50 ml) und Wasser (50 ml). Die Ätherschicht wird abgetrennt, dreimal mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Beim Abdampfen des Lösungsmittels bleibt der rohe Cinnamylester zurück, welchen man chromatographisch an Kieselgel unter Elution mit 2 % Methanol in Chloroform reinigt.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Ein Gemisch aus dem Cinnamylester von Stufe A (0,01 Mol), Quecksilber(II)-acetat (0,012 Mol), Salpetersäure (0,001 Mol) und Methanol (50 ml) wird 4 Std. bei 27°C gerührt, mit festem Natriumbicarbonat versetzt und weitere 30 Min. bei 27°C gerührt. Anschliessend dampft man das Methanol bei vermindertem Druck ab und verrührt den Rückstand 18 Std. bei 27°C mit Cyclohexan (50 ml) und einer Lösung von Kaliumthiocyanat (0,1 Mol) in Wasser (120 ml). Dann trennt man die wässrige Schicht ab und säuert sie mit 6n Salzsäure an. Die gewünschte Verbindung scheidet sich dabei als viskoses Öl ab. Man reinigt das Öl durch Säulenchromatographie an Kieselgel, wobei man das gewünschte Produkt als kristallinen Feststoff erhält.

Beispiel 46

Herstellung der Verbindung I_A durch nicht-hydrolytische Esterspaltung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Eine Lösung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (1,25 g, 3 mMol) in 25 ml Chloroform wird mit 8 bis 10 Äquivalenten von frisch destilliertem Trimethylsilyljodid versetzt. Man erwärmt die erhaltene Lösung 35 Std. auf 50°C, kühlt ab und giesst die Lösung in 50 ml Wasser ein. Nach der Phasenauftrennung extrahiert man die wässrige Schicht mit Chloroform. Die vereinigten organischen Extrakte werden über wasserfreiem Kaliumcarbonat getrocknet, filtriert und eingedampft. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung.

Beispiel 47

Herstellung der Verbindung I_A durch Pyrolyse von tert.-Butyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

STUFE A: Herstellung von tert.-Butyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat

STUFE A-1: Herstellung von 4-{3-[2-(1,3-Dioxolanyl)-propyl]-benzoesäure

Man gibt eine n-Butyllithiumlösung (2,3 m in Hexan; 17,5 ml, 40 mMol) unter Stickstoff tropfenweise bei 0°C zu einer mit einem Magnetührer gerührten Lösung von Diisopropylamin (4,04 g, 40 mMol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (THF) und Hexamethylphosphortriamid (HMPA, 5 ml). Die dabei erhaltene Lösung versetzt man mit 2,77 g (20 mMol) p-Toluylsäure in 10 ml THF, wobei man ein grünbraun gefärbtes Reaktionsgemisch erhält. Man rührt das Gemisch wei-

tere 30 Min. bei 0°C, setzt dann 2-(2-Bromäthyl)-1,3-dioxolan in 5 ml THF zu und rührt den Ansatz nach beendeter Zugabe weitere 30 Minuten. Dann schreckt man das Reaktionsgemisch mit kaltem Wasser ab, trennt die organische Phase ab, säuert die wässrige Schicht mit 2n Salzsäure an und extrahiert sie mit Äther. Die vereinigten Ätherextrakte werden über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft, wobei man einen festen Rückstand erhält.

STUFE A-2: Herstellung von tert.-Butyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat

Der gemäss obiger Stufe A-1 erhaltene feste Rückstand wird in Benzol suspendiert und die Suspension mit Oxalylchlorid (3,5 ml, 40 mMol) versetzt. Man erhitzt das erhaltene Reaktionsgemisch 3 Std. auf 45°C und befreit es dann unter vermindertem Druck vom Lösungsmittel und überschüssigen Reagens. Dabei erhält man ein Öl, welches man bei 0°C mit tert.-Butanol (2,85 ml, 30 mMol) und Triäthylamin (4,2 ml, 30 mMol) in 20 ml THF bei 5°C versetzt. Nach 1 Std. giesst man das Reaktionsgemisch in 50 ml Wasser und extrahiert mit Äther. Die vereinigten Ätherextrakte werden mit Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und an einem Rotationsverdampfer eingedampft. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines Öls.

STUFE A-3: Herstellung von tert.-Butyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat

Das in der obigen Stufe A-2 erhaltene Produkt wird unter denselben Bedingungen wie in Beispiel 1, Stufe A-2 in die gewünschte Verbindung übergeführt, welche in Form eines Öls isoliert wird.

STUFE B: Herstellung von tert.-Butyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Man gibt tert.-Butyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat (0,76 Mol) während 20 Min. tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von 1-(2-Aminoäthyl)-cyclohexanol (129,5 g, 0,91 Mol) in Toluol (500 ml). Man rührt das Gemisch 30 Min. bei 30°C und kocht es dann unter Verwendung eines Dean-Stark-Wasserabscheiders 30 Min. unter Rückfluss, bis das gesamte Wasser entfernt worden ist. Dann fügt man Toluol (500 ml), Methylthioglykola (118,7 g, 1,12 Mol) und Triäthylamin (30 ml) zu. Die erhaltene Lösung wird 21 Std. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt, mit 2n Salzsäure und Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Nach Abdampfen des Lösungsmittels erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines viskosen Öls.

STUFE C: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Eine Lösung des Produkts (1,12 g, 2,5 mMol) der obigen Stufe B in Toluol (60 ml) wird in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure (47 mg, 0,25 mMol) 22 Std. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt, mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Natriumchloridlösung gewaschen und über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet. Anschliessend destilliert man das Lösungsmittel ab, wobei als Rückstand ein viskoses, die Verbindung I_A enthaltendes Öl verbleibt, welches beim Stehen sofort kristallisiert.

Beispiel 48

Herstellung der Verbindung I_A aus Trimethylsilyläthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

STUFE A: Herstellung von Trimethylsilyläthyl-4-(4-oxo-butyl)-benzoat

STUFE A-1: Herstellung von 4-{3-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-propyl}-benzoesäure

Diese Verbindung wird analog Beispiel 47, Stufe A-1 hergestellt.

STUFE A-2: Herstellung von Trimethylsilyläthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat

Man löst das in der obigen Stufe A-1 erhaltene Produkt (2,36 g, 10 mMol) in 10 ml Acetonitril und versetzt die Lösung bei Eisbadtemperatur mit 1,6 ml Pyridin und 1,7 ml 2-Trimethylsilyläthanol. Nach 10 Min. setzt man Dicyclohexylcarbodiimid (2,25 g, 11 mMol) zu und rührt den Ansatz weitere 7 Std. bei 0°C. Dann versetzt man das Reaktionsgemisch mit 0,3 ml 5 m Oxalsäurelösung in Dimethylformamid (DMF), filtriert den gebildeten Niederschlag nach 30 Min. ab und wäscht ihn mit Äthylacetat aus. Das mit den organischen Waschwässern vereinigte Filtrat wäscht man mit 1n Salzsäure und 10%iger Natriumbicarbonatlösung. Man trocknet die organische Phase sodann über wasserfreiem Kaliumcarbonat, filtriert und dampft das Filtrat zu einem Öl ein, welches man durch Kieselgelchromatographie (Hexan/Äthylacetat) reinigt. Die gewünschte Verbindung fällt dabei in analysenreiner Form an.

STUFE A-3: Herstellung von Trimethylsilyläthyl-4-(4-oxo-butyl)-benzoat

Diese Verbindung wird im wesentlichen gemäss Beispiel 1, Stufe A-2 hergestellt, ausser dass man Trimethylsilyläthyl-4-

{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat anstelle von Äthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat einsetzt. Die als Rückstand erhaltene gewünschte Verbindung stellt ein Öl dar.

STUFE B: Herstellung von Trimethylsilyläthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]propyl}-benzoat

Die Synthese dieser Verbindung erfolgt gemäss Beispiel 47, Stufe B, ausser dass man anstelle von tert,-Butyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat die äquivalente Menge Trimethylsilyläthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung wird nach Kieselgelchromatographie in Form eines Öls erhalten.

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A

Man löst das in der obigen Stufe B erhaltene Reaktionsprodukt (0,53 g, 1,07 mMol) in 9 ml wasserfreiem Dimethylformamid und versetzt die Lösung bei 24°C mit einer Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in Dimethylsulfoxid (1,25 ml, 2,1 m, 2,6 mMol). Dabei setzt sofort eine Gasentwicklung ein. Nach 10 Min. setzt man vorsichtig 10 ml Wasser unter Kühlung zu und dampft das Reaktionsgemisch hierauf unter vermindertem Druck bis auf etwa 4 ml ein. Die verbleibende Flüssigkeit wird mit Äthylacetat verdünnt und mit 2n Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die gewünschte Verbindung in Form eines Öls, welches später kristallisiert, erhält.

{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat anstelle von Äthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat einsetzt. Die als Rückstand erhaltene gewünschte Verbindung stellt ein Öl dar.

STUFE B: Herstellung von Trimethylsilyläthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Die Synthese dieser Verbindung erfolgt gemäss Beispiel 47, Stufe B, ausser dass man anstelle von tert,-Butyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat die äquivalente Menge Trimethylsilyläthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung wird nach Kieselgelchromatographie in Form eines Öls erhalten.

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A

Man löst das in der obigen Stufe B erhaltene Reaktionsprodukt (0,53 g, 1,07 mMol) in 9 ml wasserfreiem Dimethylformamid und versetzt die Lösung bei 24°C mit einer Lösung von Tetra-n-butylammoniumfluorid in Dimethylsulfoxid (1,25 ml, 2,1 m, 2,6 mMol). Dabei setzt sofort eine Gasentwicklung ein. Nach 10 Min. setzt man vorsichtig 10 ml Wasser unter Kühlung zu und dampft das Reaktionsgemisch hierauf unter vermindertem Druck bis auf etwa 4 ml ein. Die verbleibende Flüssigkeit wird mit Äthylacetat verdünnt und mit 2n Salzsäure angesäuert. Die organische Phase wird mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, wobei man die gewünschte Verbindung in Form eines Öls, welches später kristallisiert, erhält.

Beispiel 49

Herstellung der Verbindung I_A durch reduzierende Spaltung von B,B,B-Trichloräthyl-4-{3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl}-propyl}-benzoat

STUFE A: Herstellung von B,B,B-Trichloräthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat

Man gibt 4-{3-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-propyl}-benzoesäure (2 mMol) zu einer Lösung von 100 ml Toluol mit einem Gehalt von B,B,B-Trichloräthanol (10 mMol) und p-Toluolsulfonsäure (0,1 mMol). Man kocht das erhaltene Reaktionsgemisch unter Rückfluss, wobei man kontinuierlich Wasser mit Hilfe eines Dean-Stark-Abscheiders abtrennt. Wenn die Wasserbildung aufgehört hat, wird die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt und zwischen Äther und Natriumbicarbonatlösung (10 %) aufgeteilt. Die organischen Extrakte werden vereinigt, mit Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Als Rückstand verbleibt ein Öl.

STUFE B: Herstellung von B,B,B-Trichloräthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat

Diese Verbindung wird im wesentlichen gemäss Beispiel 1, Stufe A-2 hergestellt, ausser dass man B,B,B-Trichloräthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat anstelle von Äthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat einsetzt. Die als Rückstand erhaltene gewünschte Verbindung stellt ein Öl dar.

STUFE C: Herstellung von B,B,B-Trichloräthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Die Synthese dieser Verbindung erfolgt gemäss Beispiel 47, Stufe B, ausser dass man anstelle von tert.-Butyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat die äquivalente Menge B,B,B-Trichloräthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung fällt als viskoses Öl an.

STUFE D: Herstellung der Verbindung I_A durch reduzierende Spaltung

Man löst das in der obigen Stufe C erhaltene Produkt (2 mMol) in Methanol und kocht die Lösung unter Rückfluss in Gegenwart von Zinkstaub (30 mMol) unter kräftigem Rühren. Dann kühlt man die Suspension ab und filtriert sie durch Celite (Methanolwäsche). Beim Eindampfen des Filtrats verbleibt die gewünschte Verbindung als viskoses Öl, welches kristallisiert.

Beispiel 50

Herstellung der Verbindung I_A durch Spaltung von Methylthiomethyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

STUFE A: Herstellung von Methylthiomethyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat

4-{3-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-propyl}-benzoesäure (2 mMol) wird mit Chlormethylmethylsulfid (2 mMol) und Triäthylamin (2 mMol) in Acetonitril (60 ml) versetzt und die erhaltene Lösung 24 Std. unter Rückfluss gekocht. Anschliessend dampft man das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab, wäscht den Rückstand mit wasserfreiem Benzol aus und dampft die Benzollösung ein, wobei man die gewünschte Verbindung in flüssiger, praktisch reiner Form erhält.

STUFE B: Herstellung von Methylthiomethyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 1, Stufe A-2 hergestellt, ausser dass man Methylthiomethyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat anstelle von Äthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung fällt als klare, übelriechende Flüssigkeit an.

STUFE C: Herstellung von Methylthiomethyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Die Synthese dieser Verbindung erfolgt gemäss Beispiel 47, Stufe B, ausser dass man anstelle von tert.-Butyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat die äquivalente Menge Methylthiomethyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung fällt als viskoses Öl an.

STUFE D: Herstellung von Verbindung I_A aus Methylthiomethyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Man versetzt das in der obigen Stufe C erhaltene Produkt (1 mMol) bei 23°C während 15 Min. mit Trifluoressigsäure (1 ml), verdünnt das Reaktionsgemisch mit Wasser (50 ml), extrahiert mit Chloroform, wäscht die vereinigten organischen Extrakte mit Natriumchloridlösung, trocknet über wasserfreiem Kaliumcarbonat und dampft mit Hilfe eines Rotationsverdampfers ein. Dabei erhält man die Verbindung I_A als viskoses Öl, welches kristallisiert.

Beispiel 51

Herstellung der Verbindung I_A durch reduzierende Spaltung von 2-Anthrachinomethyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

STUFE A: Herstellung von 2-Anthrachinomethyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat

Man löst 4-{3-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-propyl}-benzoesäure (3,5 mM) in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid (DMF) und versetzt die Lösung unter Stickstoff auf einmal mit Dicyclohexylcarbodiimid (3,5 mMol) und Hydroxybenzotriazol (3,5 mMol). Man rührt das erhaltene Reaktionsgemisch 20 Std. bei Raumtemperatur, verdünnt mit 200 ml Äther, filtriert die Feststoffe ab,

wäscht das Filtrat nacheinander mit 10%iger Natriumbicarbonatlösung, Wasser und Natriumchloridlösung, trocknet die vereinigten organischen Phasen über wasserfreiem Magnesiumsulfat und dampft zur gewünschten Verbindung ein.

STUFE B: Herstellung von 2-Anthrachinomethyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 1, Stufe A-2 hergestellt, ausser dass man 2-Anthrachinomethyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat anstelle von Äthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung fällt als Feststoff an.

STUFE C: Herstellung von 2-Anthrachinomethyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Die Synthese dieser Verbindung erfolgt gemäss Beispiel 47, Stufe B, ausser dass man anstelle von tert.-Butyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat die äquivalente Menge 2-Anthrachinomethyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung fällt als Feststoff an.

STUFE D: Herstellung der Verbindung I_A durch reduzierende Spaltung von 2-Anthrachinomethyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Man löst das in der obigen Stufe C erhaltene Produkt (1,5 mMol) in Dimethylformamid (DMF, 15 ml) und bringt es mit 9-Hydroxyanthron (6 mMol) und Triäthylamin (3 mMol) zur Umsetzung. Das Reaktionsgemisch wird dann 6 Std. bei 23°C gerührt und hierauf zwischen Wasser und Chloroform aufgeteilt. Man extrahiert die wässrige Schicht mit Chloroform (3 x 30 ml) und wäscht die vereinigten organischen Extrakte sodann mit Natriumchloridlösung. Dann werden die Extrakte über Magnesiumsulfat getrocknet und zur Trockene eingedampft. Der dabei erhaltene feste Rückstand wird aus Acetonitril umkristallisiert, wobei man die gewünschte Verbindung in analysenreiner Form erhält.

Beispiel 52

Herstellung der Verbindung I_A durch oxidierende Spaltung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure-hydrazid

STUFE A: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure-hydrazid

Man löst Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (2 mMol) in 25 ml absolutem Äthanol, versetzt die Lösung bei Raumtemperatur mit Hydrazin (64%ig, 2,1 mMol), kocht die dabei erhaltene Lösung 2 Std. unter Rückfluss, kühlt auf 23°C ab und dampft ein. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines viskosen Öls, welches sich beim Hinzutreten von Luft und Licht langsam zersetzt. Die Verbindung wird ohne weitere Reinigung in der nächsten Stufe eingesetzt.

STUFE B: Herstellung der Verbindung I_A durch Spaltung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure-hydrazid

Eine Suspension von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure-hydrazid (1 mMol) in 75%igem wässrigem Acetonitril (8 ml) wird in einem Schuss mit gepulvertem Cerammoniumnitrat (1,65 g, 3 mMol) versetzt. Nach dem Aufhören der Gasentwicklung giesst man das Reaktionsgemisch in Wasser (10 ml) ein und extrahiert mit Chloroform (2 x 30 ml). Man erhält die gewünschte Verbindung durch Eindampfen des über Magnesiumsulfat getrockneten Extrakts und Umkristallisation des Rückstands aus Acetonitril.

Beispiel 53

Herstellung der Verbindung I_A durch reduzierende Spaltung von 2-p-Toluolsulfonyläthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

STUFE A: Herstellung von 2-p-Toluolsulfonyläthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat

Man versetzt 4-{3-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-propyl}-benzoesäure (5 mMol) mit 2-p-Toluolsulfonyläthanol (5 mMol) und kocht das Gemisch in Toluol (100 ml) und in Gegenwart von p-Toluolsulfonsäure (0,5 mMol) 12 Std. unter Rückfluss. Dann kühlt man die Lösung auf Raumtemperatur ab, wäscht mit Natriumbicarbonatlösung (10%ig) und Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft zur gewünschten Verbindung in Form eines Öls ein.

STUFE B: Herstellung von 2-p-Toluolsulfonyläthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 1, Stufe A-2 hergestellt, ausser dass man 2-p-Toluolsulfonyläthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat anstelle von Äthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung fällt als Öl an.

STUFE C: Herstellung von 2-p-Toluolsulfonyläthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Man gibt 2-p-Toluolsulfonyläthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat (0,76 Mol) während 20 Min. tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von 1-(2-Aminoäthyl)-cyclohexanol (129,5 g, 0,91 Mol) in Toluol (500 ml). Man rührt das Gemisch 30 Min. bei 30°C und kocht es dann 30 Min. unter Verwendung eines Dean-Stark-Wasserabscheiders bis zur Entfernung des gebildeten Wassers unter Rückfluss, fügt Toluol (500 ml), Methylthioglykolat (118,7 g, 0,12 Mol) und Triäthylamin (30 ml)

zu, kocht die Lösung 21 Std. unter Rückfluss, kühlt ab, wäscht mit 2n Salzsäure und Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung als viskoses Öl.

STUFE D: Herstellung der Verbindung I_A durch reduzierende Spaltung

Man löst das in der obigen Stufe C erhaltene Produkt (2 mMol) in 35 ml Benzol und versetzt die Lösung unter Stickstoff bei Raumtemperatur mit 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]non-5-en (2 mMol). Nachdem die Gasentwicklung nachgelassen hat, engt man das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zu einem öligen Rückstand ein, welchen man in 50 ml Chloroform löst. Die erhaltene Lösung wird mit 1n Salzsäure (3 x 50 ml) und Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines Öls, welches kristallisiert.

B e i s p i e l 54

Herstellung der Verbindung I_A aus Benzyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat durch nicht-hydrolytische Esterspaltung

Ein Gemisch von Benzyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (10 mMol), erhalten gemäss Beispiel 40, Stufe A, Kaliumthiocyanat (20 mMol, 2 Äquivalente pro Carboxylat) und Dimethylformamid (DMF, 5 ml) wird 3 Std. unter Rückfluss gekocht. Man versetzt das abgekühlte Reaktionsgemisch mit Wasser und wäscht die erhaltene Lösung zur Abtrennung nicht-saurer organischer Substanzen mit Äther. Die wässrige Phase wird mit 2n Salzsäure angesäuert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten Chloroformextrakte werden mit Wasser und

Natriumchloridlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines Öls, welches beim Stehen kristallisiert.

B e i s p i e l 55

Herstellung von I_A durch Elektrolyse von 2,2,2-Trichlor-äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Man verwendet ein zylindrisches Gefäss (150 ml), welches mit zwei durch grobe Glasfritten von der Hauptkammer getrennten Seitenarmen ausgestattet ist. Die Hauptkammer wird mit einer flüssigen Quecksilberelektrode versehen, während man in einem Seitenarm eine gesättigte Kalomel-Bezugselektrode und im anderen Seitenarm ein Platinblech anbringt. Auf den Zylinder wird ein grosses Glasschliffverbindungsstück aufgesetzt, welches ein Gaseinlassrohr und einen Auslass-Sperrhahn trägt. Der untere Teil der Vorrichtung ist von einem Wassermantel umgeben. Lithiumperchlorat (0,1 m) in Methanol wird in die Zelle und die Seitenarme eingegeben. Die in der Hauptkammer befindliche Lösung (etwa 20 ml) versetzt man mit 2,2,2-Trichloräthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (1,97 mMol, erhalten gemäss Beispiel 50, Stufe C). Man entgast das Gemisch mit Hilfe eines 30 Min. lang hindurchgeleiteten Argonstroms. Dann stellt man den Potentiostat so ein, dass eine Potentialdifferenz von -1,65 V zwischen der Quecksilberelektrode und der Bezugselektrode erzeugt wird. Der Strom sinkt innerhalb von 2 Std. allmählich ab und erreicht einen konstanten Wert von etwa 3 mA. Das Reaktionsgemisch wird dann vom Quecksilber abgetrennt, bei vermindertem Druck eingedampft und mit 1N HCl angesäuert. Man extrahiert die wässrige Lösung mit Chloroform (3 x 40 ml),

trocknet die vereinigten Chloroformextrakte über Magnesiumsulfat und dampft zur gewünschten Verbindung ein.

Beispiel 56

Herstellung der Verbindung I_A durch nicht-hydrolytische Esterspaltung von 9-Methylenanthracen-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

STUFE A: Herstellung von 9-Methylenanthracen-9-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat

Man gibt 4-{3-[2-(1,3-Dioxolanyl)]-propyl}-benzoesäure (5 mMol) und 9-Chlormethylantracen (5 mMol) zu einer Lösung von Acetonitril (100 ml), welche Triäthylamin (5 mMol) enthält. Die erhaltene Lösung wird 6 Std. unter Rückfluss gekocht, abgekühlt und in 200 ml Wasser eingegossen. Man extrahiert die wässrige Lösung dann mit Chloroform (3 x 50 ml), wäscht die vereinigten organischen Extrakte nacheinander mit 2n HCl (2 x 20 ml), 10%iger Natriumbicarbonatlösung (2 x 20 ml) und Natriumchloridlösung, trocknet die Extrakte über wasserfreiem Kaliumcarbonat und dampft zur gewünschten Verbindung ein.

STUFE B: Herstellung von 9-Methylenanthracen-4-(4-oxobutyl)-benzoat

Diese Verbindung wird gemäss Beispiel 1, Stufe A-2, hergestellt, ausser dass man 9-Methylenanthracen-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat anstelle von Äthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung fällt als Öl an.

STUFE C: Herstellung von 9-Methylenanthracen-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Die Synthese dieser Verbindung erfolgt gemäss Beispiel 47, Stufe B, ausser dass man anstelle von tert.-Butyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat die äquivalente Menge 9-Methylenanthracen-4-(4-oxobutyl)-benzoat einsetzt. Die gewünschte Verbindung wird sodann als viskoses Öl isoliert.

STUFE D: Herstellung der Verbindung I_A von 9-Methylenanthracen-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Man löst 9-Methylenanthracen-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (2 mMol) in 20 ml wasserfreiem Dimethylformamid und kühlt die Lösung unter Stickstoff auf -20°C ab. Dann versetzt man das Reaktionsgemisch unter Rühren mit Natriummethylmercaptid (3 mMol). Nach 1 Std. giesst man das Reaktionsgemisch in 150 ml Wasser, wäscht mit Äther, säuert die wässrige Schicht mit 1n HCl an, extrahiert mit Chloroform, wäscht die vereinigten Chloroformextrakte mit Natriumchloridlösung, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und dampft zur festen gewünschten Verbindung ein.

Beispiel 57

Herstellung der Verbindung I_A

STUFE A: Herstellung von Methyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Die Verbindung wird gemäss Beispiel 40, Stufe A, hergestellt, ausser dass man anstelle von Benzylalkohol die äquivalente Menge Methanol einsetzt. Die gewünschte Verbindung fällt als Öl an.

STUFE B: Herstellung der Verbindung I_A durch nicht-hydrolytische Spaltung von Methyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Man gibt Methyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (2,10 mMol) unter Argon zu einer Suspension von wasserfreiem Lithiumjodid (6,5 mMol) in 40 ml frisch destilliertem 2,6-Lutidin. Die erhaltene Suspension wird unter Rückfluss gekocht, wodurch das Reaktionsgemisch homogen wird. Nach 8 Std. kühlt man die Lösung auf Raumtemperatur ab und teilt sie zwischen Methylenchlorid/2n HCl (Volumverhältnis 2:1) auf. Man extrahiert die wässrige Phase mit Methylenchlorid (2 x 30 ml). Die vereinigten organischen Extrakte werden mit 2n HCl und Natriumchloridlösung rückgewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und unter vermindertem Druck zu einem öligen Rückstand eingedampft, welcher nach Anreiben mit Acetonitril die gewünschte Verbindung in analysenreiner Form liefert.

B e i s p i e l 58

A) Herstellung der Verbindung I_A durch Hydrogenolyse von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-3-chlorbenzoesäure

Eine Lösung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-2-chlorbenzoesäure (298 mg, 0,7 mMol; hergestellt gemäss Beispiel 9) in Dimethylformamid (3 ml), welche 200 mg eines 20 % Palladiumhydroxid auf Holzkohle aufweisenden Katalysators enthält, wird bei 25°C unter Atmosphärendruck 22 Std. mit Wasserstoff geschüttelt. Nach Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge filtriert man den Katalysator ab, verdünnt das Filtrat mit 20 ml Wasser, nimmt das ölige Produkt in Chloroform auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat

und dampft das Lösungsmittel ein. Die Verbindung I_A bleibt als kristalliner Feststoff zurück.

B) Herstellung der Verbindung I_A

Gemäss A, wobei man jedoch anstelle der substituierten 3-Chlorbenzoesäure die äquivalente Menge 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-3-chlorbenzoesäure (hergestellt gemäss Beispiel 8) einsetzt, wird die Verbindung I_A hergestellt. Die Verbindung fällt als kristalliner Feststoff an.

B e i s p i e l 59

Herstellung der Verbindung I_A durch Hydrierung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-1-propinyl}-benzoesäure

STUFE A: Herstellung von Äthyl-4-(3-formyl-1-propinyl)-benzoat

STUFE A-1: Herstellung von Äthyl-4-[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-1-butinyl]-benzoat

Man gibt eine Lösung von n-Butyllithium (2,25 m in Hexan, 4,44 ml, 0,1 Mol) bei -5°C zu einer Lösung von Diisopropylamin (10,1 g, 0,1 Mol) in Tetrahydrofuran (95 ml). Die dabei erhaltene Lösung rührt man 30 Min. bei -5°C und versetzt sie dann mit einer Lösung von p-Äthinybenzoesäure (7,3 g, 0,05 Mol) in Tetrahydrofuran (10 ml). Diese Lösung rührt man 1 Std. bei 0°C und setzt dann 2-(Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-äthylbromid (10,4 g, 0,05 Mol) zu. Die dabei erhaltene Lösung wird 18 Std. ohne weitere Kühlung stengelassen und danach auf Eis gegossen. Man säuert das Gemisch mit 2n Salzsäure an, extrahiert mit Methylenchlorid, trocknet die Extrakte über Magnesiumsulfat und dampft zu einem halbfesten

Rückstand ein. Ein Gemisch aus diesem Rückstand, Äthyljodid (12,2 g, 0,078 Mol), Kaliumcarbonat (8,9 g, 0,065 Mol) und Dimethylformamid (40 ml) wird 2 Tage bei 25°C gerührt und anschliessend in Wasser eingegossen. Man nimmt das Produkt in Äther auf, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. wobei die gewünschte Verbindung als gelbliches Öl zurückbleibt.

STUFE A-2: Herstellung von Äthyl-4-(4-hydroxy-1-butinyl)-benzoat

Eine Lösung von Äthyl-4-[4-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-1-butinyl]-benzoat (10,8 g, 0,036 Mol) und Pyridinium-p-toluolsulfonat (1 g, 0,004 Mol) in Äthanol (25 ml) wird 10 Std. auf 75°C erhitzt, mit Äther verdünnt, mit Wasser gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Abdampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck erhält man den gewünschten Hydroxyester in Form eines Öls.

STUFE A-3: Herstellung von Äthyl-4-(3-formyl-1-propinyl)-benzoat

Eine Lösung des in Stufe A-2 erhaltenen Esters (6,1 g, 0,028 Mol) in Methylenchlorid (5 ml) wird unter Rühren in eine Lösung von Chromtrioxid (16,8 g, 0,168 Mol) in Pyridin (26,58 g, 0,336 Mol) und Methylenchlorid (100 ml) eingetragen. Man rührt das erhaltene Gemisch 2 Std. bei 25 bis 30°C, dekantiert die Methylenchloridlösung von den Feststoffen, wäscht mit verdünnter Salzsäure und Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat, dampft die Lösung ein, reibt den Rückstand mit Äther an, filtriert den Ätherextrakt, wäscht mit Natriumbicarbonatlösung und Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft ein. Dabei erhält man den gewünschten Aldehyd in Form eines Öls.

STUFE B: Herstellung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-1-propinyl}-benzoat

Man gibt Äthyl-4-(3-formyl-1-propinyl)-benzoat (16,4 g, 0,76 Mol) während 20 Min. tropfenweise unter Rühren zu einer Lösung von 1-(2-Aminoäthyl)-cyclohexanol, welche durch Umsetzung von Hydroxycyclohexylacetonitril mit Lithiumtetrahydridoaluminat (129,5 g, 0,91 Mol) in Toluol (500 ml) hergestellt wurde. Man rührt das Gemisch 30 Min. bei 30°C und kocht es 30 Min. unter Rückfluss mit Hilfe eines Dean-Stark-Wasserabscheiders bis zur Entfernung des gebildeten Wassers. Dann setzt man Toluol (500 ml), Methylthioglykolat (118,7 g, 1,12 Mol) und Triäthylamin (30 ml) zu, kocht die Lösung 21 Std. unter Rückfluss, kühlt ab, wäscht mit 2n Salzsäure und Wasser und trocknet über Natriumsulfat. Beim Abdampfen des Lösungsmittels erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines viskosen Öls.

STUFE C: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-1-propinyl}-benzoesäure

Eine Lösung des in der obigen Stufe B erhaltenen Rohprodukts (338 g) in Methanol (3500 ml), Wasser (750 ml) und 5n Natronlauge (400 ml) wird 16 Std. bei Raumtemperatur gerührt, anschliessend unter vermindertem Druck auf 2500 ml eingeeengt und danach mit 4000 ml Wasser verdünnt. Hierauf extrahiert man die Lösung mit Äther und säuert den Extrakt mit verdünnter Salzsäure an. Dadurch kommt es zur Ausscheidung der gewünschten Verbindung in Form eines viskosen Öls, welches kristallisiert.

STUFE D: Herstellung der Verbindung I_A durch katalytische Hydrierung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-1-propinyl}-benzoesäure

Man hydriert 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-

2-thiazolidinyl]-1-propinyl}-benzoesäure (7,7 g, 0,02 Mol) in Äthanol (125 ml) bei 27°C/1 atm über 2,5 g eines 5%igen Pd/C-Katalysators. Nach Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge (0,04 Mol) filtriert man den Katalysator ab. Anschliessend dampft man das Lösungsmittel ab, wobei man die gewünschte Verbindung in Form eines viskosen Öls, welches kristallisiert, erhält.

Beispiel 60

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure durch Hydrierung einer olefinischen Bindung

STUFE A: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-Z-1-propenyl}-benzoesäure

Man hydriert 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-1-propinyl}-benzoesäure (7,7 g, 0,02 Mol) in Äthanol (125 ml) bei 27°C/1 atm über 1,5 g eines Lindlar-Katalysators. Nach Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge (0,02 Mol) filtriert man den Katalysator ab. Dann dampft man das Lösungsmittel ab, wobei die gewünschte Verbindung als viskoses Öl anfällt.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man hydriert 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-Z-1-propenyl}-benzoesäure (7,7 g, 0,02 Mol) in Äthanol (125 ml) bei 27°C/1 atm. über 2,5 g eines 5%igen Pd/C-Katalysators. Nach Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge (0,02 Mol) filtriert man den Katalysator ab. Dann dampft man das Lösungsmittel ab, wobei die gewünschte Verbindung in Form eines viskosen Öls anfällt, welches kristallisiert (vgl. auch Beispiel 12).

Beispiel 61Herstellung der Verbindung I_AA) Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-phenylbromid

Man gibt 4-Bromphenylbutyraldehyd (20 mMol) tropfenweise unter Rühren zu einer bei 25°C gehaltenen Lösung von 1-Amino-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclohexyl]-äthan in Tetrachlorkohlenstoff (1 ml). Man rührt das erhaltene Gemisch 30 Min. und versetzt es dann mit wasserfreiem Natriumsulfat (4 g). Dann rührt man den Ansatz weitere 2 Std., filtriert den Feststoff ab, wäscht mit einer geringen Menge Benzol aus, verdünnt das mit den Waschwässern vereinigte Filtrat mit Benzol (70 ml), fügt Mercaptoessigsäure (1,84 g, 20 mMol) in einem Schuss hinzu und kocht den Ansatz in einem Dean-Stark-Apparat 16 Std. unter Rückfluss. Dann lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen, wäscht es mit verdünnter Salzsäure und 5%igem Natriumbicarbonat, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Bei der Vakuumdeindampfung verbleibt als Rückstand ein Öl, welches man in Methanol (50 ml), dem konzentrierte HCl (0,2 ml) zugesetzt wurden, löst. Man rührt das erhaltene Gemisch 3 Std. bei Raumtemperatur, verdünnt mit Wasser, extrahiert mit Äther, wäscht den Ätherextrakt mit verdünntem Natriumbicarbonat, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und dampft zu einem Ölrückstand ein. Man gibt das Öl auf eine Kieselgelsäule (120 g) mit Chloroform auf. Durch Elution mit Chloroform/Methanol (Volumverhältnis 100:1; 700 ml) erhält man ein unreines Material. Durch weitere Elution mit demselben Elutionsmittel wird die gewünschte Verbindung als für die Carboxylierung geeignetes Öl erhalten.

B) Herstellung der Verbindung I_A

Man gibt eine Lösung von 20 mMol 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-phenylbromid in 50 ml wasserfreiem Äther langsam unter Rühren zu einem Gemisch von 40 mMol Magnesiumspänen in 50 ml wasserfreiem Äther, dem 1 mMol 1,2-Dibromäthan zugesetzt wurde. Wenn die Reaktion aufhört, giesst man das Gemisch unter gründlichem Rühren in ein Gemisch aus 20 mMol Trockeneis in 100 ml Äther ein. Nach dem Abdampfen des Trockeneises säuert man das gebildete Halogenmagnesiumsalz mit verdünnter Salzsäure an. Nach Auftrennung der Schichten wäscht man den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats fällt die gewünschte Verbindung als Feststoff aus. Man filtriert das Produkt ab und kristallisiert es aus Chloroform/Äther um.

B e i s p i e l 62

Herstellung der Verbindung I_A durch Carboxylierung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-phenylbromid unter Verwendung von n-Butyllithium und Kohlendioxid

Man gibt 40 ml 2,5n n-Butyllithium in Hexan allmählich in einer Stickstoffatmosphäre zu einer bei -40°C gehaltenen Lösung von 20 mMol 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-phenylbromid in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran. Das dabei erhaltene Lithiumderivat wird unter gründlichem Rühren in ein Gemisch aus 200 mMol Trockeneis und 100 ml Äther eingegossen. Nach dem Verdampfen des Trockeneises säuert man das gebildete Lithiumsalz mit verdünnter Salzsäure an und trennt die Schichten voneinander. Man wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert.

Beim Abkühlen des Filtrats fällt die gewünschte Verbindung als Feststoff aus. Man filtriert das Produkt ab und kristallisiert es aus Chloroform/Äther um, wobei man die Analysenprobe erhält.

B e i s p i e l 63

Herstellung der Verbindung I_A (Verknüpfungsreaktion)

STUFE A: Herstellung von 2-(3-Chlorpropyl)-3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)]-4-thiazolidinon

Ein Gemisch aus 4-Chlorbutyraldehyd (15 mMol), 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthylamin (15 mMol) und p-Toluolsulfonsäure-hydrat (einige Kristalle) in Benzol (150 ml) wird 1 1/2 Std. unter azeotropen Bedingungen unter Rückfluss gekocht und anschliessend mit Methylmercaptoacetat (15 mMol) und Tri-äthylamin (25 mMol) versetzt. Das Gemisch wird dann 5 Std. unter Rückfluss gekocht und hierauf auf Raumtemperatur abgekühlt, mit 1n HCl und 5%iger Natriumbicarbonatlösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Beim Eindampfen des Filtrats im Vakuum erhält man die gewünschte Verbindung.

STUFE B: Herstellung von 3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)]-2-(3-jodpropyl)-4-thiazolidinon

Man gibt Natriumjodid (35 mMol) zu einer Lösung von 2-(3-Chlorpropyl)-3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)]-4-thiazolidinon (10 mMol) in Aceton (150 ml). Das erhaltene Gemisch wird 7 Std. unter Rückfluss gekocht und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Anschliessend giesst man das Reaktionsgemisch in kaltes Wasser ein und extrahiert zweimal mit Äther. Man wäscht die vereinigten Extrakte mit 5%igem Natriumbisulfat und Natriumchloridlösung, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Dann dampft man das Filtrat im

Vakuum ein und reinigt den Rückstand säulenchromatographisch an Kieselgel, wobei man die gewünschte Verbindung erhält.

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A unter Verwendung eines Organokupferreagens (II)

Man gibt eine Lösung von 4-Brombenzoesäure (10 mMol) in Tetrahydrofuran (THF) (20 ml) unter Rühren bei 0°C in einer Stickstoffatmosphäre zu einer Suspension von Lithiumhydrid (11 mMol) in THF (120 ml). Man rührt das erhaltene Gemisch 1 Std. bei 0°C, kühlt dann auf -70°C ab und setzt n-Butyllithium (11 mMol) zu. Dann rührt man das Gemisch 1 Std. bei -70°C, setzt Kupfer(I)-jodid (21 mMol) zu und rührt den Ansatz eine weitere Stunde. Danach versetzt man das Gemisch mit einer Lösung von frisch zubereitetem 3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)]-2-(3-jodpropyl)-4-thiazolidinon (10 mMol) in THF (10 ml). Wenn die Zugabe beendet ist, rührt man das erhaltene Gemisch 1 Std. bei -70°C, lässt es dann erwärmen und rührt es 3 Std. bei -10°C. Dann giesst man das Reaktionsgemisch in ein eiskaltes Gemisch aus 20%igem Ammoniumsulfat (40 ml) und 1n HCl (40 ml) und extrahiert mit Äther. Man trennt die organische Phase ab, wäscht mit 20 %iger Ammoniumsulfatlösung und Natriumchloridlösung, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum ein. Dabei verbleibt ein Rückstand, den man säulenchromatographisch an Kieselgel reinigt. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung.

Beispiel 64

Herstellung der Verbindung I_A durch Alkylierung des Thiazolidinonstickstoffs

STUFE A: Herstellung von 1-(2-Jodäthyl)-cyclohexanol

Eine Lösung von 1-[2-(p-Bromphenylsulfonyloxy)-äthyl]-cyclohexanol (72,8 g, 0,2 Mol) und Natriumjodid (90 g, 0,6 Mol) in Aceton (900 ml) wird 21 Std. bei 25°C stehen gelassen. Anschliessend destilliert man die Hauptmenge des Acetons bei vermindertem Druck ab, versetzt den Rückstand mit 400 ml Wasser, nimmt das ölige Produkt in Äther auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab. Dabei erhält man den gewünschten Jodalkohol in Form eines gelben Öls (49 g), welches langsam kristallisiert; Fp. 34 bis 36,5°C.

STUFE B-1: Herstellung von Äthyl-4-[3-(2,5-dihydro-4-äthoxy-2-thiazolyl)-propyl]-benzoat

Triäthylloxoniumtetrafluorborat (11 mMol) wird in einem Schuss unter Rühren in eine Lösung von Äthyl-[3-(4-oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoat (10 mMol) in Methylenchlorid (100 ml) eingetragen. Man rührt das erhaltene Gemisch 20 Std. bei Raumtemperatur, wäscht mit 5%iger Natriumcarbonatlösung, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Eindampfen des Filtrats unter vermindertem Druck erhält man die gewünschte Verbindung.

STUFE B-2: Herstellung von Lithium-4-[3-(2,5-dihydro-4-äthoxy-2-thiazolyl)-propyl]-benzoat

Man gibt Lithiumhydroxidlösung (5n, 2,2 ml, 11 mMol) zu einer Lösung von Äthyl-4-[3-(2,5-dihydro-4-äthoxy-2-thiazolyl)-propyl]-benzoat (9 mMol) in 10%igem wässrigem Methanol (40 ml), rührt das erhaltene Gemisch 15 Std. bei Raumtempera-

tur und dampft das Reaktionsgemisch im Vakuum zur Trockene (Lösungsmittelfreiheit) ein, wobei die gewünschte Verbindung als viskoses Öl zurückbleibt.

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A durch N-Alkylierung von Lithium-4-[3-(2,5-dihydro-4-äthoxy-2-thiazolyl)-propyl]-benzoat

Ein Gemisch aus frisch hergestelltem Lithium-4-[3-(2,5-dihydro-4-äthoxy-2-thiazolyl)-propyl]-benzoat (9 mMol) und 1-(2-Jodäthyl)-cyclohexanol (10 mMol) in Dimethylformamid (50 ml) wird 15 Std. bei Raumtemperatur gerührt und danach 1 Std. am Dampfbad erhitzt. Anschliessend lässt man das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen und giesst es hierauf in kaltes Wasser ein. Man fügt 1n HCl hinzu, bis der Ansatz gegenüber Kongorotpapier sauer reagiert. Danach extrahiert man mit Äther, wäscht den Ätherextrakt zweimal mit Natriumchloridlösung, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum zu einem viskosen Rückstand ein, welchen man chromatographisch reinigt. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung.

B e i s p i e l 65

Herstellung der Verbindung I_A durch N-Alkylierung von Äthyl-4-[3-(4-oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoat

STUFE A: Herstellung von 4-[3-(4-Oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoesäure

Natronlauge (5n, 3ml, 15 mMol) wird unter Rühren zu einem Gemisch von Äthyl-4-[3-(4-oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoat (8 mMol) in 10%igem wässrigem Methanol (50 ml) gegeben. Man rührt das erhaltene Gemisch 5 Std. bei Raumtemperatur, säuert an, extrahiert mit Chloroform, trennt die organische Phase ab, trocknet und filtriert. Beim Ein-

dampfen des Filtrats erhält man einen Rückstand, welchen man säulenchromatographisch reinigt. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung.

STUFE B: Herstellung der Verbindung I_A durch N-Alkylierung von 4-[3-(4-Oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoesäure

Eine Lösung von 4-[3-(4-Oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoesäure (10 mMol) und 1-(2-Jodäthyl)-cyclohexanol (10 mMol) in Dimethylformamid (15 ml) wird bei 0°C in einer Stickstoffatmosphäre tropfenweise unter Rühren zu einer Suspension von Natriumhydrid (22 mMol) in DMF (30 ml) gegeben. Wenn die Zugabe beendet ist, wird das erhaltene Gemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 2 Std. gerührt. Dann giesst man das Reaktionsgemisch in kaltes Wasser, säuert mit 1n HCl an (gegen Kongorotpapier) und extrahiert mit Äther. Der Ätherextrakt wird mit Natriumchloridlösung gewaschen, getrocknet und filtriert. Man dampft das Filtrat im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel, wobei man die gewünschte Verbindung erhält.

B e i s p i e l 66

Herstellung der Verbindung I_A durch Grignard-Reaktion des N-Substituenten mit 1,5-Dihalogenpentan

STUFE A: Herstellung von Benzyl-4-[3-(4-oxo-2-thiazolidinyl)propyl]-benzoat

Ein Gemisch von Benzyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat (0,113 Mol), Mercaptoacetamid (0,339 Mol), p-Toluolsulfonsäure-mono-hydrat (250 mg) und Benzol (290 ml) wird unter Stickstoff 2 Std. unter Verwendung eines Dean-Stark-Konstantwasserabscheiders unter Rückfluss gekocht. Man giesst das abgekühlte

Reaktionsgemisch in Wasser (600 ml) ein und extrahiert das entstehende Öl mit Äther. Die vereinigten Extrakte werden gut mit Wasser gewaschen und über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet. Beim Abdampfen des Lösungsmittels im Vakuum erhält man die gewünschte Verbindung in fester Form. Nach Anreiben mit Cyclohexan (75 ml) erhält man einen Feststoff, welcher aus Butylchlorid umkristallisiert werden kann.

STUFE B: Herstellung von Benzyl-4-{3-[3-(2-carboäthoxy-äthyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Man löst Benzyl-4-[3-(4-oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoat (0,05 Mol) in 35 ml Benzol/Dimethylformamid (DMF) (1:1) und gibt die Lösung während 30 Min. tropfenweise zu einer Suspension von Natriumhydrid (0,055 Mol) in 50 ml Benzol/DMF (1:1). Während der Zugabe hält man die Temperatur mit Hilfe eines kalten Wasserbades bei 30°C. Dann rührt man das Gemisch weitere 15 Min. und versetzt es während 15 Min. mit Äthyl-3-brompropionat. Dann erhitzt man das Gemisch unter Rühren 3 1/2 Std. auf 55 bis 60°C, kühlt ab und giesst das Gemisch in 200 ml Wasser ein. Man nimmt das Produkt in Äther auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft das Lösungsmittel bei vermindertem Druck ab, wobei das Rohprodukt als viskoses Öl anfällt.

Man chromatographiert das Rohprodukt an einer 300 g Kieselgel enthaltenden Säule, wobei man mit Chloroform und abschliessend mit 2 % Methanol in Chloroform eluiert. Man vereinigt die Fraktionen auf Basis der Dünnschichtchromatographie an SiO₂ mit 2 % Methanol, wobei man das Produkt als viskoses Öl erhält.

STUFE C: Abspaltung der Benzylgruppe durch Hydrogenolyse zur Herstellung von 4-{3-[3-(2-Carboäthoxy-äthyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man hydriert Benzyl-4-{3-[3-(2-carboäthoxyäthyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (0,02 Mol) in Äthanol (125 ml) bei 27°C/1 atm. über 2,5 g eines 5%igen Pd/C-Katalysators. Nach Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge (0,02 Mol) filtriert man den Katalysator ab. Dann dampft man das Lösungsmittel ab und chromatographiert den Rückstand an Kieselgel unter Verwendung von 4 % Methanol in Chloroform als Elutionsmittel. Die gewünschte Verbindung fällt als farbloses, viskoses Öl an.

STUFE D: Herstellung der Verbindung I_A durch Umsetzung des Äthylesters mit 1,5-dimetallisiertem Pentan

Man versetzt eine Lösung von 100 mMol des Produkts der obigen Stufe C in 200 ml Äther langsam unter Aufrechterhaltung eines gelinden Rückflusses mit 150 mMol 1,5-Bis-brommagnesiumpentan in 500 ml Wasser. Nach 1 Std. setzt man verdünnte Salzsäure zu und trennt die Schichten voneinander. Man wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats fällt die gewünschte Verbindung I_A aus. Man filtriert die Verbindung ab und kristallisiert sie aus Chloroform/Äther um; Fp. 147 bis 148°C.

B e i s p i e l 67

Herstellung der Verbindung I_A durch intramolekularen Ringschluss unter Verwendung von Organometallverbindungen

STUFE A: Herstellung von 4-[3-(4-Oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoesäure

Die Verbindung wird gemäss Beispiel 65, Stufe A, hergestellt, ausser dass man anstelle von Benzyl-4-(4-oxobutyl)-

benzoat die äquivalente Menge 4-(4-Oxobutyl)-benzoesäure einsetzt.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-(2-Cyanäthyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man versetzt 100 mMol des Natriumsalzes des Produkts der obigen Stufe A in 50 ml Dioxan mit 1 mMol Natriumhydrid und 150 mMol Acrylnitril, erhitzt das Gemisch 1 Std. auf 100°C, kühlt ab, säuert mit verdünnter Salzsäure an und extrahiert mit 200 ml Äther. Die Ätherlösung der gewünschten Verbindung wird über Magnesiumsulfat getrocknet und in der nächsten Stufe eingesetzt.

STUFE C: Herstellung von 4-{3-[3-(8-Chlor-3-oxooctyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Die Ätherlösung der obigen Stufe B wird mit 100 mMol 5-Chlorpentylmagnesiumbromid zunächst 30 Min. bei -10°C und schliesslich 1 Std. unter Rückfluss umgesetzt und anschliessend bei Raumtemperatur mit verdünnter Salzsäure versetzt. Man trennt die Schichten voneinander und trocknet die Produktlösung über Magnesiumsulfat.

STUFE D: Ringschluss zur Verbindung I_A

Man versetzt die Ätherlösung des Produkts der obigen Stufe C unter Rückflussbedingungen mit 200 mMol Magnesium, wobei das Metallsalz des cyclisierten Produkts entsteht. Man säuert das Salz mit verdünnter HCl an, trennt die Schichten voneinander, wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats entsteht die gewünschte Verbindung vom Fp. 147 bis 148°C.

Beispiel 68

Herstellung der Verbindung I_A durch Grignard-Addition von Cyclohexanon

STUFE A: Herstellung von 4-{3-[3-(2-Bromäthyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure aus 4-[3-(4-Oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoesäure

Man löst 4-[3-(4-Oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoesäure in Tetrahydrofuran (25 ml) unter Argon. Man kühlt die erhaltene Mischung auf 0°C ab, setzt 2 Äquivalente n-Butyllithium zu, rührt das Gemisch 1 Std. bei 0°C und versetzt es dann mit 20 Äquivalenten Äthylenoxid. Dann erwärmt man das Gemisch auf 25°C und rührt es bis zum vollständigen Verschwinden des Ausgangsmaterials (angezeigt durch dünn-schichtchromatographische Analyse). Danach schreckt man das Reaktionsgemisch durch Zugabe von Wasser ab, säuert mit HCl an, extrahiert mit Äther, trocknet die Ätherextrakte über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zu 4-{3-[3-(2-Hydroxyäthyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure ein. Diese Verbindung (4 mmol) versetzt man während 12 Std. bei 25°C mit 2 Äquivalenten Triphenylphosphindibromid in 25 ml Methylenchlorid. Man wäscht die Methylenchloridlösung mit Wasser und 5%iger Natriumbicarbonatlösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum zu 4-{3-[3-(2-Bromäthyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure ein.

STUFE B: Herstellung der Verbindung I_A

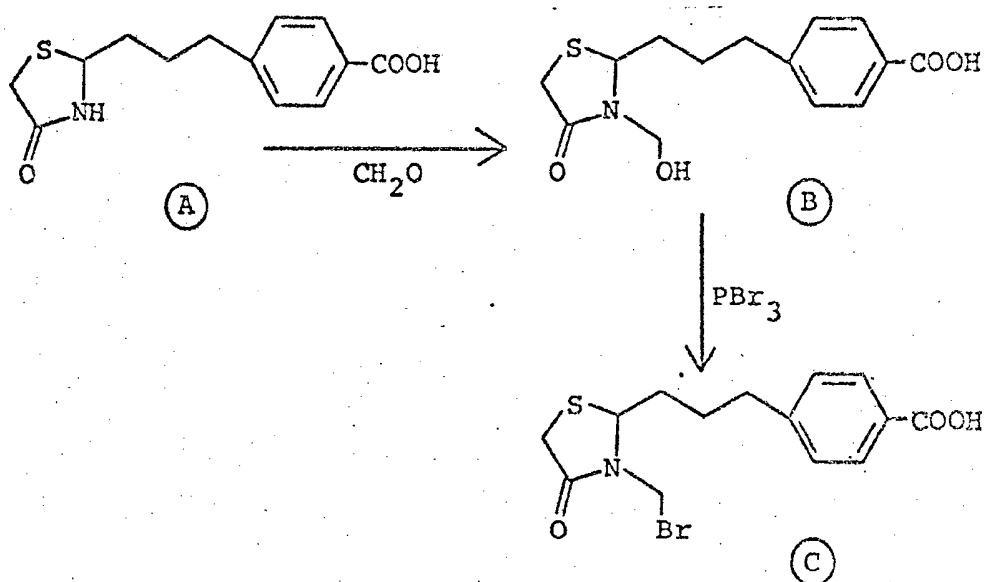
Man löst 4-{3-[3-(2-Bromäthyl)-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure (5 mmol) in wasserfreiem Tetrahydrofuran (25 ml) und 5 ml Hexamethylphosphortriamid und versetzt die erhaltene Lösung in einer Argonatmosphäre während 15 Min. bei 0°C mit 1 Äquivalent n-Butyllithium. Anschließend fügt man 5 Äquivalente Lithium mit einem Gehalt von 1 % Natrium hinzu und kocht das Reaktionsgemisch 1 Std. unter

Rückfluss. Hierauf setzt man Cyclohexanon (1 Äquivalent) zu und rührt das Gemisch 4 Std. oder bis zum Verbrauch des Ausgangsmaterials (bestimmt durch dünnschichtchromatographische Analyse) unter Rückflussbedingungen. Danach wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingegossen, mit 5%iger HCl angesäuert und mit Äther extrahiert. Man trocknet den Ätherextrakt über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und kühlt das Filtrat ab. Die dabei ausgefallene gewünschte Verbindung wird abfiltriert und das Chloroform/Äther umkristallisiert; Fp. 147 bis 148°C.

Beispiel 69

Herstellung der Verbindung I_A

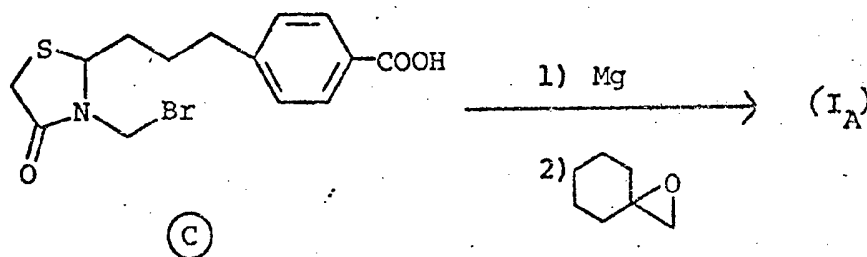
STUFE A: Herstellung von 4-[3-(3-Brommethyl-4-oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoesäure (C)



4-[3-(4-Oxo-2-thiazolidinyl)-propyl]-benzoesäure (A) (5,0 mMol) wird mit Formaldehyd (10 Äquivalenten) in Toluol (25 ml)

bei 25°C während 24 Std. oder so lange, bis die dünnschichtchromatographische Analyse kein zurückbleibendes Ausgangstiazolidinon mehr anzeigt, versetzt. Anschliessend schreckt man das Reaktionsgemisch durch Wasserzugabe ab, extrahiert mit Äther, trocknet die Ätherextrakte über Natriumsulfat und dampft zum Thiazolidinon (B) ein. Man löst das Thiazolidinon (B) (5 mMol) in 50 ml Äther, versetzt die Lösung während 10 Std. mit Phosphortribromid, giesst das Reaktionsgemisch in Eiswasser ein, extrahiert mit Äther, trocknet die Ätherextrakte über Natriumsulfat und dampft ein. Dabei erhält man das Bromthiazolidinon (C).

STUFE B: Herstellung der Verbindung I_A



Man löst das Bromthiazolidinon (C) (5 mMol) in wasserfreiem Äther (25 ml) und versetzt die Lösung in einer Argonatmosphäre mit 5 Äquivalenten Magnesiummetall. Man erhitzt das Gemisch auf die Rückflusstemperatur und setzt Methylcyclohexanoxid (2 Äquivalente) in 5 ml wasserfreiem Äther zu. Dann kocht man das Gemisch 10 Std. unter Rückfluss, giesst es hierauf in Eiswasser ein, extrahiert die Lösung mit Äther, wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats fällt die gewünschte Verbindung in fester Form aus. Man filtriert das Produkt ab und kristallisiert es aus Chloroform/Äther um.

Beispiel 70

Herstellung der Verbindung I_A durch Hydratisierung von 4-{3-[3-[2-(1-Cyclohexenyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure unter Verwendung von Trifluoressigsäure

Man lässt eine Lösung von 4-{3-[3-[2-(1-Cyclohexenyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure (3,7 g, 0,01 Mol) in Trifluoressigsäure (20 ml) 4 Std. bei 25°C stehen und dampft die überschüssige Trifluoressigsäure anschliessend bei vermindertem Druck ab. Man löst den öligen Rückstand in einer Lösung von NaOH (2 g, 0,05 Mol) in Wasser (40 ml) und säuert die alkalische Lösung mit 2n Salzsäure an. Dabei fällt die gewünschte Verbindung in fester Form aus. Durch Umkristallisation aus Acetonitril/Wasser erhält man die reine gewünschte Verbindung vom Fp. 147 bis 148°C (vgl. auch Beispiel 5B).

Beispiel 71

Herstellung der Verbindung I_A nach dem Oxymerkurierungs/De-merkurierungs-Verfahren durch Hydratisierung von 4-{3-[3-[2-(1-Cyclohexenyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Ein Gemisch von 4-{3-[3-[2-(1-Cyclohexenyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure (Beispiel 5, Stufe A) (3,7 g, 0,01 Mol), Natriumbicarbonat (1 g, 0,012 Mol) und 20 ml Wasser wird am Dampfbad bis zur Erzielung einer klaren Lösung erwärmt. Dann fügt man eine Lösung von Quecksilber(II)-acetat (3,19 g, 0,01 Mol) in 10 ml Wasser und anschliessend 20 ml Tetrahydrofuran zu. Man rührt das erhaltene Gemisch 24 Std. bei 25 bis 27°C. Hierauf setzt man 10 ml 3m Natronlauge und anschliessend 10 ml einer 0,5 m Lösung von Natriumborhydrid in 3 m Natronlauge zu. Das Quecksilber wird absitzen gelassen. Danach dekantiert man den Überstand und säuert mit 6n Salzsäure an. Man nimmt das

freigesetzte Öl in Chloroform auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Als Rückstand verbleibt ein Öl, welches man an Kieselgel unter Elution mit 2 % Methanol in Chloroform chromatographiert. Dabei fällt die gewünschte Verbindung als kristalliner Feststoff an.

B e i s p i e l 72

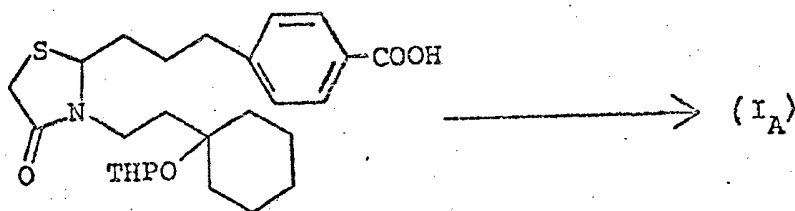
Herstellung der Verbindung I_A durch Säurehydrolyse des Tetrahydropyranyläthers

STUFE A: Herstellung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)cyclohexyl]-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl}-propyl}-benzoat

Man gibt Äthyl-4-(4-oxobutyl)-benzoat (Beispiel 1, Stufe A) (4,15 g, 18,8 mMol) tropfenweise unter Rühren zu einer bei 25°C gehaltenen Lösung von 1-Amino-2-[1-(tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclohexyl]-äthan in Tetrachlorkohlenstoff (1 ml), rührt das erhaltene Gemisch 30 Min. und versetzt es dann mit wasserfreiem Natriumsulfat (4 g). Man rührt das Gemisch weitere 2 Std., filtriert den Feststoff ab und wäscht mit wenig Benzol aus. Das mit den Waschwässern vereinigte Filtrat wird mit Benzol (70 ml) verdünnt und in einem Schuss mit Methylthioglykolat (20 mMol) versetzt. Dann wird das Reaktionsgemisch 16 Std. in einem Dean-Stark-Apparat unter Rückfluss gekocht, auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, mit 5%igem Natriumbicarbonat gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Bei der Vakuumdeindampfung erhält man einen Ölrückstand, welchen man auf eine Kieselgelsäule (120 g) mit Chloroform aufgibt. Durch Elution mit Chloroform/Methanol (Volumverhältnis 100:1; 630 ml) erhält man den gewünschten Tetrahydropyranylester in Form eines hellgelben Öls (Ausbeute 32 %).

STUFE B: Verseifung des Esters

Man gibt Natronlauge (5n, 2,5 ml, 12,5 mMol) unter Rühren zu einem Gemisch aus dem Produkt von Beispiel 2, Stufe B (5,91 mMol), Methanol (25 ml) und Wasser (5 ml). Man rührt das erhaltene Gemisch 16 Std. bei Raumtemperatur, verdünnt dann mit Wasser, säuert mit Oxalsäure bei 0°C an, extrahiert mit Äther, wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und dampft das Lösungsmittel unter vermindertem Druck ab. Dabei erhält man die gewünschte 4-{3-[3-[2-(1-Tetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclohexyl]-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl}-propylbenzoesäure in Form eines gelben Öls (95 %).

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A

Man löst das Produkt der obigen Stufe B (5 mMol) in einem Gemisch aus Essigsäure, Wasser und Tetrahydrofuran (Volumenverhältnis 1:1:1; 25 ml) und erwärmt die Lösung 8 Std. auf 60°C. Dann verdünnt man die Lösung mit Wasser, extrahiert mit Äther, wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats fällt die gewünschte Verbindung in fester Form aus. Das abfiltrierte Produkt wird aus Chloroform/Äther umkristallisiert.

Beispiel 73

Herstellung der Verbindung I_A durch gleichzeitige Hydrolyse bzw. Verseifung eines Äthylestertetrahydropyranyläthers

Man löst den in Stufe A von Beispiel 72 erhaltenen Tetrahydropyranylester (5 mMol) in einem Gemisch aus Tetrahydrofuran und 10%iger HCl (Volumverhältnis 1:1; 25 ml) und erhitzt die Lösung 8 bis 12 Std. unter Rühren auf 60°C. Dann kühlt man das Reaktionsgemisch auf 25°C ab, extrahiert mit Äther, trocknet den Ätherextrakt über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats fällt die gewünschte Verbindung als weisser Feststoff aus, welchen man abfiltriert. Das Produkt wird aus Chloroform/Äther umkristallisiert; Fp. 147 bis 148°C.

Beispiel 74

Herstellung der Verbindung I_A

STUFE A: Herstellung von 2-[1-(3-Bromtetrahydro-2H-pyran-2-yl)-oxycyclohexyl]-acetonitril

Man versetzt eine Lösung von 5 mMol 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-acetonitril in 10 ml wasserfreiem Pyridin bei 0°C mit 5,5 mMol 2,3-Dibromtetrahydropyran und rührt die Lösung bei 0 bis 25°C bis zum Verschwinden des eingesetzten Hydroxynitrils (angezeigt durch Dünnschichtchromatographie). Dann verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Wasser, extrahiert mit Äther, wäscht die Ätherextrakte mit 1n Kupfer(II)-sulfatlösung zur Abtrennung des Pyridins, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel an einem Rotationsverdampfer ab. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung.

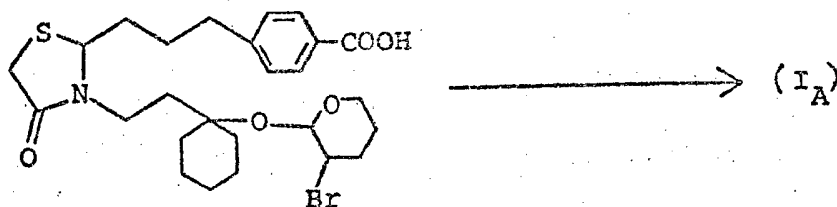
STUFE B: Herstellung von 1-Amino-2-[1-(3-bromtetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclohexyl]-äthan

Das Nitril (5 mMol) der obigen Stufe A wird mit 1 Äquivalent Lithiumaluminiumhydrid in Äther bei -78 bis 0°C in einer inerten Atmosphäre (Stickstoff oder Argon) selektiv reduziert. Das Produkt wird in derselben Weise isoliert, wie in Beispiel 2, Stufe A-3 für die entsprechende Pyran-yloxyverbindung beschrieben ist.

STUFE C: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-(3-Bromtetrahydro-2H-pyran-2-yloxy)-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Die Arbeitsweisen von Beispiel 72, Stufen A und B werden unter Verwendung des Produkts der obigen Stufe B als Ausgangsverbindung wiederholt, wobei man die gewünschte Verbindung erhält.

STUFE D: Herstellung der Verbindung I_A



Man löst die Bromtetrahydropyranverbindung der obigen Stufe C (5 mMol) in 10 ml 50%iger wässriger Essigsäure, versetzt die Lösung mit 1 Äquivalent Zinkpulver und kocht das Gemisch bis zum vollständigen Verschwinden der Ausgangsverbindung (angezeigt durch Dünnschichtchromatographie) unter Rückfluss. Dann kühlt man das Gemisch auf 25°C ab, extrahiert mit Äther, trocknet die Ätherextrakte über Magnesiumsulfat und kühlt auf 0°C ab. Bei der Abkühlung fällt die gewünschte Hydroxysäure aus.

Beispiel 75

Herstellung der Verbindung I_A durch alkylierende Hydrolyse von 4-{3-[3-[2-(1-Methylthiomethyloxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

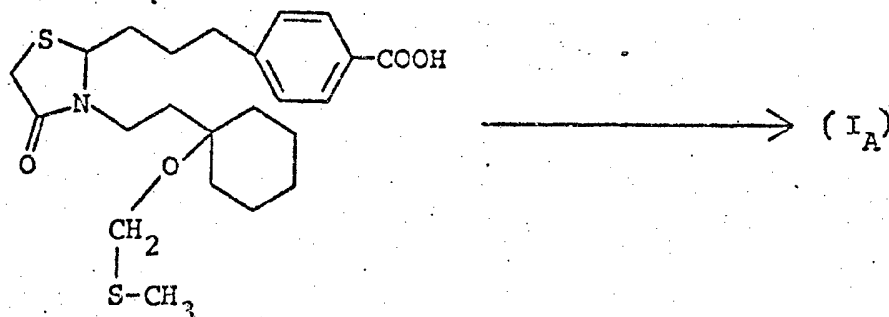
STUFE A: Herstellung von 2-(1-Methylthiomethyloxycyclohexyl)-acetonitril

Man vermischt 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-acetonitril (5 mmol) mit Essigsäureanhydrid (30 ml) und Dimethylsulfoxid (30 ml) und rührt das Gemisch 30 Std. bei 23°C. Dann dampft man das Reaktionsgemisch im Vakuum unter Verwendung einer Trocken-eis/Aceton-Falle ein und löst das als Rückstand verbleibende Öl in Benzol. Man wäscht die Benzollösung mit gesättigter Natriumbicarbonatlösung und Natriumchloridlösung, trocknet über Magnesiumsulfat und dampft ein, wobei man die gewünschte Verbindung als Öl erhält.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Methylthiomethyloxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man wiederholt die Verfahrensweisen von Beispiel 72, Stufen A und B, wobei man jedoch die äquivalente Menge des in der obigen Stufe A erhaltenen Produkts einsetzt. Auf diese Weise erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines Öls.

STUFE C: Alkylierende Hydrolyse zur Bildung des Thiazolidinons I_A



Der Methylthiomethyläther von I_A (5 mMol) in 20 ml wasserfreiem Äther wird mit 1 Äquivalent Methyljodid versetzt. Man giesst das Reaktionsgemisch dann in 25 ml Wasser ein und rührt bei 25°C bis zur vollständigen Hydrolyse (angezeigt durch Dünnschichtchromatographie). Dann extrahiert man das Reaktionsgemisch mit Äther und trocknet die Ätherextrakte über Magnesiumsulfat. Man erhält so die gewünschte Hydroxysäure I_A.

Beispiel 76

Herstellung der Verbindung I_A

STUFE A: Herstellung von 2-(1-Äthoxycarbonyloxycyclohexyl)-acetonitril

Man löst 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-acetonitril (5 mMol) bei 0°C in 50 ml Pyridin, versetzt die Lösung mit 1 Äquivalent Chlorameisensäureäthylester, rührt das Gemisch 24 Std. bei 0°C, schreckt dann durch Wasserzusatz ab, extrahiert die wässrige Mischung mit Äther, vereinigt die Ätherlösungen, wäscht mit 5%iger Salzsäure, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum zur gewünschten Verbindung ein.

STUFE B: Herstellung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-äthoxycarbonyloxy-cyclohexan)-äthyl]-4-oxo-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Man wiederholt die Verfahrensweise von Beispiel 72, Stufe A, wobei man als Ausgangsverbindung jedoch die äquivalente Menge 2-(1-Äthoxycarbonyloxycyclohexyl)-acetonitril einsetzt. Auf diese Weise erhält man die gewünschte Verbindung.

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A durch Verseifung

Man versetzt das Produkt (5 mmol) der obigen Stufe B bei 60°C mit 35 ml 10%iger wässriger Kalilauge und erhitzt das Gemisch so lange auf 60°C, bis durch Dünnschichtchromatographie keine Ausgangsverbindung mehr festgestellt wird. Dann säuert man die alkalische Lösung mit 10%iger wässriger Salzsäure bei 0°C an, extrahiert mit Äther, trocknet die Ätherextrakte über Magnesiumsulfat und kühlt auf 0°C ab. Bei der Abkühlung fällt die gewünschte Verbindung I_A aus. Das Produkt wird aus Chloroform/Äther umkristallisiert; Fp. 147 bis 148°C.

B e i s p i e l 77

Herstellung der Verbindung I_A

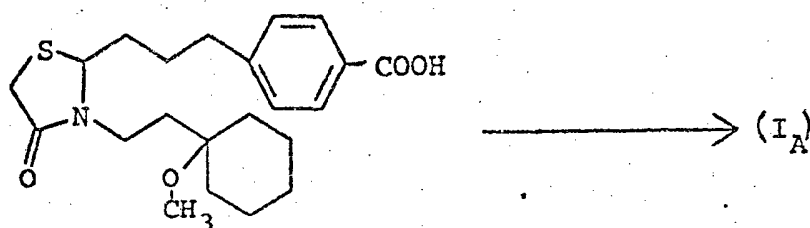
STUFE A: Herstellung von 2-(1-Methoxyoxycyclohexyl)-acetonitril

Man versetzt 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-acetonitril (50 mmol) während 24 Std. bei 25°C mit 1 Äquivalent Natriumhydrid und 10 Äquivalenten Methyljodid in Diäthyläther. Man isoliert das Produkt, indem man das Reaktionsgemisch mit Wasser abschreckt, das Produkt mit Äther extrahiert und die Ätherextrakte über Magnesiumsulfat trocknet und im Vakuum eindampft. Man erhält so das gewünschte 1-Methoxyderivat.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Methoxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Gemäss Beispiel 72, Stufen A und B, wobei man jedoch anstelle von 2-(1-Tetrahydropyranyloxy)-acetonitril die äquivalente Menge 2-(1-Methoxycyclohexyl)-acetonitril verwendet, stellt man den Methyläther der Verbindung I_A her.

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A



Man versetzt das Produkt der obigen Stufe B in 25 ml Chloroform bei 25°C mit 1 Äquivalent Trimethylsilyljodid und rührt das Gemisch bei 25°C bis zum vollständigen Verbrauch der Ausgangsverbindung (angezeigt durch Dünnschichtchromatographie). Dann wird das Reaktionsgemisch in Wasser eingegossen und mit Äther extrahiert. Man wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats erhält man die gewünschte Verbindung.

B e i s p i e l 78

Herstellung der Verbindung I_A

STUFE A: Herstellung von 2-(1-Benzoyloxycyclohexyl)-acetonitril

Man versetzt 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-acetonitril (5 mMol) in 50 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran mit 1 Äquivalent Na-

triumhydrid und 1 Äquivalent Benzylbromid. Man kocht das erhaltene Gemisch unter Rückfluss, bis die dünnschichtchromatographische Analyse das vollständige Verschwinden des Ausgangsalkohols anzeigt. Dann wird das Reaktionsgemisch in Eiswasser eingegossen und mit Äther extrahiert. Man trocknet die Ätherextrakte über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zu einem Ölrückstand ein, welchen man chromatographisch reinigt. Man erhält so die gewünschte Verbindung.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Benzylloxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man stellt die gewünschte Verbindung gemäss Beispiel 72, Stufen A und B her, wobei man jedoch als Ausgangsverbindung anstelle des Tetrahydropyranyloxynitrils die äquivalente Menge 2-(1-Benzylloxycyclohexyl)-acetonitril verwendet.

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A durch Hydrogenolyse von 4-{3-[3-[2-(1-Benzylloxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

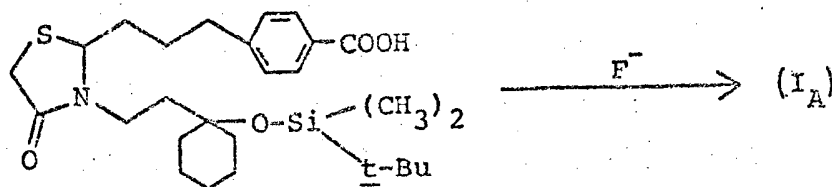
Man löst 4-{3-[3-[2-(1-Benzylloxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure (5 mMol) in Äthanol (25 ml) und versetzt die Lösung mit 0,05 Äquivalenten eines Pd/C-Katalysators. Man setzt das Reaktionsgemisch dann bei Atmosphärendruck unter Wasserstoff und rührt es 24 Std. bei 25°C. Dann filtriert man die Lösung und dampft das Äthanol vom Filtrat im Vakuum ab. Das dabei erhaltene Produkt (Verbindung I_A) wird als Chloroform/Äther umkristallisiert; Fp 147 bis 148°C.

Beispiel 79Herstellung der Verbindung I_ASTUFE A: Herstellung von 2-[1-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyl]-acetonitril

Ein Gemisch von 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-acetonitril (5 mMol) und tert.-Butyldimethylsilylchlorid (10 mMol) in 25 ml wasserfreiem Dimethylformamid wird bei 0°C mit 5 mMol Imidazol versetzt. Das Gemisch wird bei 25 bis 40°C gerührt, bis die dünnschichtchromatographische Analyse anzeigt, dass keine Ausgangsverbindung mehr vorhanden ist. Dann verdünnt man die Lösung mit 100 ml Äther, wäscht mit Natriumchloridlösung, trocknet den Ätherextrakt über Natriumsulfat und dampft im Vakuum zur gewünschten Verbindung ein.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man stellt die gewünschte Verbindung gemäss Beispiel 72, Stufen A und B her, wobei man als Ausgangsverbindung jedoch anstelle des Tetrahydropyranoxynitrils die äquivalente Menge 2-[1-(tert.-Butyldimethylsilyloxy)cyclohexyl]-acetonitril einsetzt.

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A

Man löst 4-{3-[3-[2-(1-tert.-Butyldimethylsilyloxy)-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

(5 mMol) in 25 ml wasserfreiem Tetrahydrofuran und versetzt die Lösung während 2 Std. bei 25°C mit 3 Äquivalenten wasserfreiem Tetrabutylammoniumfluorid. Dann giesst man das Reaktionsgemisch in Wasser, extrahiert mit Äther, wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Nach dem Abkühlen des Filtrats isoliert man die gewünschte Verbindung. Das Produkt wird aus Chloroform/Äther umkristallisiert; Fp 147 bis 148°C.

B e i s p i e l 80

Herstellung der Verbindung I_A

STUFE A: Herstellung von tert.-Butyl-4-{3-[3-[2-(1-(o-nitrobenzyloxy)-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Eine Lösung von tert.-Butyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (5 mMol) in Pyridin (100 ml) wird bei 25°C mit o-Nitrobenzylbromid (6 mMol) versetzt. Man rührt die Mischung, bis das eingesetzte Benzoat völlig verschwunden ist (angezeigt durch dünnschichtchromatographische Analyse). Dann verdünnt man das Reaktionsgemisch mit Äther, wäscht mit verdünnter Salzsäure und 5%iger Natriumbicarbonatlösung und trocknet über Natriumsulfat. Dann dampft man das Lösungsmittel im Vakuum ab, wobei man einen Ölrückstand erhält. Durch chromatographische Reinigung erhält man daraus die gewünschte Verbindung.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-(o-Nitrobenzyloxy)-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man stellt die gewünschte Verbindung durch Spaltung des Produkts der obigen Stufe A gemäss Beispiel 47, Stufe C her.

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A durch Bestrahlung von 4-{3-[3-[2-(1-(o-Nitrobenzyloxy)-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Eine Lösung des Produkts (5 mMol) der obigen Stufe B in Methylendichlorid wird bei 25°C mit Licht (270 bis 300 nm) 24 Std. oder so lange, bis die Dünnschichtchromatographie kein Ausgangsmaterial mehr anzeigt, bestrahlt. Anschließend dampft man das Reaktionsgemisch zur Trockene ein und ersetzt das Methylendichlorid durch Äther. Man kühlt die Ätherlösung auf 0°C ab, wonach man die ausgefallene gewünschte Verbindung abfiltriert. Das Produkt wird aus Chloroform/Äther umkristallisiert; Fp. 147 bis 148°C.

Beispiel 81

Herstellung der Verbindung I_A

STUFE A: Herstellung von tert.-Butyl-4-{3-[3-[2-(1-(2,2,2-trichloräthoxycarbonyloxy)-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Eine Lösung von tert.-Butyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (5 mMol) in Pyridin (25 ml) wird bei 25°C mit Chlorameisensäure-2,2,2-trichloräthylester (5,5 mMol) versetzt und so lange gerührt, bis das eingesetzte Benzoat durch dünn-schichtchromatographische Analyse nicht mehr nachweisbar ist. Dann wird das Gemisch in Eiswasser eingegossen und mit Äther extrahiert. Man wäscht den Ätherextrakt mit gesättigter Kupfer(II)-sulfatlösung, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum zur gewünschten Verbindung ein.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-(2,2,2-Trichlor-äthoxycarbonyloxy)-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man stellt die gewünschte Verbindung durch Spaltung des Produkts der obigen Stufe A gemäss Beispiel 47, Stufe C, her.

STUFE C: Herstellung von Verbindung I_A durch Elektrolyse von 4-{3-[3-[2-(1-(2,2,2-Trichloräthoxycarbonyloxy)-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man löst das Produkt (5 mMol) der obigen Stufe B in 25 ml Tetrahydrofuran/Wasser (Volumverhältnis 1:9) und gibt die Lösung in eine mit Platinelektroden ausgestattete Elektrolysezelle. Dann führt man die Elektrolyse bei 25°C und 1,5 V 6 Std. lang oder bis zum vollständigen Verbrauch des eingesetzten Thiazolidinons (angezeigt durch dünn-schichtchromatographische Analyse) durch. Hierauf extrahiert man das Reaktionsgemisch mit Äther, wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und isoliert die gewünschte Verbindung in Form eines weissen Feststoffs, den man aus Chloroform/Äther umkristallisiert; Fp. 147 bis 148°C.

B e i s p i e l 82

Herstellung der Verbindung I_A

STUFE A: Herstellung von tert.-Butyl-4-{3-[3-[2-(1-(2-methyl-4,5-benzo-1,3-dioxolan-2-yl)-carbonyloxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

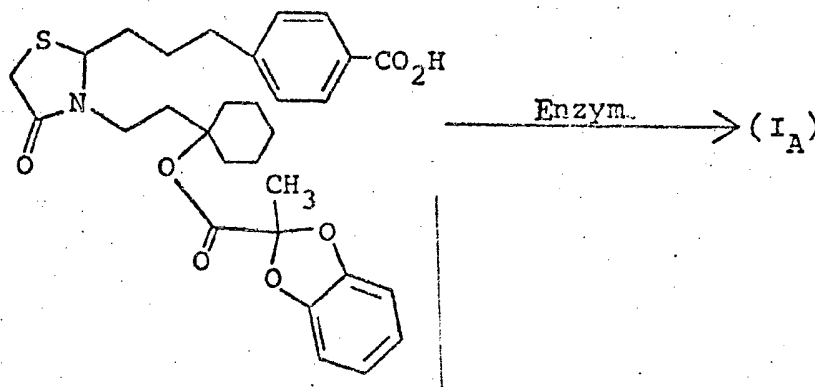
Eine Lösung von tert.-Butyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (5 mMol) und

2-Methyl-4,5-benzo-1,3-dioxolan-2-carbonsäure (5 mMol) in 25 ml Tetrahydrofuran wird mit Dicyclohexylcarbodiimid (5 mMol) versetzt. Man kocht das Gemisch 24 Std. unter Rückfluss und schreckt es dann durch Eingiessen in Eiswasser ab. Dann extrahiert man die wässrige Lösung mit Äther, trocknet die Ätherextrakte über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur gewünschten Verbindung ein.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-(2-Methyl-4,5-benzo-1,3-dioxolan-2-yl)-carbonyloxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man stellt die gewünschte Verbindung durch Spaltung des Produkts der obigen Stufe A gemäss Beispiel 47, Stufe C, her.

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A



Man versetzt eine Lösung des Produkts (5 mMol) der obigen Stufe B in 100 ml 0,1 m Kaliumphosphatpuffer (pH 6,0 bis 9,0) mit Chymotrypsin und inkubiert 24 Std. bei 25 bis 37°C. Dann extrahiert man die Lösung mit Äther, wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert, kühlt das Filtrat ab, filtriert die dabei als Feststoff ausfallende gewünschte Verbindung ab und kristallisiert das Produkt aus Chloroform/Äther um; Fp 147 bis 148°C.

Beispiel 83Herstellung der Verbindung I_A

STUFE A: Herstellung von tert.-Butyl-4-{3-[3-[2-(1-(3-benzylpropionyloxy)-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

Eine Lösung von tert.-Butyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (5 mMol) und 3-Benzoylpropionsäure (5 mMol) in 25 ml Tetrahydrofuran wird mit Dicyclohexylcarbodiimid (5 mMol) versetzt. Man kocht das Gemisch 24 Std. unter Rückfluss und schreckt es dann durch Eingiessen in Eiswasser ab. Dann extrahiert man die wässrige Lösung mit Äther, trocknet den Ätherextrakt über Magnesiumsulfat und dampft im Vakuum zur gewünschten Verbindung ein.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-(3-Benzoylpropionyloxy)-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man stellt die gewünschte Verbindung durch Spaltung des Produkts der obigen Stufe A gemäss Beispiel 47, Stufe C, her.

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A durch Aminolyse von 4-{3-[3-[2-(1-(3-Benzoylpropionyloxy)-cyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Man löst das Produkt (5 mMol) der obigen Stufe B in 25 ml Tetrahydrofuran und versetzt die Lösung bei 25°C mit 2 Äquivalenten Hydrazin. Man kocht das erhaltene Gemisch bis zum Verbrauch des Ausgangsmaterials (angezeigt durch dünnschichtchromatographische Analyse) unter Rückfluss. Anschliessend verdünnt man das Gemisch mit Wasser, säuert mit verdünnter Salzsäure an, extrahiert mit Äther, wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert, kühlt das Filtrat ab und fil-

triert die dabei als Feststoff ausfallende gewünschte Verbindung ab. Das Produkt wird aus Chloroform/Äther umkristallisiert; Fp. 147 bis 148°C.

Beispiel 84

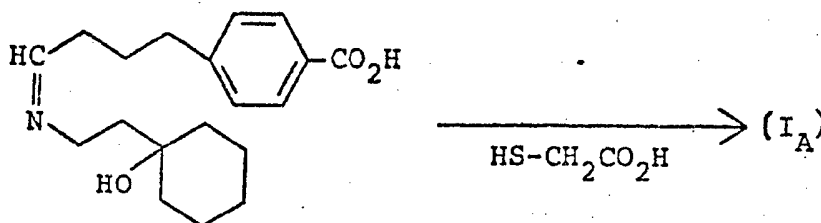
Herstellung der Verbindung I_A

STUFE A: Herstellung von 4-(4-Oxobutyl)-benzoesäure

Ein Gemisch von Äthyl-4-{3-[2-(1,3-dioxolanyl)]-propyl}-benzoat (10 mMol) in 50%igem wässrigem Aceton (100 ml) wird mit konzentrierter Schwefelsäure (0,5 mMol) versetzt. Man kocht das erhaltene Gemisch 24 Std. unter Rückfluss, kühlt es dann auf Raumtemperatur ab, verdünnt mit Wasser, extrahiert mit Äther, wäscht den Ätherextrakt zweimal mit Natriumchloridlösung, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat, filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum zur gewünschten Verbindung ein.

STUFE B: Herstellung von 4-{4-[N-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-imino]-butyl}-benzoesäure

Ein Gemisch von 4-(4-Oxobutyl)-benzoesäure (10 mMol) und 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthylamin (10 mMol) in Benzol (200 ml) wird unter azeotropen Bedingungen 7 Std. unter Rückfluss gekocht, wobei man eine Benzollösung der gewünschten Verbindung erhält. Diese Lösung wird unmittelbar in der nächsten Stufe eingesetzt.

STUFE C: Herstellung der Verbindung I_A

Man versetzt die frisch zubereitete Benzollösung von 4-{4-[N-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-imino]-butyl}-benzoesäure von Stufe B mit Mercaptoessigsäure (10 mMol), kocht die erhaltene Mischung unter azeotropen Bedingungen 10 Std. unter Rückfluss, lässt auf Raumtemperatur abkühlen, fügt 0,1n HCl (100 ml) unter Rühren hinzu, extrahiert mit Chloroform, trennt die organische Phase ab, wäscht mit Natriumchloridlösung, trocknet, filtriert, dampft das Filtrat im Vakuum ein und reinigt den Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel. Auf diese Weise erhält man die gewünschte Verbindung.

B e i s p i e l 85Herstellung der Verbindung I_ASTUFE A: Herstellung von N-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-chloracetamid

Man gibt Chloracetylchlorid (10 mMol) tropfenweise unter Rühren bei 10°C zu einer Lösung von 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthylamin (12 mMol) und Triäthylamin (20 mMol) in Benzol (40 ml). Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, 5 Std. gerührt, mit Äther verdünnt und mit Wasser gewaschen. Man

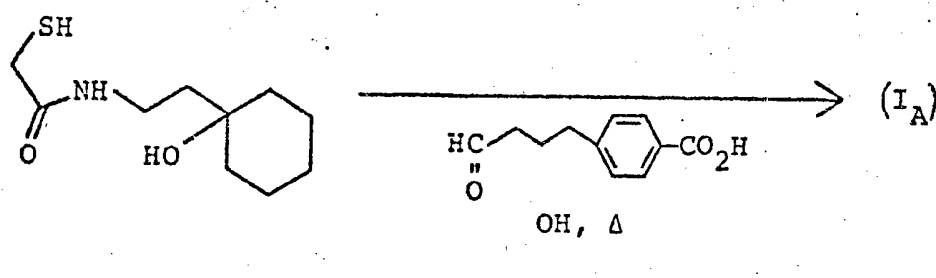
trennt die organische Phase ab und wäscht nacheinander mit 1n HCl, 5%igem Natriumbicarbonat und Natriumchloridlösung. Nach Trocknung über wasserfreiem Magnesiumsulfat wird filtriert. Beim Eindampfen erhält man die gewünschte Verbindung in Form eines viskosen Öls.

STUFE B: Herstellung von N-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-acetylmercaptoacetamid

Man gibt Thiolessigsäure (11 mMol) bei 0 bis 5°C tropfenweise zu einer Lösung von Natriummethylat (11 mMol) in Methanol (50 ml). Wenn die Zugabe abgeschlossen ist, rührt man die erhaltene Lösung 30 Min. in einer Stickstoffatmosphäre bei Raumtemperatur und versetzt sie dann mit einer Lösung von N-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-chloracetamid (10 mMol) in Methanol (20 ml). Das dabei erhaltene Gemisch wird 30 Min. bei Raumtemperatur gerührt, hierauf 30 Min. unter Rückfluss gekocht und schliesslich in kaltes Wasser eingegossen. Man extrahiert mit Äther, wäscht den Ätherextrakt mit wässriger Natriumchloridlösung, trocknet, filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum zur gewünschten Verbindung ein.

STUFE C: Herstellung von N-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-mercaptoacetamid

Ein Gemisch von N-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-acetylmercaptoacetamid (10 mMol) in Methanol (70 ml) wird mit Natriummethylat (10 mMol) versetzt und dann 2 Std. in einer Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss gekocht. Dann wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und in kaltes Wasser eingegossen. Man säuert mit 1n HCl an, extrahiert mit Äther, wäscht den Ätherextrakt mit wässriger Natriumchloridlösung, trocknet, filtriert und dampft das Filtrat im Vakuum zur gewünschten Verbindung in Form eines viskosen Öls ein.

STUFE D: Herstellung der Verbindung I_A

Ein Gemisch aus N-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-mercaptoacetamid (10 mMol), 4-(4-Oxobutyl)-benzoesäure (10 mMol) und p-Toluolsulfonsäure (einige Kristalle) in Benzol (100 ml) wird unter azeotropen Bedingungen 10 Std. unter Rückfluss gekocht und danach im Vakuum eingedampft. Durch Chromatographie des Rückstands an einer Kieselgelsäule erhält man die reine gewünschte Verbindung.

B e i s p i e l 86

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

STUFE A: Herstellung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-1,4-dioxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat

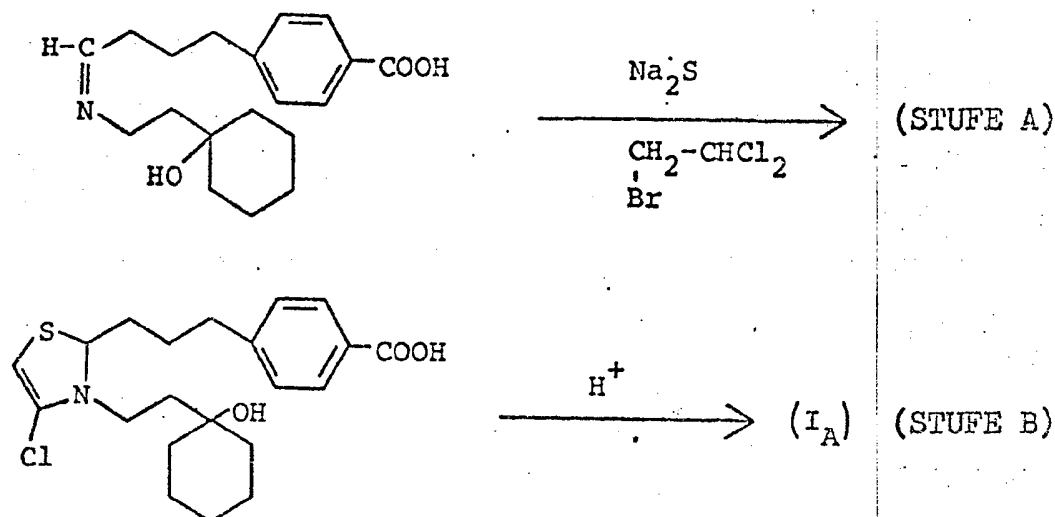
Man gibt Natriummetaperjodat (0,75 g, 3,5 mMol) zu einer kalten (0 bis 5°C) Lösung von Äthyl-4-{3-[3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoat (1,42 g, 3,4 mMol) in Methanol (30 ml) und Wasser (5 ml), rührt das erhaltene Gemisch 16 Std. ohne weitere Kühlung, filtriert den ausgefallenen Feststoff ab, verdünnt das Filtrat mit Wasser, extrahiert mit Äther, wäscht den Extrakt mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft zur gewünschten Verbindung, welche ein viskoses Öl darstellt, ein.

STUFE B: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-1,4-dioxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Eine Lösung des Produkts der obigen Stufe A (1,48 g, 3,4 mMol) und von Natriumhydroxid (0,4 g, 10 mMol) in Methanol (20 ml) und Wasser (4 ml) wird 24 Std. bei 27°C stehengelassen. Dann verdünnt man die Lösung mit Wasser, säuert mit 6n Salzsäure an, nimmt die freigesetzte Säure in Chloroform auf, wäscht mit Wasser, trocknet über Natriumsulfat und dampft das Lösungsmittel ab. Dabei erhält man die gewünschte Verbindung als sehr viskoses gelbes Öl.

STUFE C: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

Eine Lösung des in der obigen Stufe B erhaltenen Sulfoxids (4,07 g, 10 mMol) in Äthanol (50 ml) wird zusammen mit 1,5 g eines 5%igen Pd/C-Katalysators in ein Druckgefäß aus Stahl gegeben. Man verschliesst das Gefäß und beaufschlagt es mit Wasserstoff bis zu einem Druck von 65 atm. Anschliessend wird das Gefäß unter Rütteln 3 Tage bzw. bis zur Aufnahme der theoretischen Wasserstoffmenge auf 85°C erhitzt. Danach wird das Gefäß abgekühlt und geöffnet. Der Katalysator wird abfiltriert. Beim Abdampfen des Äthanol vom Filtrat bleibt die gewünschte Verbindung in Form eines Öls zurück, welches kristallisiert.

Beispiel 87Herstellung der Verbindung I_A

STUFE A: Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-chlor-2,3-dihydro-2-thiazolyl]-propyl}-benzoesäure

Eine Lösung von 5 mMol 4-{4-[N-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-imino]-butyl}-benzoesäure in Tetrahydrofuran/Wasser wird während 8 Std. bei 40°C mit 1 Äquivalent 1-Brom-2,2-dichloräthan und 1 Äquivalent Natriumsulfid versetzt. Dann extrahiert man die wässrige Lösung mit Äther, trocknet über Natriumsulfat und dampft im Vakuum zur gewünschten Verbindung ein.

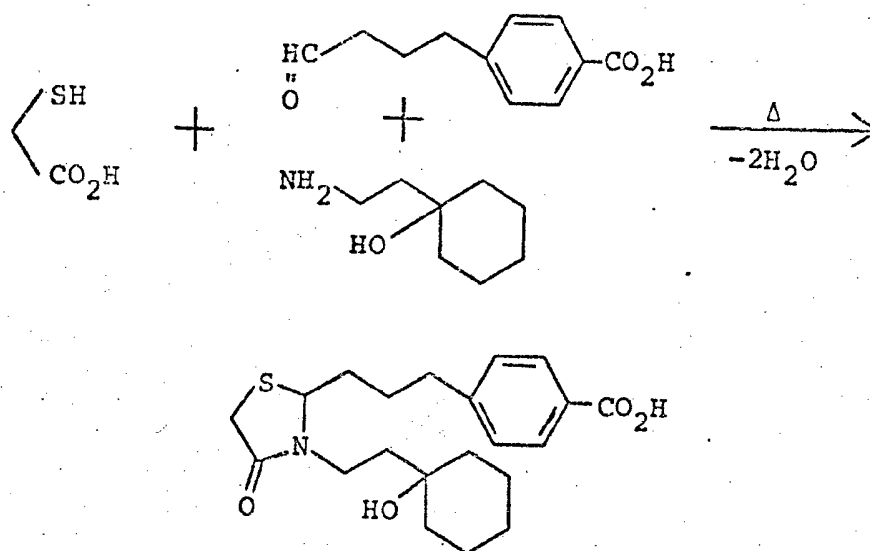
STUFE B: Herstellung der Verbindung I_A durch Hydrolyse von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-chlor-2,3-dihydro-2-thiazolyl]-propyl}-benzoesäure

Das Produkt der obigen Stufe A (5 mMol) wird mit 25 ml 5%iger Salzsäure bei 25°C während 4 Std. bzw. so lange, bis

durch dünnschichtchromatographische Analyse die vollständige Umwandlung zur Verbindung I_A festgestellt wird, versetzt. Dann extrahiert man das Gemisch mit Äther, wäscht den Ätherextrakt mit Wasser, trocknet über wasserfreiem Magnesiumsulfat und filtriert. Beim Abkühlen des Filtrats fällt die gewünschte Verbindung als Feststoff aus, welchen man abfiltriert.

B e i s p i e l 88

Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure



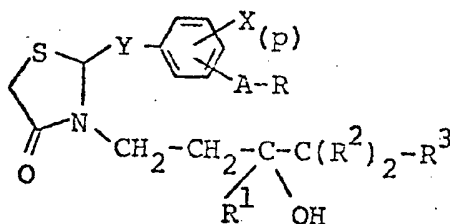
Ein Gemisch von 4-(4-Oxobutyl)-benzoesäure (10 mMol), 2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthylamin (10 mMol) und Mercaptoessigsäure (10 mMol) in Benzol (150 ml) wird unter azeotropen Bedingungen 12 Std. unter Rückfluss gekocht. Dann dampft man das Reaktionsgemisch zu einem viskosen Öl ein und reinigt diesen Rückstand durch Säulenchromatographie an Kieselgel, wobei man die gewünschte Verbindung erhält.

Ende der Beschreibung

DDR 16068Y

P A T E N T A N S P R Ü C H E

1. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der allgemeinen Formel



worin bedeuten:

R eine Carboxyl- oder Carboxysalzgruppe oder COOR^4 , wobei R^4 ein C_{1-10} -Alkylrest ist,

A $-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $(\text{CH}_2)_m$, wobei m 0 oder 2 ist,

Y $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ oder $(\text{CH}_2)_{m_1}$, wobei m_1 1, 3 oder 4 ist,

mit der Massgabe, dass die Summe der Kohlenstoffatome in A und Y entweder 3 oder 4 beträgt und dass -A-R und Y am Benzolring die m- oder p-Stellung zueinander einnehmen,

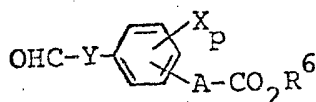
X ein Wasserstoff- oder Halogenatom oder einen Niederalkylrest, wobei der (die) Substituent(en) X die o- und/oder m-Stellung zum Rest -A-R einnehmen,

p 1 oder 2,

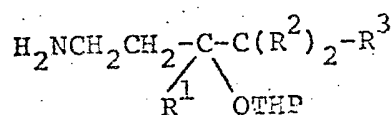
R^1 und R^2 unabhängig voneinander jeweils ein Wasserstoffatom oder eine Methylgruppe und R^3 eine 3-Butenyl- oder 4,4,4-Trifluorbutylgruppe, einen niederen gerad- oder verzweigt-kettigen Alkylrest mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen oder einen niederen Alkoxyrest, wobei der Alkylsubstituent ein gerad- oder verzweigt-kettiger Alkylrest mit 2 bis 5 Kohlenstoffatomen ist,

wobei, wenn R^3 ein niederer geradkettiger Alkylrest und R^1 eine Methylgruppe darstellen, das endständige Kohlenstoffatom von R^3 auch mit R^1 unter Bildung eines Polymethylenrings mit 4 bis 7 Kohlenstoffatomen verknüpft sein kann, oder, wenn R^3 einen geradkettigen Alkylrest und R^1 ein Wasserstoffatom darstellen, das endständige Kohlenstoffatom von R^3 auch mit dem Kohlenstoffatom, welches R^1 und OH trägt, unter Bildung eines Polymethylenrings mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen verknüpft sein kann,

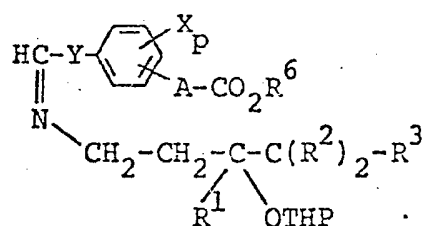
d a d u r c h g e k e n n z e i c h n e t , dass man einen Aldehyd der allgemeinen Formel



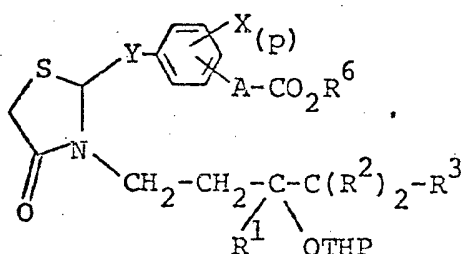
in der A, X, p und Y jeweils die vorgenannte Bedeutung haben und R^6 ein geradkettiger Nieder-alkylrest ist, mit einem primären Amin der allgemeinen Formel



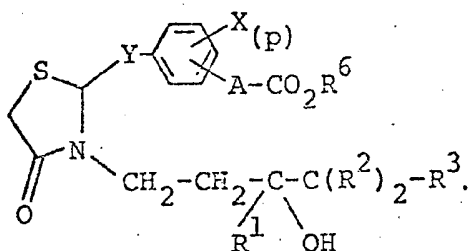
in der R^1 , R^2 und R^3 jeweils die vorgenannte Bedeutung haben und THP die Tetrahydro-2H-pyran-2-ylgruppe ist, zu einem Imin der allgemeinen Formel



umsetzt, das Imin mit Mercaptoessigsäure zu einem Thiazolidinon der allgemeinen Formel



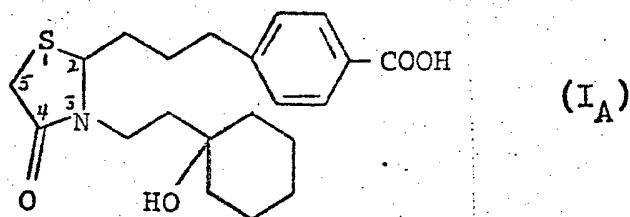
umsetzt, das Thiazolidinon mit einer geringen Menge einer starken Säure zu einer Verbindung der allgemeinen Formel



umsetzt und die erhaltene Verbindung der alkalischen Hydrolyse unterwirft.

2. Verfahren zur Herstellung von 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure

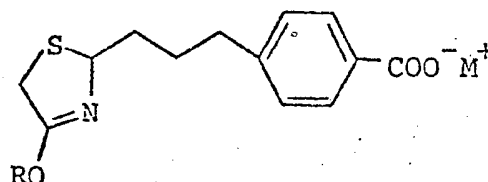
der Formel



dadurch gekennzeichnet, dass man

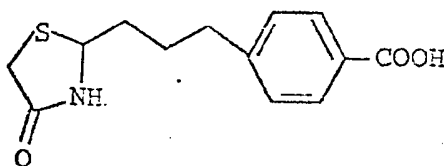
- (a) die 4-Carboxyphenylpropyl-Seitenkette in der 2-Stellung des Thiazolidinrings erzeugt, indem man
- 1) ein Halogenatom am Benzolkern der 4-Carboxyphenylpropyl-Seitenkette durch Hydrohalogenolyse abspaltet,
 - 2) das Halogenatom einer 4-Halogenphenylpropyl-Seitenkette durch eine Carboxylgruppe ersetzt,
 - 3) eine 4-Substituiert-phenylpropyl-Seitenkette in eine 4-Carboxyphenylpropylgruppe umwandelt, wobei der 4-Substituent ein Carboxyl-Vorläufer ist,
 - 4) eine Verbindung hydriert, in welcher an den drei Kohlenstoffatomen zwischen der 2-Stellung des Thiazolidinrings und dem Benzolkern Unge-sättigtheit auftritt, oder
 - 5) ein 2-(3-Halogenpropyl)-3-[2-(1-hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-thiazolidinon mit einem 4-Metallbenzoesäuresalz umsetzt, oder
- (b) die [2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-Seitenkette in der 3-Stellung des Thiazolidinonrings erzeugt, indem man

- 1) einen Iminoäther der allgemeinen Formel



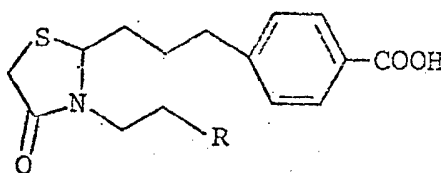
in der M^+ ein Metallion und R einen Niederalkylrest bedeuten,
mit einem 1-(2-Halogenäthyl)-cyclohexanol umgesetzt,

- 2) ein Thiazolidinon der Formel



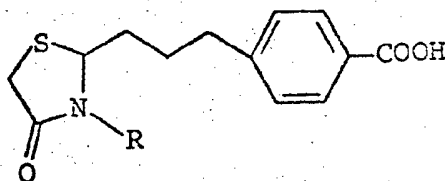
mit einem 1-(2-Halogenäthyl)-cyclohexanol alkyliert,

- 3) ein Thiazolidinon der allgemeinen Formel



in der R eine Halogenformyl- oder Carbonsäureestergruppe bedeutet,
mit einem Metallderivat eines 1,5-Dihalogenpentans umgesetzt,

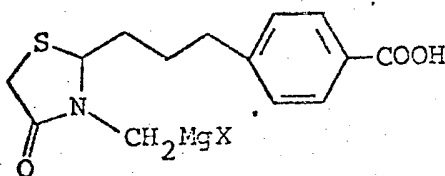
- 4) Cyclohexanon mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



in der $R - CH_2CH_2MgX$ (X ist ein Halogenatom) bedeutet,

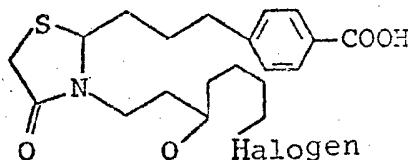
umsetzt,

- 5) Methylencyclohexanoxid mit einer Verbindung der allgemeinen Formel



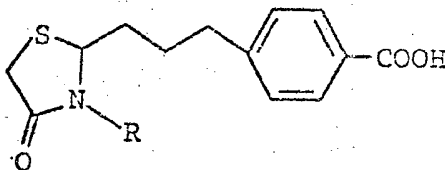
in der X ein Halogenatom bedeutet,
umsetzt,

- 6) eine Verbindung der allgemeinen Formel



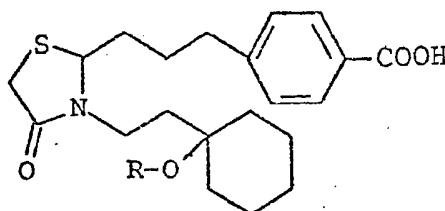
cyclisiert, indem man die Verbindung mit einem Metall der Gruppen Ia und/oder IIa des Periodensystems umsetzt,

- 7) ein Thiazolidinon der allgemeinen Formel



in der R $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{C}_6\text{H}_{11}$ oder $-\text{CH}_2\text{CH}_2-\text{C}_6\text{H}_{11}$
 ist,
 hydratisiert, oder

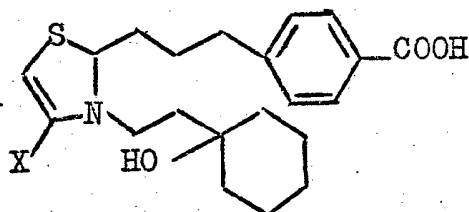
8) eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R einen Alkyl-, Alkanoylaroyl-,
 Trialkylsilyl-, Alkoxyalkyl-, Alkylthio-
 alkylbenzyl- oder Carboxyalkylrest, eine
 o-Nitrobenzyl- oder 2,2,2-Trichloräthoxy-
 carbonylgruppe oder einen Alkenyl-,
 Alkinyl-, Alkenoyl- oder Alkinoylrest be-
 deutet,

mit einem zur Umwandlung des Substituenten R
 in ein Wasserstoffatom geeigneten Mittel um-
 setzt, oder

- (c) den Thiazolidinonring aus den passenden acyclischen
 Zwischenprodukten erzeugt, indem man
- 1) 4-{4-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthylimino]-
 butyl}-benzoesäure mit Mercaptoessigsäure um-
 setzt,
 - 2) N-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-mercapto-
 acetamid mit 4-(4-Oxobutyl)-benzoesäure umsetzt,
 - 3) 4-{3-[3-[2-(1-Cyclohexyl)-äthyl]-1,4-dioxo-2-
 thiazolidinyl]-propyl}-benzoesäure mit einem
 Reduktionsmittel reduziert,
 - 4) eine Verbindung der allgemeinen Formel

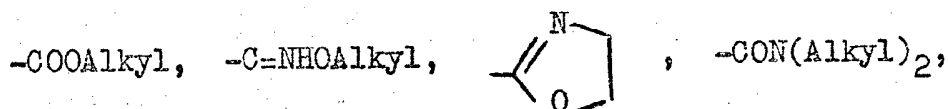


in der X ein Halogenatom bedeutet,
hydrolysiert, oder

- 5) 4-(4-Oxobutyl)-benzoesäure, 1-(2-Aminoäthyl)-cyclohexanol und Mercaptoessigsäure

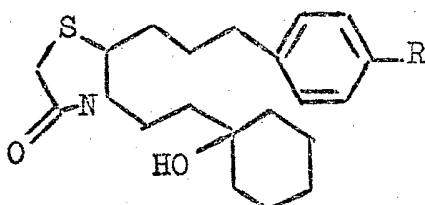
zur gegenseitigen Reaktion bringt.

3. Verfahren nach Punkt 2(a) (3), gekennzeichnet dadurch, daß man 4-{3-[3-[2-(1-Hydroxycyclohexyl)-äthyl]-4-oxo-2-thiazolidinyl]-propyl}-benzonitril oder eine der entsprechenden Verbindungen, bei denen die Cyangruppe durch



-C(=NH)S-Alkyl oder -COSe-Alkyl ersetzt ist, durch Hydrolyse mit einer wäßrigen Lösung eines Alkalimetallhydroxids und danach Ansäuern zur Verbindung (I_A) hydrolysiert.

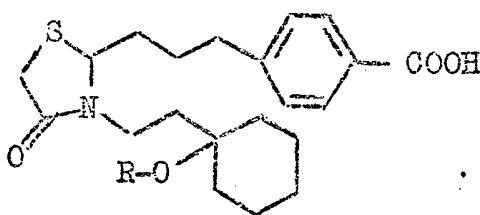
4. Verfahren nach Punkt 2(a) (3), gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



- (a) wobei R $-\text{COOCH}_2-\text{C}_6\text{H}_5$ ist, durch katalytische Hydrogenolyse unter Verwendung eines Palladium-auf-Holz-kohle-Katalysators in die Verbindung (I_A) überführt,

- (b) wobei R $-\text{COOCH}=\text{CH}-$  ist, durch Umsetzung mit Quecksilber(II)-acetat und anschließend Kaliumthiocyanat (Kaliumrhodanid) in die Verbindung (I_A) überführt,
- (c) wobei R $-\text{COO}$ -Nieder-alkyl ist, durch Umsetzung mit Trimethylsilyljodid in die Verbindung (I_A) überführt,
- (d) wobei R $-\text{COOC}(\text{CH}_3)_3$ ist, unter Verwendung einer Spur einer starken Säure (wie von p-Toluolsulfonsäure) als Katalysator zur Verbindung (I_A) pyrolysiert oder
- (e) wobei R $-\text{COOCH}_2\text{CH}_2\text{Si}(\text{CH}_3)_3$ ist, durch Umsetzung mit Tetrabutylammoniumfluorid in die Verbindung (I_A) überführt.

5. Verfahren nach Punkt 2 (b) (8), gekennzeichnet dadurch, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel



in der R ein Alkanoyl- oder Aroylrest, eine Äthoxycarbonylgruppe, ein Alkenoyl- oder Alkinoylrest, eine 2,2,2-Trichloräthoxycarbonylgruppe oder ein Trialkylsilylrest ist, hydrolysiert.