



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 699 24 846 T2 2006.04.27

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 089 968 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 699 24 846.9

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/US99/14627

(96) Europäisches Aktenzeichen: 99 932 002.1

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 00/00468

(86) PCT-Anmeldetag: 28.06.1999

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: 06.01.2000

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 11.04.2001

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: 20.04.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 27.04.2006

(51) Int Cl.⁸: C07C 321/00 (2006.01)

C07C 69/76 (2006.01)

C07C 59/90 (2006.01)

C07C 59/76 (2006.01)

C07C 59/48 (2006.01)

A01N 37/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

91185 P 30.06.1998 US

(73) Patentinhaber:

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

(74) Vertreter:

WUESTHOFF & WUESTHOFF Patent- und
Rechtsanwälte, 81541 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

SCANLAN, S., Thomas, San Francisco, US;
YOSHIHARA, A., Hikari, San Francisco, US;
CHIELLINI, Grazia, San Francisco, US;
MITCHISON, J., Timothy, Brookline, US

(54) Bezeichnung: THYROIDHORMON-ANALOGA UND VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG

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

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

Beschreibung

[0001] Diese Erfindung wurde mit der Unterstützung der Regierung unter der Erteilung Nr. DK52798 bewerkstelligt, welche von den National Institutes of Health erteilt wurde. Die Regierung besitzt gewisse Rechte an dieser Erfindung.

EINFÜHRUNG

Technisches Gebiet

[0002] Diese Erfindung betrifft Thyroidhormon-Agonisten und -Antagonisten, Verfahren zur Verwendung solcher Verbindungen und pharmazeutische Zusammensetzungen, welche diese enthalten. Die Erfindung betrifft auch Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen.

Hintergrund

[0003] Nukleäre Rezeptoren repräsentieren eine Überfamilie von Proteinen, welche spezifisch ein physiologisch relevantes kleines Molekül, wie ein Hormon oder Vitamin, binden. Als Ergebnis der Bindung eines Moleküls an einen nukleären Rezeptor, ändert der nukleäre Rezeptor das Vermögen einer Zelle, DNA zu transkribieren, d.h. nukleäre Rezeptoren modulieren die Transkription von DNA, obwohl sie Transkriptions-unabhängige Wirkungen besitzen können. Anders als integrale Membranrezeptoren und Membran-assozierte Rezeptoren kommen die nukleären Rezeptoren entweder im Cytoplasma oder im Zellkern von eukaryotischen Zellen vor. So umfassen nukleäre Rezeptoren eine Klasse von intrazellulären, löslichen Liganden-regulierten Transkriptionsfaktoren.

[0004] Nukleäre Rezeptoren schließen Rezeptoren für Thyroidhormone ein. Thyroidhormone fördern normales Wachstum und Entwicklung und steuern eine außerordentliche Zahl von regulatorischen Funktionen in Säugern. Sie regulieren die fötale Entwicklung, den Cholesterin-Stoffwechsel, das Ausmaß an Fettleibigkeit, die Bildung von freien Radikalen, intestinale und kardiovaskuläre Funktionen und den Knochen- und Calcium-Stoffwechsel. In der derzeitigen medizinischen Praxis werden Thyroidhormone hauptsächlich für die Ersatztherapie bei Menschen mit Schilddrüsenunterfunktion und zur Unterdrückung der Hypophysen-Stimulation der Schilddrüse in Patienten mit Schilddrüsen-Knoten oder -Krebs verwendet. Allerdings können diese Hormone aufgrund der bedeutenden Nebenwirkungen, hauptsächlich auf das Herz, nicht in hohen Dosen verabreicht werden.

[0005] Es gibt zwei Haupt-Subtypen des Thyroidhormon-Rezeptors ("TR"), TR α und TR β , und sie werden von zwei verschiedenen Genen exprimiert. Vorläufige Experimente zeigen, dass die α - und β -Subtypen in verschiedenen Geweben differentiell exprimiert werden.

[0006] Es ist wünschenswert, Thyroidhormon-Agonisten und -Antagonisten herzustellen, welche selektiv für TR α und TR β sind. Überraschenderweise ist eine kleine Klasse von halogenfreien Thyroidhormon-Agonisten entdeckt worden, welche hoch-selektiv für den TR β -Subtyp mit hoher Bindungsaffinität sind und im U.S.-Patent Nr. 5 883 294 beschrieben werden. Eine andere frühere Offenbarung von Interesse ist die U.S.-Patentanmeldung 08/764 870, welche am 13. Dezember 1995 eingereicht wurde.

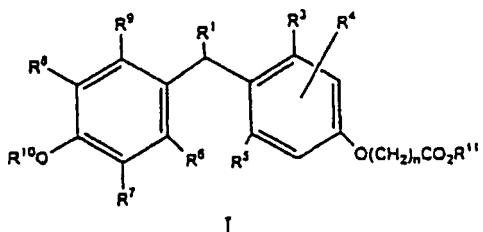
[0007] Obwohl Antagonisten-Liganden für eine Reihe von nukleären Rezeptoren entwickelt worden sind, gibt es derzeit keinen berichteten Hochaffinitäts-Antagonisten für den TR. Die Untersuchung von bekannten Antagonist-Liganden nukleärer Rezeptoren enthüllt, dass diese Verbindungen ihren Agonist-Gegenstücken strukturell ähneln, aber eine große (>8 Kohlenstoffatome) Extensionsgruppe, welche an die Mitte des Moleküls angeheftet ist, enthalten; Ribeiro et al., Recent Prog. Horm. Res. 53:351-394 (1998).

[0008] Ein hochaffiner, TR β -selektiver Agonist-Ligand, der als GC-1 bezeichnet wird, wurde kürzlich hergestellt und charakterisiert; Chiellini et al., Chemistry & Biology 5: 299-306 (1998). GC-1 enthält mehrere strukturelle Unterschiede zu 3,5,3'-Triiod-L-thyronin ("T₃"), der hauptsächlichen aktiven Form des Thyroidhormons. Insbesondere führt die Methyleneinheit, welche die zwei Phenylringe verbrückt, eine neue derivatisierbare Position in der Mitte des Moleküls ein, welche in dem natürlichen Liganden nicht-verfügbar ist, wo ein Ether-Sauerstoff die Ringe verknüpft.

[0009] Es wäre in hohem Maße wünschenswert, einen Weg zur effizienten Dervatisierung des bei der GC-1-Familie von Verbindungen vorhandenen Verbrückungskohlenstoffs mit einer Auswahl von Nukleophilen

zu entwerfen. Dies ist bei der Herstellung von semisynthetischen Rapamycin-Derivaten unter Verwendung einer S_N1 -Reaktion, Luengo et al., J. Org. Chem., 59:6512 (1994), und Luengo et al., Chem. Biol., 2:471 (1995), erfolgreich gewesen. Die resultierenden GC-1-Derivate können dann zu Thyromimetika unter Anwendung der gleichen Chemie umgewandelt werden, welche für die Synthese von GC-1 etabliert wurde. Es wird erwartet, dass diese Thyromimetika, welche eine an die Mitte eines TR-Agonisten angeheftete Extensionsgruppe enthalten, Hochaffinitäts-Antagonisten von TR sind.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG



[0010] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I:

worin:

n 1, 2 oder 3 ist

R¹ für C₃₋₁₂-Alkanol, C₂₋₆-Alkenyl, C₅₋₁₂-Alkenol, einen Heterocyclus, Aryl, substituiert mit mindestens einer elektronenabgebenden Gruppe, -OR² oder SR², worin R² C₁₋₁₂-Alkyl oder Aryl ist, oder AC(O)NR¹²R¹³, worin A C₂₋₁₅-Alkyl oder C₄₋₁₅-Alkenyl ist und R¹² und R¹³ C₁₋₆-Alkyl sind, steht;

R³ und R⁵ Methyl sind;

R⁴ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder Cycloalkyl ist;

R⁶ und R⁹ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl sind;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, wahlweise substituiertes Phenyl, wahlweise substituiertes Benzyl oder Heteroaryl sind; mit der Massgabe, dass R⁷ und R⁸ nicht beide Wasserstoff sein können;

R¹⁰ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Acyl ist; und

R¹¹ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder Cycloalkyl ist;

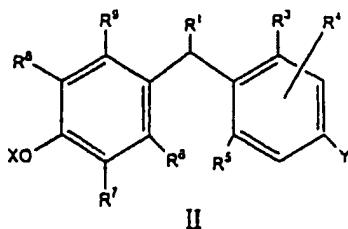
und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

[0011] In einem zweiten Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Erfindung in der Herstellung eines Medikaments zur Behandlung von Säugern mit einem Krankheitszustand, welcher durch Thyroidhormone behandelbar ist. Die Behandlung umfasst die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Dosis einer Verbindung der Formel I.

[0012] In einem dritten Aspekt betrifft die Erfindung eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung der Formel I, vermischt mit mindestens einem pharmazeutisch annehmbaren Excipienten, enthält.

[0013] In einem vierten Aspekt betrifft die Erfindung Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

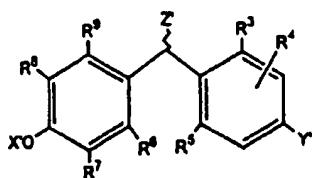
[0014] Die Erfindung betrifft ebenfalls Verbindungen der Formel II:



worin Y -OT oder -O(CH₂)_nCO₂C₁₋₆-Alkyl ist; X und T Schutzgruppen sind und n, R¹ und R³ – R⁹ wie oben definiert sind.

[0015] In einem anderen Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel II als ein Intermediat bei dem Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I.

[0016] Die Erfindung betrifft ebenfalls Verbindungen der Formel III:



III

worin $Y' - OT'$ oder $-O(CH_2)_nCO_2C_{1-6}$ -Alkyl ist; X' und T' Schutzgruppen sind und mindestens eine der Schutzgruppen eine silylhaltige Schutzgruppe ist; Z' eine Abgangsgruppe ist; und n und $R^3 - R^9$ wie oben definiert sind.

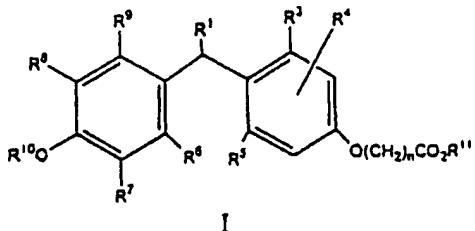
[0017] In einem anderen Aspekt betrifft die Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Formel III als ein Intermediat beim Verfahren zur Herstellung der Verbindungen von Formel I.

[0018] Ein einem anderen Aspekt gehört die Erfindung zu den Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formeln II und III.

GENAUE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

[0019] Die Erfindung betrifft eine Familie von Verbindungen, die zur Behandlung eines Erkrankungszustandes brauchbar sind, welcher durch Thyroidhormone behandelbar ist. Diese Verbindungen besitzen die Formel I, II und III, wie unten dargelegt.

[0020] Die vorliegende Erfindung betrifft Verbindungen der Formel I:



I

worin:

n 1, 2 oder 3 ist

R^1 für C_{3-12} -Alkanol, C_{2-6} -Alkenyl, C_{5-12} -Alkenol, einen Heterocyclus, Aryl, substituiert mit mindestens einer elektronenabgebenden Gruppe, $-OR^2$ oder SR^2 , worin R^2 C_{1-12} -Alkyl oder Aryl ist, oder $AC(O)NR^{12}R^{13}$, worin A C_{2-15} -Alkyl oder C_{4-15} -Alkenyl ist und R^{12} und R^{13} C_{1-6} -Alkyl sind, steht;

R^3 und R^5 Methyl sind;

R^4 Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder Cycloalkyl ist;

R^6 und R^9 Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl sind;

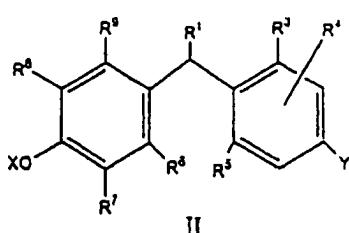
R^7 und R^8 unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_{1-6} -Alkyl, wahlweise substituiertes Phenyl, wahlweise substituiertes Benzyl oder Heteroaryl sind; mit der Massgabe, dass R^7 und R^8 nicht beide Wasserstoff sein können;

R^{10} Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, Cycloalkyl oder Acyl ist; und

R^{11} Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder Cycloalkyl ist;

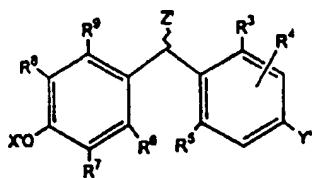
und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

[0021] Die Erfindung betrifft ebenfalls Verbindungen der Formel II, welche Nützlichkeit als Intermediate beim Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I finden:



worin $Y' - OT'$ oder $-O(CH_2)_nCO_2C_{1-6}$ -Alkyl ist; X und T Schutzgruppen sind und n , R^1 und $R^3 - R^9$ wie oben definiert sind.

[0022] Die Erfindung betrifft ebenfalls Verbindungen der Formel III, welche Nützlichkeit als Intermediate beim Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I finden:



III

worin Y' -OT' oder -O(CH₂)_nCO₂C₁₋₆-Alkyl ist; X' und T' Schutzgruppen sind und mindestens eine der Schutzgruppen eine silylhaltige Schutzgruppe ist; Z' eine Abgangsgruppe ist; und n und R³ – R⁹ wie oben definiert sind.

Definitionen

[0023] Wie hierin verwendet:

"Alkyl" steht für einen verzweigten oder nicht verzweigten gesättigten einwertigen Kohlenwasserstoffrest, der 1 – 20 Kohlenstoffatome (C₁₋₂₀-Alkyl) besitzt, typischer C₁₋₁₂-Alkyl, wie Methyl, Ethyl, Propyl, tert-Butyl, n-Hexyl oder n-Octyl. "Niederalkyl" steht für eine Alkylgruppe, die 1 – 6 Kohlenstoffatome enthält, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, tert-Butyl, Butyl oder n-Hexyl, wenn nichts anderes angegeben.

[0024] "Cycloalkyl", wie hierin verwendet, steht für einen gesättigten einwertigen monocyclischen Kohlenwasserstoffrest, der 3 – 12 Kohlenstoffatome enthält, wie Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und Cyclooctyl. Der Rest kann gegebenenfalls mono- di- oder tri-substituiert sein, und zwar unabhängig mit Alkyl, Niederalkyl, Cycloalkyl, Hydroxy-Niederalkyl, Amino-Niederalkyl, Hydroxyl, Thiol, Amino, Halogen, Nitro, Niederalkylthio, Niederalkoxy, Mononiederalkylamino, Di-Niederalkylamino, Hydroxycarbonyl, Niederalkoxycarbonyl, Hydroxysulfonyl, Niederalkoxysulfonyl, Niederalkylsulfonyl, Niederalkylsulfinyl, Trifluormethyl, Cyano, Tetrazoyl, Carbamoyl, Niederalkylcarbamoyl und Di-Niederalkylcarbamoyl.

[0025] "Niederalkoxy" oder "C₁₋₆-Alkoxy" steht für die Gruppe O-(Niederalkyl), worin Niederalkyl wie hierin definiert ist.

[0026] "Alkenyl" steht für eine ungesättigte verzweigte oder gerade Kette oder einen Alkenrest, enthaltend 2 – 12 Kohlenstoffatome und enthaltend eine Doppelbindung. "Niederalkenyl" oder "C₂₋₆-Alkenyl" bezieht sich auf einen Alkenylrest mit 2 – 6 Kohlenstoffatomen und eine Doppelbindung enthaltend. Der Begriff wird weiter beispielhaft dargelegt durch solche Reste wie Ethylen und Propylen.

[0027] "Alkanol" und "Alkenol" sind Begriffe, die verwendet werden, um eine Alkyl- oder Alkenylgruppe anzugeben, welche mit einer Hydroxylgruppe substituiert sind. Demzufolge ist "C₃₋₁₂-Alkanol" eine Alkylgruppe mit 3 – 12 Kohlenstoffatomen und eine -OH-Gruppe, wohingegen "C₅₋₁₂-Alkenol" eine Alkenylgruppe mit 5 – 12 Kohlenstoffatomen und eine -OH-Gruppe ist.

[0028] "Halo" oder "Halogen" steht für Fluor, Chlor, Brom oder Iod.

[0029] Der Ausdruck "Aryl" bezeichnet einen einwertigen ungesättigten aromatischen carbocyclischen Rest mit einem einzelnen Ring (z. B. Phenyl) oder zwei Ringen (z. B. Naphthyl oder Biphenyl), welche gegebenenfalls mono-, di- oder trisubstituiert sein können, und zwar unabhängig mit OH, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Trifluormethyl und/oder Cyano.

[0030] Der Ausdruck "Acyl" bezeichnet die Gruppe -C(O)R, worin R Niederalkyl oder Cycloalkyl, zum Beispiel Acetyl, Propionyl, Cyclopropionyl oder Butanoyl, ist.

[0031] Der Ausdruck "Heteroatom" bezeichnet Sauerstoff, Schwefel und Stickstoff, wenn nicht anders angegeben.

[0032] Der Ausdruck "Heterocycloalkyl" bezeichnet einen Cycloalkylrest, wie oben definiert, mit 1 – 3 Heteroatomen innerhalb des Rings (z. B. Piperidinyl, Piperazinyl, Pyrrolidinyl, Pyrrolodinonyl, Tetrahydrofuranyl, Morpholinyl oder Tetrahydrothiophenyl). Der Ausdruck "Heteroaryl" bezeichnet einen Arylrest, wie oben definiert, mit 1 – 3 Heteroatomen innerhalb eines einzelnen Rings (z. B. Pyridyl, Imidazolyl, Thiazolyl, Pyrimidin oder

Oxazolyl). Der Ausdruck "Heterocyclo" wird verwendet, um zusammenfassend Heterocycloalkyl- und Heteroarylreste zu bezeichnen. Der Heterocyclorest kann gegebenenfalls mono-, di- oder trisubstituiert sein, und zwar unabhängig mit OH, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Trifluormethyl und/oder Cyano. Der Ausdruck "Heterocyclo" schließt ebenfalls Fälle ein, bei denen ein Atom des Heterocyclo oxidiert worden ist, z. B. N-Oxide, Sulfoxide und Sulfone.

[0033] Der Ausdruck "Elektronen abgebende Gruppe" bezeichnet einen Substituenten, welcher, wenn an einem Molekül gebunden, in der Lage ist, das Molekül so zu polarisieren, dass die Elektronen abgebende Gruppe elektronenarm wird und positiv im Vergleich zu einem anderen Teil des Moleküls geladen wird, d.h. es besitzt eine verringerte Elektronendichte. Solche Gruppen schließen zur Veranschaulichung und nicht zur Beschränkung Alkoxy-Typen wie Methoxy, Hydroxy, Amine, Ether, Thioether, Phosphine, Oxyanionen, Mercaptane und ihre Anionen, Sulfide etc. ein. In entsprechender Weise bezeichnet der Ausdruck "Aryl, substituiert mit mindestens einer Elektronen abgebenden Gruppe", eine Arylgruppe, vorzugsweise Phenyl, welche mit mindestens einer und vorzugsweise mit zwei Gruppen substituiert ist, welche Elektronen abgebende Gruppen sind.

[0034] Der Ausdruck "Schutzgruppe", wie hierin verwendet, bedeutet einen Gruppenrest, welcher an eine potentiell reaktive Funktionalität kovalent gebunden ist, welcher seine reaktive Natur maskiert und dadurch unerwünschte Nebenreaktionen während des Verlaufs der chemischen Synthese verhindert. Zum Beispiel kann eine Trialkylsilyl-Schutzgruppe dazu dienen, Hydroxylfunktionalität etc. zu schützen. Eine Schutzgruppe wird vorzugsweise leicht an das Molekül gebunden und besitzt ebenfalls die Eigenschaft, dass sie selektiv an einem gewünschten Punkt während der chemischen Synthese unter Bedingungen entfernt werden kann, welche andere funktionelle Gruppen im Molekül nicht schädigen, um die unmaskierte chemische Funktionalität zu erhalten. Geeignete Schutzgruppen schließen Niederalkyle wie Methyl und Silyl enthaltende Schutzgruppen wie Triisopropylsilyl ("TIPS") und tert-Butylmethoxyphenylsilyloxy ("TBMPs") ein.

[0035] Der Begriff "Abgangsgruppe", wie hierin verwendet, steht für eine Gruppe von geladenen und nicht geladenen Atomen, welche während einer Substitutions- oder Verdrängungsreaktion abgeht. Geeignete Abgangsgruppen schließen Hydroxy- und Niederalkoxy-Typen ein.

[0036] "Optional" oder "gegebenenfalls" bedeuten, dass der nachfolgend beschriebene Vorgang oder Umstand eintreten kann oder nicht, und dass die Beschreibung Fälle einschließt, bei welchen der Vorgang oder der Umstand auftritt, und Fälle, bei welchen er nicht auftritt. Zum Beispiel steht gegebenenfalls substituiertes Phenyl entweder für nicht substituiertes Phenyl oder für unabhängig mit OH, COOH, Niederalkyl, Niederalkoxy, Halogen, Nitro, Amino, Alkylamino, Dialkylamino, Trifluormethyl und/oder Cyano, mono-, di- oder trisubstituiertes Phenyl.

[0037] Wie hierin verwendet, bedeuten die Ausdrücke "inertes organisches Lösungsmittel" oder "inertes Lösungsmittel" welches unter den Bedingungen der Reaktion, die in Verbindung damit beschrieben wurde, inert sind. Solche Lösungsmittel als Beispiele und nicht zur Beschränkung Benzol, Toluol, Acetonitril, Tetrahydrofuran ("THF"), N,N-Dimethylformamid ("DMF"), Chloroform ("CHCl₃"), Methylenchlorid (oder Dichlormethan oder "CH₂Cl₂"), Diethylether, Ethylacetat, Aceton, Methylethylketon, Methanol, Ethanol, Propanol, Isopropanol, tert-Butanol, Dioxan oder Pyridin ein. Wenn nicht anders angegeben, sind die in den Reaktionen der vorliegenden Erfindung verwendeten Lösungsmittel inerte Lösungsmittel.

[0038] "Pharmazeutisch annehmbares Salz" steht für jene Salze, welche die biologische Wirksamkeit und die Eigenschaften der Verbindungen der Formel I beibehalten, und welche nicht biologisch oder in anderer Weise unerwünscht sind. Solche Salze können aus anorganischen oder organischen Basen hergestellt werden. Salze, welche von anorganischen Basen abgeleitet sind, schließen die Natrium-, Kalium-, Lithium-, Ammonium-, Calcium- und Magnesiumsalze ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Salze, welche von organischen Basen abgeleitet sind, schließen Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschließlich natürlich auftretenden substituierten Aminen und cyclischen Aminen, einschließlich Isopropylamin, Trimethylamin, Diethylamin, Triethylamin, Tripropylamin, Ethanolamin, 2-Dimethylaminoethanol, Tromethamin, Lysin, Arginin, Histidin, Koffein, Procain, Hydrabamin, Cholin, Betain, Ethylendiamin, Glucosamin, N-Alkylglucamine, Theobromin, Purine, Piperazin, Piperidin und N-Ethylpiperidin. Es sollte sich auch verstehen, dass andere Carbonsäurederivate in der Ausübung dieser Erfindung nützlich sind, zum Beispiel Carbonsäureamide, einschließlich Carboxamiden, Niederalkylcarboxamiden oder Di(niederalkyl)carboxamiden, ein.

[0039] Der Begriff "q.s." wird hierin verwendet, um das Zusetzen einer ausreichenden Menge zu bedeuten, um eine angegebene Funktion zu erreichen, zum Beispiel eine Lösung auf ein gewünschtes Volumen (q.s. auf

100 ml) oder auf einen gewünschten pH-Wert (q.s. bis pH 4) zu bringen.

[0040] Es sollte sich verstehen, dass mit Formel I, wie sie gezeichnet ist, beabsichtigt wird, die razemische Form von Verbindungen der Formel I sowie die individuellen Enantiomere und nicht-razemische Mischungen davon zu repräsentieren, obwohl aus Zwecken der Deutlichkeit nur ein Enantiomer gezeigt ist. Der Umfang der Erfindung, wie beschrieben und beansprucht, umfasst die razemischen Formen der Verbindungen von Formel I sowie die individuellen Enantiomere und nicht-razemische Mischungen davon.

[0041] Der Begriff "Behandlung", wie hierin verwendet, deckt jedwede Behandlung einer Krankheit in einem Säuger, insbesondere einem Menschen, ab und schließt folgendes ein: (i) Verhindern des Auftretens der Krankheit in einem Subjekt, welches für die Krankheit prädisponiert sein kann aber noch nicht als selbige aufweisend diagnostiziert werden kann; (ii) Inhibieren der Krankheit, d.h. Arretieren ihrer Entwicklung; oder (iii) Linderung der Krankheit, d.h. Verursachen eines Zurückgehens der Krankheit.

[0042] Mit dem Begriff "Krankheitszustand, welcher durch Behandlung mit einem Thyroidhormon-Antagonist gelindert wird", wie hierin verwendet, wird beabsichtigt, alle Krankheitszustände, von welchen im Fachgebiet allgemein anerkannt ist, mit Thyroidhormon-Antagonisten im allgemeinen nützlich behandelt zu werden, sowie diejenigen Krankheitszustände, von denen gefunden wurde, dass sie durch die Thyroidhormon-Antagonisten unserer Erfindung, den Verbindungen von Formel I, nützlicherweise behandelt werden, abzudecken. Solche Krankheitszustände schließen, ohne jedoch darauf eingeschränkt zu sein, Schilddrüsenüberfunktion, Tachykardie, Herzarrhythmie, Graves-Krankheit und so weiter, ein.

[0043] Der Begriff "therapeutisch wirksame Menge" bezieht sich auf diejenige Menge, welche ausreichend ist, um eine Behandlung, wie oben stehend definiert, zu bewirken, wenn sie an einen Säuger verabreicht wird, der einer solchen Behandlung bedarf. Die therapeutisch wirksame Menge wird in Abhängigkeit vom Subjekt und behandelten Krankheitszustand, der Schwere des Leidens und der Art der Verabreichung variieren und kann routinemäßig vom Durchschnittsfachmann bestimmt werden.

BEHANDLUNGSVERFAHREN

[0044] Die Verbindungen von Formel I können bei der Herstellung von Medikamenten für medizinische Behandlungen nützlich sein, und ihre biologische Aktivität kann in den folgenden Tests gemessen werden:

- (i) Induktion von mitochondrialer α -Glycerophosphatdehydrogenase (GPDH: EC 1.1.99.5). Dieser Assay ist besonders nützlich, da er in bestimmten Spezies, z.B. Ratten, durch Thyroidhormone und Thyromimetika auf eine nah verwandte Weise in responsiven Geweben, z.B. Leber, Niere und Herz, spezifisch induziert wird (Westerfield, W.W., Richert, D.A., und Ruegamer, W.R., Endocrinology, 1965, 77, 802). Der Assay erlaubt die direkte Messung eines Thyroidhormon-artigen Effekts von Verbindungen in Ratten und erlaubt insbesondere die Messung des direkten Thyroidhormon-artigen Effekts auf das Herz;
- (ii) die Erhöhung der basalen Stoffwechselrate, wie gemessen durch den Anstieg des Gesamtkörper-Sauerstoffverbrauchs;
- (iii) die Stimulation der Rate des Schlagens der Vorhöfe, welche aus Tieren isoliert wurden, die zuvor eine Dosis mit Thyromimetika erhielten;
- (iv) die Änderung der Gesamtplasma-Cholesterinspiegel, wie bestimmt unter Verwendung eines Cholesterinoxidase-Kits (zum Beispiel das CHOD-Iod-Colorimetrie-Kit von Merck);
- (v) die Messung von LDL(low density lipoprotein)- und HDL(high density lipoprotein)-Cholesterin in Lipoproteinfaktionen, welche durch Ultrazentrifugation getrennt wurden; und
- (vi) die Änderung in den Gesamtplasma-Triglyceridspiegeln, wie bestimmt unter Verwendung enzymatischer Farbtests, zum Beispiel des Merck-System GPO-PAP-Verfahrens.

[0045] Von den Verbindungen von Formel I kann festgestellt werden, dass sie anti-thyromimetische Aktivität in diesen Tests aufzeigen, und zwar durch: (a) Bindung an Thyroidhormon-Rezeptoren (α , β) durch Standard-in-vitro-Bindungsassays, wie sie im Fachgebiet gut bekannt sind; (b) Beeinflussen der Expression von Genen, welche durch den Thyroidrezeptor reguliert werden, gemessen durch in vivo- oder in vitro-Experimente, wie sie im Fachgebiet gut bekannt sind.

[0046] Die Verbindungen von Formel I können deshalb in einer Therapie, in der Behandlung von Zuständen, welche durch Verbindungen gelindert werden können, die den Effekten von Thyroidhormonen in bestimmten Geweben entgegenwirken, verwendet werden. Zum Beispiel sind Verbindungen der Formel I, welche die Effekte des Thyroidhormons blockieren, in der Behandlung von Hypothyreose angezeigt. Solche Verbindungen sind ebenfalls für die Verwendung als Anti-Arrhythmie-Mittel angezeigt.

[0047] Im therapeutischen Einsatz werden die Verbindungen der vorliegenden Erfindung gewöhnlich in einer standardmäßigen pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht.

[0048] Die vorliegende Erfindung sieht deshalb in einem weiteren Aspekt pharmazeutische Zusammensetzungen vor, umfassend eine Verbindung von Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger. Solche Zusammensetzungen schließen diejenigen ein, welche für orale, parenterale oder rektale Verabreichung geeignet sind.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0049] Verbindungen von Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, welche bei oraler Abgabe aktiv sind, können als Flüssigkeiten, zum Beispiel Sirups, Suspensionen oder Emulsionen, Tabletten, Kapseln und Pastillen formuliert werden.

[0050] Eine flüssige Zusammensetzung wird im allgemeinen aus einer Suspension oder Lösung der Verbindung oder eines pharmazeutisch annehmbaren Salzes in einem geeigneten flüssigen Träger(n), zum Beispiel Ethanol, Glycerin, Sorbitol, nicht-wässriges Lösungsmittel, wie Polyethylenglykol, Öle oder Wasser, mit einem Suspendiermittel, Konservierungsmittel, Tensid, Benetzungsmittel, Geschmacks- oder Färbemittel, bestehen. Alternativ dazu kann eine flüssige Formulierung aus einem rekonstituierbaren Pulver hergestellt werden.

[0051] Zum Beispiel kann ein Pulver, das die aktive Verbindung, Suspendiermittel, Saccharose und einen Süßstoff enthält, mit Wasser rekonstituiert werden, um eine Suspension zu bilden; und ein Sirup kann aus einem Pulver hergestellt werden, welches aktiven Bestandteil, Saccharose und einen Süßstoff enthält.

[0052] Eine Zusammensetzung in der Form einer Tablette kann unter Verwendung von (einem) jeglichen geeigneten pharmazeutischen Träger(n) hergestellt werden, welche routinemäßig für die Herstellung fester Zusammensetzungen verwendet werden. Beispiele solcher Träger schließen Magnesiumstearat, Stärke, Lactose, Saccharose, mikrokristalline Cellulose und Bindemittel, zum Beispiel Polyvinylpyrrolidon, ein. Die Tablette kann auch mit einem Farbschichtüberzug versehen sein, oder mit Farbe, die als Teil des Trägers) eingeschlossen ist. Darüber hinaus kann die aktive Verbindung in einer Dosierungsform mit regulierter Freisetzung als eine Tablette, umfassend eine hydrophile oder hydrophobe Matrix, formuliert werden.

[0053] Eine Zusammensetzung in der Form einer Kapsel kann unter Anwendung von routinemäßigen Einkapselungsverfahrensweisen hergestellt werden, zum Beispiel durch Einbringen der aktiven Verbindung und von Exzipienten in eine Hartgelatinekapsel. Alternativ dazu kann eine halbfeste Matrix von aktiver Verbindung und hochmolekulargewichtigem Polyethylenglykol hergestellt und in eine Hartgelatinekapsel gefüllt werden; oder eine Lösung von aktiver Verbindung in Polyethylenglykol oder eine Suspension in eßbarem Öl, zum Beispiel flüssigem Paraffin oder fraktioniertem Kokosnussöl, können hergestellt und in eine Weichgelatinekapsel gefüllt werden. Verbindungen von Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, welche bei parenteraler Abgabe aktiv sind, können für intramuskuläre oder intravenöse Verabreichung formuliert werden.

[0054] Eine typische Zusammensetzung für intramuskuläre Verabreichung wird aus einer Suspension oder Lösung von aktivem Bestandteil in einem Öl, zum Beispiel Arachisöl oder Sesamöl, bestehen. Eine typische Zusammensetzung für intravenöse Verabreichung wird aus einer sterilen isotonischen wässrigen Lösung bestehen, welche zum Beispiel aktiven Bestandteil, Dextrose, Natriumchlorid, ein Co-Lösungsmittel, zum Beispiel Polyethylenglykol, und gegebenenfalls ein Chelatbildnermittel, zum Beispiel Ethylendiamintetraessigsäure, und ein Antioxidationsmittel, zum Beispiel Natriummetabisulfit, enthält. Alternativ dazu kann die Lösung gefriergetrocknet und dann mit einem geeigneten Lösungsmittel direkt vor der Verabreichung rekonstituiert werden.

[0055] Verbindungen von Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, welche bei rektaler Verabreichung aktiv sind, können als Suppositorien formuliert werden. Eine typische Suppositorienformulierung wird im allgemeinen aus aktivem Bestandteil mit einem Binde- und/oder Gleitmittel, wie Gelatine oder Kakaobutter oder einem anderen niedrigschmelzenden pflanzlichen oder synthetischen Wachs oder Fett bestehen.

[0056] Verbindungen von Formel I und ihre pharmazeutisch annehmbaren Salze, welche bei topischer Verabreichung aktiv sind, können als transdermale Zusammensetzungen formuliert werden. Solche Zusammensetzungen schließen zum Beispiel eine Rückseitenschicht, ein Reservoir für die aktive Verbindung, eine Regulierungsmembran, eine Deckschicht und Kontakt-Klebstoff ein.

[0057] Die typische tägliche Dosis einer Verbindung von Formel I variiert gemäß individuellen Bedürfnissen, dem zu behandelnden Zustand und der Route der Verabreichung. Geeignete Dosen liegen im allgemeinen Bereich von 0,001 bis 10 mg/kg Körpergewicht des Empfängers pro Tag.

[0058] Innerhalb dieses allgemeinen Dosierungsbereichs können Dosen gewählt werden, bei welchen die Verbindungen von Formel I Plasma-Cholsterinspiegel senken und die Stoffwechselrate erhöhen, mit geringem oder keinem direkten Effekt auf das Herz. Im allgemeinen, aber nicht ausschließlich, werden solche Dosen im Bereich von 0,5 bis 10 mg/kg liegen.

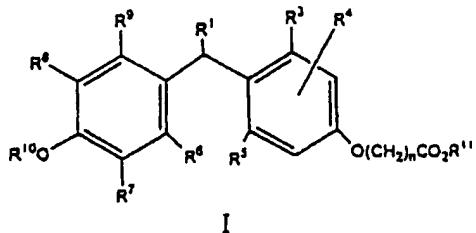
[0059] Darüber hinaus können, innerhalb des allgemeinen Dosisbereichs, Dosen gewählt werden, bei welchen die Verbindungen von Formel I Plasma-Cholsterinspiegel senken und geringen oder keinen direkten Effekt auf das Herz haben, ohne die Stoffwechselrate zu erhöhen. Im allgemeinen, aber nicht ausschließlich, werden solche Dosen im Bereich von 0,001 bis 0,5 mg/kg liegen.

[0060] Es versteht sich, dass die zwei obenstehend angegebenen Unterbereiche sich nicht wechselseitig ausschließen, und dass die besondere Aktivität, welche bei einer jeweiligen Dosis angetroffen wird, von der Natur der verwendeten Verbindung von Formel I abhängen wird.

[0061] Vorzugsweise liegt die Verbindung von Formel I in Einheitsdosierungsform vor, zum Beispiel einer Tablette oder einer Kapsel, so dass der Patient sich eine Einzeldosis selbst verabreichen kann. Im allgemeinen enthalten Einheitsdosen einen Bereich von 0,05-100 mg einer Verbindung von Formel I. Bevorzugte Einheitsdosen enthalten von 0,05 bis 10 mg einer Verbindung von Formel I.

[0062] Der aktive Bestandteil kann 1 bis 6 Mal täglich verabreicht werden. Somit liegen die täglichen Dosen im allgemeinen im Bereich von 0,05 bis 600 mg pro Tag. Vorzugsweise liegen die täglichen Dosen im allgemeinen im Bereich von 0,05 bis 100 mg pro Tag, am stärksten bevorzugt von 0,05 bis 5 mg pro Tag.

[0063] Wie obenstehend erwähnt, betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen der Formel I:



worin n 1, 2 oder 3 ist; R¹ C₃₋₁₂-Alkanol, C₂₋₆-Alkenyl, C₅₋₁₂-Alkenol, ein Heterocyclus, Aryl, substituiert mit mindestens einer elektronenabgebenden Gruppe, -OR² oder SR², worin R² C₁₋₁₂-Alkyl oder Aryl ist, oder AC(O)NR¹²R¹³, worin A C₂₋₁₅-Alkyl oder C₄₋₁₅-Alkenyl ist und R¹² und R¹³ C₁₋₆-Alkyl sind, ist; R³ und R⁵ Methyl sind; R⁴ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder Cycloalkyl ist; R⁶ und R⁹ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl sind; R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, wahlweise substituiertes Phenyl, wahlweise substituiertes Benzyl oder Heteroaryl sind; mit der Maßgabe, dass R⁷ und R⁸ nicht beide Wasserstoff sein können; R¹⁰ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Acyl ist; und R¹¹ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder Cycloalkyl ist.

[0064] In bevorzugten Ausführungsformen ist n 1. Bevorzugte R⁴-, R⁶-, R⁷-, R⁹-, R¹⁰- und R¹¹-Substituenten sind Wasserstoff. R⁸ ist vorzugsweise C₁₋₆-Alkyl, zum Beispiel Isopropyl.

[0065] Der R¹-Substituent ist vorzugsweise C₂₋₆-Alkenyl; Phenyl, das mit mindestens einer, vorzugsweise zwei, Elektronen abgebenden Gruppen substituiert ist; -OR²- oder SR², worin R² C₁₋₆-Alkyl oder Phenyl ist; C₃₋₁₂-Alkanol; oder AC(O)NR¹²R¹³, worin A C₂₋₁₅-Alkyl oder C₄₋₁₅-Alkenyl ist und R¹² und R¹³ C₁₋₆-Alkyl sind. Ein bevorzugter -OR²-Substituent ist Ethoxy. Bevorzugte SR²-Substituenten schließen Ethylthio und Phenylthio ein.

[0066] Ein anderer bevorzugter R¹-Substituent ist C₂₋₆-Alkenyl, zum Beispiel -CH₂-CH=CH₂. Ein bevorzugter R¹-Substituent ist ebenfalls ein Phenyl, das mit mindestens einer, vorzugsweise zwei, Elektronen abgebenden Gruppen, wie Methoxy, substituiert ist, zum Beispiel Dimethoxyphenyl. Ein bevorzugtes C₃₋₁₂-Alkanol ist -(CH₂)₃-OH. Bevorzugte AC(O)NR¹²R¹³-Gruppen schließen -(CH₂)₁₀-C(O)-N(CH₃)-(CH₂)₃(CH₃) und (CH₂)₂-C=C-(CH₂)₆-C(O)-N(CH₃)-(CH₂)₃(CH₃) ein.

VERFAHREN DER HERSTELLUNG

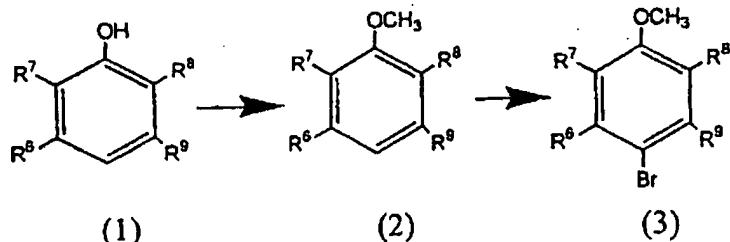
[0067] Verbindungen der Formel I wurden aus einem Intermediat der Formel II oder Formel IIa hergestellt, welche aus den Intermediaten (3) und (6) gebildet wurde, wobei die Herstellung davon unten gezeigt ist. Geeignete Schutzgruppen für den X-Substituenten der Formel II schließen Silyl enthaltende Schutzgruppen wie TIPS ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Geeignete Schutzgruppen für den Y-Substituenten der Formel II schließen -OT, wobei T C₁₋₆-Alkyl wie Methyl ist, und O(CH₂)_nCO₂Me und O(CH₂)_nCO₂Et ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

1. Herstellung von Verbindungen der Formel II

1a. Herstellung von Verbindungen der Formel (3)

[0068] Verbindungen der Formel (3) werden wie unten im Reaktionsschema I gezeigt hergestellt.

Reaktionsschema I



[0069] Verbindungen der Formel (1) sind im Handel verfügbar oder können durch im Fachbereich allgemein bekannte Methoden hergestellt werden. Im allgemeinen wird das Phenol der Formel (1) zuerst durch die Umwandlung des Methoxyderivats geschützt, zum Beispiel durch die Umsetzung von (1) mit Methyljodid in Gegenwart einer Base, zum Beispiel Kaliumcarbonat, in einem polaren Lösungsmittel, zum Beispiel DMF. Wenn die Reaktion im wesentlichen abgeschlossen ist, wird das geschützte Phenol der Formel (2) isoliert und gereinigt mittels herkömmlichen Methoden, vorzugsweise mittels Flash-Chromatographie.

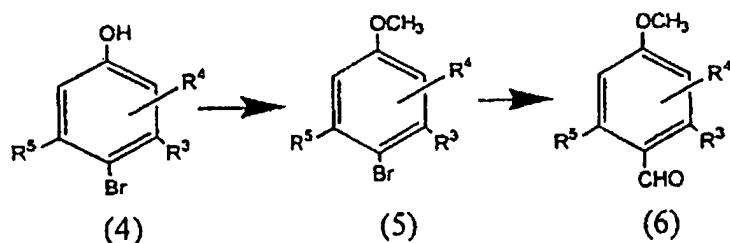
[0070] Ganz klar sollten andere herkömmliche Phenol-Schutzgruppen anstelle von Methoxy zur Anwendung kommen, zum Beispiel eine Silyl-Schutzgruppe, z. B. t-Butyldimethylsilyloxy.

[0071] Die Verbindung der Formel (2) wird dann unter Verwendung von Kaliumbromid in Gegenwart eines Kronenethers, zum Beispiel 18-Kronen-6, und eines Oxidationsmittels, zum Beispiel 3-Chlorperoxy-Benzosäure, bromiert. Die Reaktion wird in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise CH₂Cl₂, durchgeführt. Wenn die Reaktion im wesentlichen abgeschlossen ist, wird das 4-Brom-Derivat der Formel (3) isoliert und mittels herkömmlichen Methoden, vorzugsweise mittels Flash-Chromatographie gereinigt.

1b. Herstellung von Verbindungen der Formel (6)

[0072] Verbindungen der Formel (6) werden so hergestellt, wie es unten im Reaktionsschema II gezeigt ist.

Reaktionsschema II



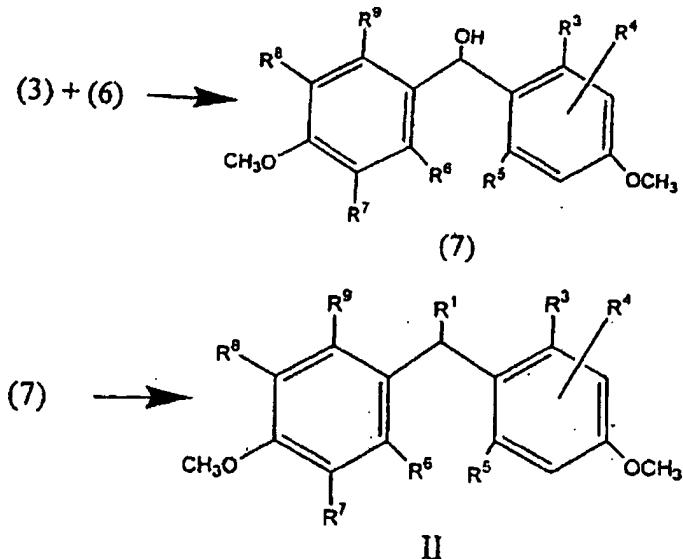
[0073] Verbindungen der Formel (4) sind im Handel verfügbar oder können mittels im Fachbereich bekannter Methoden hergestellt werden. Im allgemeinen wird das Phenol der Formel (4) zuerst geschützt durch die Umwandlung zum Methoxyderivat oder anderen herkömmlichen Phenol-Schutzgruppen, wie oben im Reaktionsschema I beschrieben, um eine p-Bromverbindung der Formel (5) zu erhalten.

[0074] Der Bromrest der Verbindung der Formel (5) wird dann zu einer Formylgruppe umgewandelt. Die Reaktion wird in herkömmlicher Weise durchgeführt, und zwar unter Zusatz von t-Butyllithium zu einer Lösung von (5) in einem inerten Lösungsmittel bei etwa -78°C , vorzugsweise THF, und Zugabe von DMF zu der kalten Lösung. Nach dem Rühren im Kalten ließ man die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen. Nachdem die Reaktion im wesentlichen abgeschlossen ist, wird das 4-Formylderivat der Formel (6) isoliert und gereinigt mittels herkömmlichen Methoden, vorzugsweise mittels Flash-Chromatographie.

1c. Herstellung von Verbindungen der Formel II aus Verbindungen der Formeln (3) und (6)

[0075] Verbindungen der Formel II werden aus (3) und (6) hergestellt, wie es unten im Reaktionsschema III gezeigt ist.

Reaktionsschema III

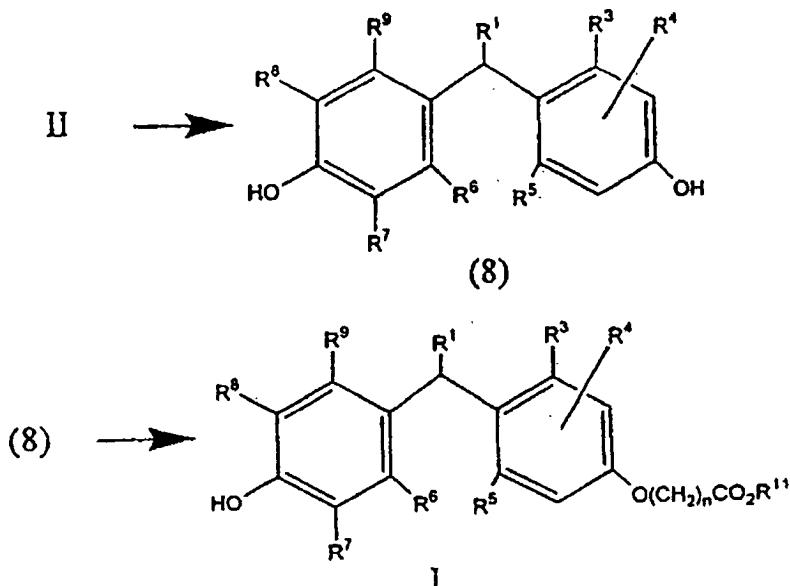


[0076] Verbindungen der Formel (7) werden durch die Reaktion von (3) und (6) hergestellt. Im allgemeinen wird die p-Bromverbindung der Formel (3) in einem inerten Lösungsmittel, vorzugsweise THF, gelöst, auf -78°C gekühlt und mit t-Butyllithium versetzt. Nach dem Rühren während etwa 10 Minuten wird die Verbindung der Formel (6) hinzugesetzt. Nach kaltem Rühren ließ man die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen. Nachdem die Reaktion im wesentlichen abgeschlossen war, wurde das Carbinolderivat der Formel (7) isoliert und mittels herkömmlicher Methoden, vorzugsweise mittels Flash-Chromatographie, gereinigt. Die Solvolyse der Benzylhydroxygruppe der Verbindung der Formel (7) ergibt die Verbindung der Formel II. Im allgemeinen wird die Reaktion mit CH_2Cl_2 in einem sauren Medium, vorzugsweise Trifluoressigsäure ("TFA") unter einer inerten Atmosphäre bei etwa -45°C in Gegenwart einer geeigneten säurestabilen nukleophilen Spezies durchgeführt, wie in Luengo et al., J. Org. Chem. 59: 6512 (1994) und Luengo et al., Chem. Biol. 2: 471 (1995) beschrieben. Besonders geeignete Nukleophile schließen Ethanol, Allyltrimethylsilan, 1,3-Dimethoxybenzol, Ethanol und Thiophenol ein. Wenn die Reaktion im wesentlichen abgeschlossen ist, wird die Verbindung der Formel II durch herkömmliche Methoden isoliert und vorzugsweise ohne weitere Reinigung verwendet.

2. Herstellung von Verbindungen der Formel I aus Verbindungen der Formel II

[0077] Verbindungen der Formel I werden aus II hergestellt, wie es unten im Reaktionsschema IV gezeigt ist.

Reaktionsschema IV



[0078] Das Dimethoxyderivat der Formel II ist demethyliert. Die Reaktion wird in herkömmlicher Weise unter Verwendung von Bortribromid in CH_2Cl_2 durchgeführt. Wenn die Reaktion im wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Dihydroxyderivat der Formel (8) isoliert und gereinigt mittels herkömmlichen Methoden, vorzugsweise mittels Flash-Chromatographie.

[0079] Die Verbindung der Formel (8) wird dann zu einer Verbindung der Formel I, worin R^{10} Wasserstoff ist, durch die Reaktion mit einem Ester der Formel $\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^{11}$, wobei Q Chlor, Brom oder Iod ist, n 1, 2 oder 3 ist und R^{11} Niederalkyl, zum Beispiel t-Butyl, ist, umgewandelt. Die Verbindung der Formel (8) wird in einem inerten Lösungsmittel, zum Beispiel THF, gelöst, auf etwa 25°C gekühlt, und Cäsiumcarbonat (Cs_2CO_3) wird hinzugesetzt, gefolgt von dem Halogenester. Die Mischung wird kalt etwa 1 Stunde lang gerührt, dann auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nachdem die Reaktion im wesentlichen abgeschlossen ist, wird das Esterderivat der Verbindung der Formel I isoliert und gereinigt mittels herkömmlichen Vorrichtungen, vorzugsweise durch Flash-Chromatographie. Dieser Ester wird in einem protischen Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol, gelöst und mittels einer Base, vorzugsweise Natriumhydroxid, hydrolysiert. Nach der Ansäuerung wird die Verbindung der Formel I isoliert und gereinigt mittels herkömmlicher Methoden.

[0080] Darüber hinaus können Verbindungen der Formel I ebenfalls aus einem Intermediat der Formel III hergestellt werden, welches aus Intermediaten der Formel (10) und (13) gebildet wird, wobei die Herstellung davon unten gezeigt ist.

3. Herstellung von Verbindungen der Formel III

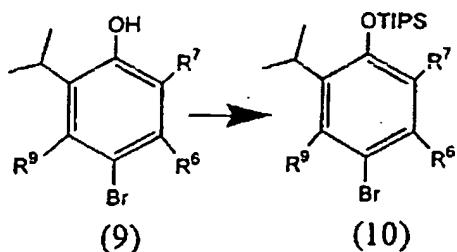
[0081] Geeignete Schutzgruppen für den X-Substituenten der Formel III schließen Silyl enthaltende Schutzgruppen wie TIPS ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Geeignete Schutzgruppen für den Y-Substituenten der Formel III schließen $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{Me}$, $\text{O}(\text{CH}_2)_n\text{CO}_2\text{Et}$ und OT' , worin T' eine Silyl enthaltende Schutzgruppe wie TBMPS ist, ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt. Geeignete Z'-Gruppen in der Formel III schließen Hydroxy und Niederalkoxy, zum Beispiel Methoxy und Ethoxy, ein, sind jedoch nicht darauf beschränkt.

[0082] Die Synthese schließt die Einführung der TIPS- und TBMPS-Schutzgruppen zu den phenolischen Hydroxylen ein. Zum Zwecke der Veranschaulichung erläutern die folgenden Reaktionsschemata die Synthese einer Verbindung der Formel I, wobei n 1 ist, R^8 Isopropyl ist und R^{10} und R^{11} Wasserstoff sind. Es versteht sich, dass durch Ersetzen der Ausgangsmaterialien mit anderen Verbindungen der Formeln (10) und (13) und Nachvollziehen der unten beschriebenen Prozeduren andere Verbindungen der Formel I hergestellt werden.

3a. Herstellung von Verbindungen der Formel (10)

[0083] Verbindungen der Formel (10) werden so hergestellt, wie es unten im Reaktionsschema V gezeigt ist.

Reaktionsschema V

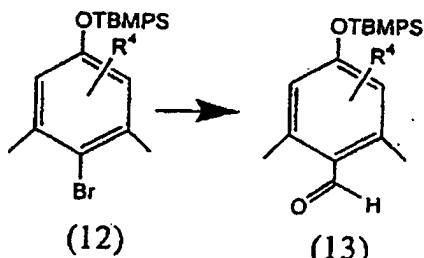
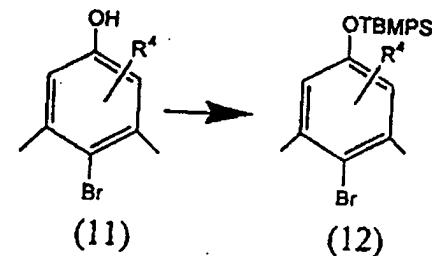


[0084] Verbindungen der Formel (9) werden leicht durch die Zugabe von 1 Äq. Brom in CH_2Cl_2 zu im Handel verfügbaren 2-Isopropylphenol synthetisiert. Im allgemeinen wird das Phenol der Formel (9) zuerst durch die Umwandlung zu Triisopropylsilyloxyderivat mit TIPS-Chlorid und Imidazol und $\text{CICH}_2\text{CH}_2\text{Cl}$ geschützt, um eine p-Bromverbindung der Formel (10) zu erhalten. Wenn die Reaktion im wesentlichen abgeschlossen ist, wird die p-Bromverbindung isoliert und gereinigt mittels herkömmlicher Mittel, vorzugsweise durch Flash-Chromatographie.

3b. Herstellung von Verbindungen der Formel (13)

[0085] Verbindungen der Formel (13) werden so hergestellt, wie es unten im Reaktionsschema VI gezeigt ist.

Reaktionsschema VI



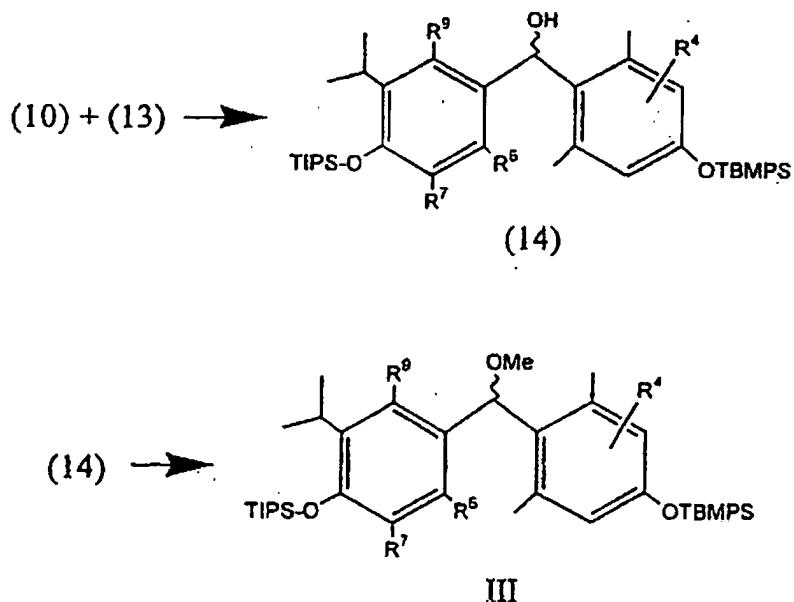
[0086] Verbindungen der Formel (11) sind im Handel verfügbar, oder sie können mittels Methoden, die im Fachbereich allgemein bekannt sind, hergestellt werden. Im allgemeinen wird das Phenol durch der Formel (11) zuerst geschützt durch die Umwandlung zu tert-Butylmethoxyphenylsilyloxyderivat mit TBMPs-Bromid in Imidazol und CH_2Cl_2 , um eine p-Bromverbindung der Formel (12) zu erhalten.

[0087] Der Bromrest der Verbindung der Formel (12) wird dann zu einer Formylgruppe umgewandelt. Die Reaktion wird in gängiger Weise durchgeführt, wobei n-Butyllithium zu einer kalten Lösung von (12) in einem internen Lösungsmittel (ungefähr -78°C), vorzugsweise THF, hinzu gegeben wird und DMF zu der kalten Lösung hinzugesetzt wird. Nach dem kalten Rühren wird die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Wenn die Reaktion im wesentlichen abgeschlossen ist, wird H_3O^+ hinzugesetzt. Das 4-Formylderivat der Formel (13) wird dann mittels herkömmlicher Verfahren isoliert und gereinigt, vorzugsweise mittels Flash-Chromatographie.

3c. Herstellung von Verbindungen der Formel III aus Verbindungen der Formel (10) und (13)

[0088] Verbindungen der Formel III werden aus (10) und (13) hergestellt, wie es im Reaktionsschema VII gezeigt ist.

Reaktionsschema VII



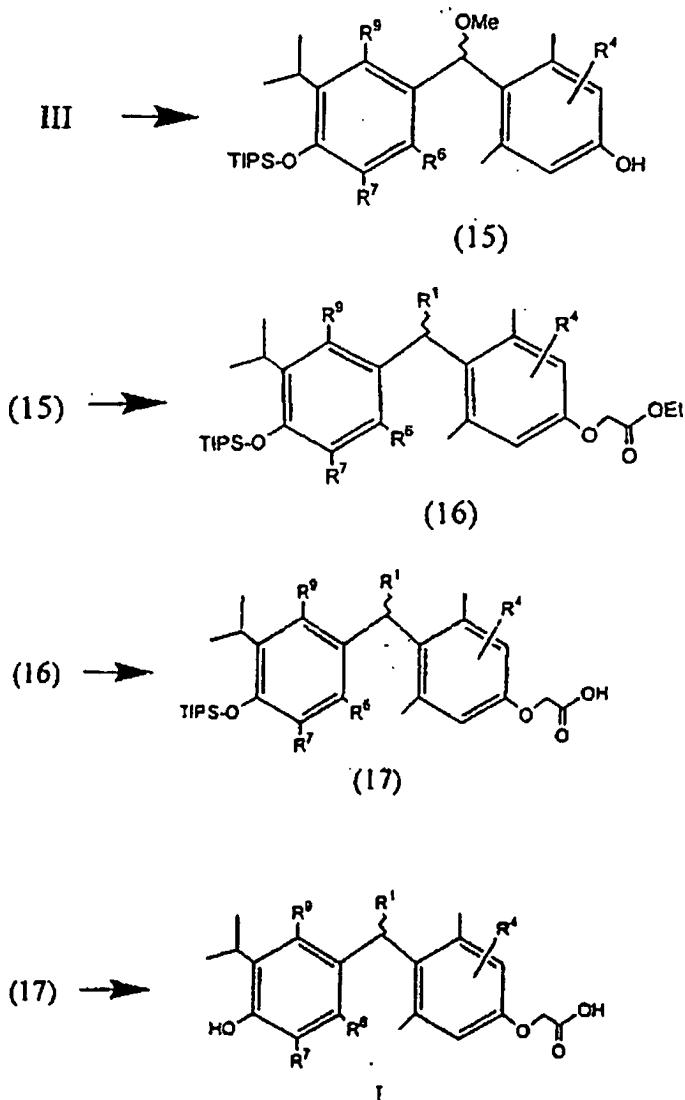
[0089] Im allgemeinen wird die p-Bromverbindung der Formel (10) und 1 Äq. n-Butyllithium miteinander in einem kalten inerten Lösungsmittel (z. B. THF bei etwa -78°C) gemischt. Nach dem Rühren während etwa 10 Minuten wird diese Mischung dann zu einer Suspension von CeCl_3 in einem kalten inerten Lösungsmittel (z. B. THF bei etwa -78°C) hinzugesetzt und etwa 30 Minuten lang gerührt. Dann wird die Verbindung der Formel (13) hinzugegeben. Die Reaktion ließ man in kaltem THF (etwa -78°C) weiterlaufen. Nach dem kalten Rühren ließ man sich die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen. Als die Reaktion im wesentlichen abgeschlossen war, wurde H_3O^+ hinzugesetzt. Die Verbindung der Formel (14) wird mittels herkömmlichen Methoden isoliert und gereinigt, vorzugsweise durch Flash-Chromatographie.

[0090] Eine Solvolyse der Benzylhydroxygruppe der Verbindung der Formel (14) ergibt die Verbindung der Formel III. Im allgemeinen wird die Reaktion mit CH_2Cl_2 in einem sauren Medium, vorzugsweise TFA, unter einer inerten Atmosphäre bei etwa -45°C in Gegenwart einer geeigneten säurestabilen nukleophilen Spezies durchgeführt, wie es in Luengo et al., J. Org. Chem. 59: 6512 (1994) und Luengo et al., Chem. Biol. 2: 471 (1995) beschrieben ist. Besonders geeignete Nukleophile schließen Ethanol, Methanol, Allyltrimethylsilan, 1,3-Dimethoxybenzol, Ethanthyol und Thiophenol ein. Wenn die Reaktion im wesentlichen abgeschlossen ist, wird die Verbindung der Formel III mittels herkömmlicher Methoden isoliert und gereinigt, vorzugsweise durch Flash-Chromatographie.

4. Herstellung von Verbindungen der Formel I aus Verbindungen der Formel III

[0091] Verbindungen der Formel I werden so hergestellt, wie es unten im Reaktionsschema VIII gezeigt ist.

Reaktionsschema VIII



[0092] Die TBMPS-Gruppe wird aus der Verbindung der Formel III unter Bedingungen entfernt, welche die empfindlichen heteroaromatischen Brücksubstuenten nicht schädigen. TBMPS wird selektiv mit stoechiometrischem $\text{Et}_3\text{N}\cdot 3\text{HF}$ in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels wie THF (zum Erhalt von $\text{Z}' = -\text{OMe}$, wie im Schema VII gezeigt) oder stöchiometrischem Tetrabutylammoniumfluorid (1 Äq. TBAF) in CH_2Cl_2 , um $\text{Z}' = -\text{OEt}$ zu erhalten), bei etwa -78°C gespalten. Die Mischung wird mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gewaschen, und die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert, um das Phenol der Formel (15) zu erhalten.

[0093] Das resultierende Phenol wird mit einem Ester der Formel $\text{Q}-(\text{CH}_2)_n-\text{CO}_2\text{R}^{11}$ alkyliert, wobei Q Chlor, Brom oder Iod ist, n 1, 2 oder 3 ist und R^{11} Niederalkyl, zum Beispiel Ethylbromacetat oder Methylbromacetat, ist. Cäsiumcarbonat und der Halogenester werden dem Phenol in einer DMF-Lösung hinzugesetzt. Die Mischung wird kalt etwa 1 Stunde lang gerührt, dann mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gemischt und mit Et_2O extrahiert, um den Ester der Formel III (Verbindung 16) zu erhalten, welcher dann durch herkömmliche Methoden isoliert wird.

[0094] Die nächste Reaktion wird mit CH_2Cl_2 in einem sauren Medium, vorzugsweise TFA, bei -45°C durch die Zugabe einer Verbindung der Formel R^1-H zu der Verbindung der Formel (15) durchgeführt. R^1 ist eine Niederalkenylgruppe, eine gegebenenfalls substituierte Phenylgruppe, eine $-\text{OR}^2$ - oder eine $-\text{SR}^2$ -Gruppe, wobei R^2 Niederalkyl oder Phenyl ist. Wenn das Endprodukt $\text{R}^1 = -\text{OCH}_2\text{CH}_3$ aufweist, dann ist dieser Schritt optional, da die erwünschte R^1 -Substitution während der Synthese der Verbindung von Formel III erfolgen kann.

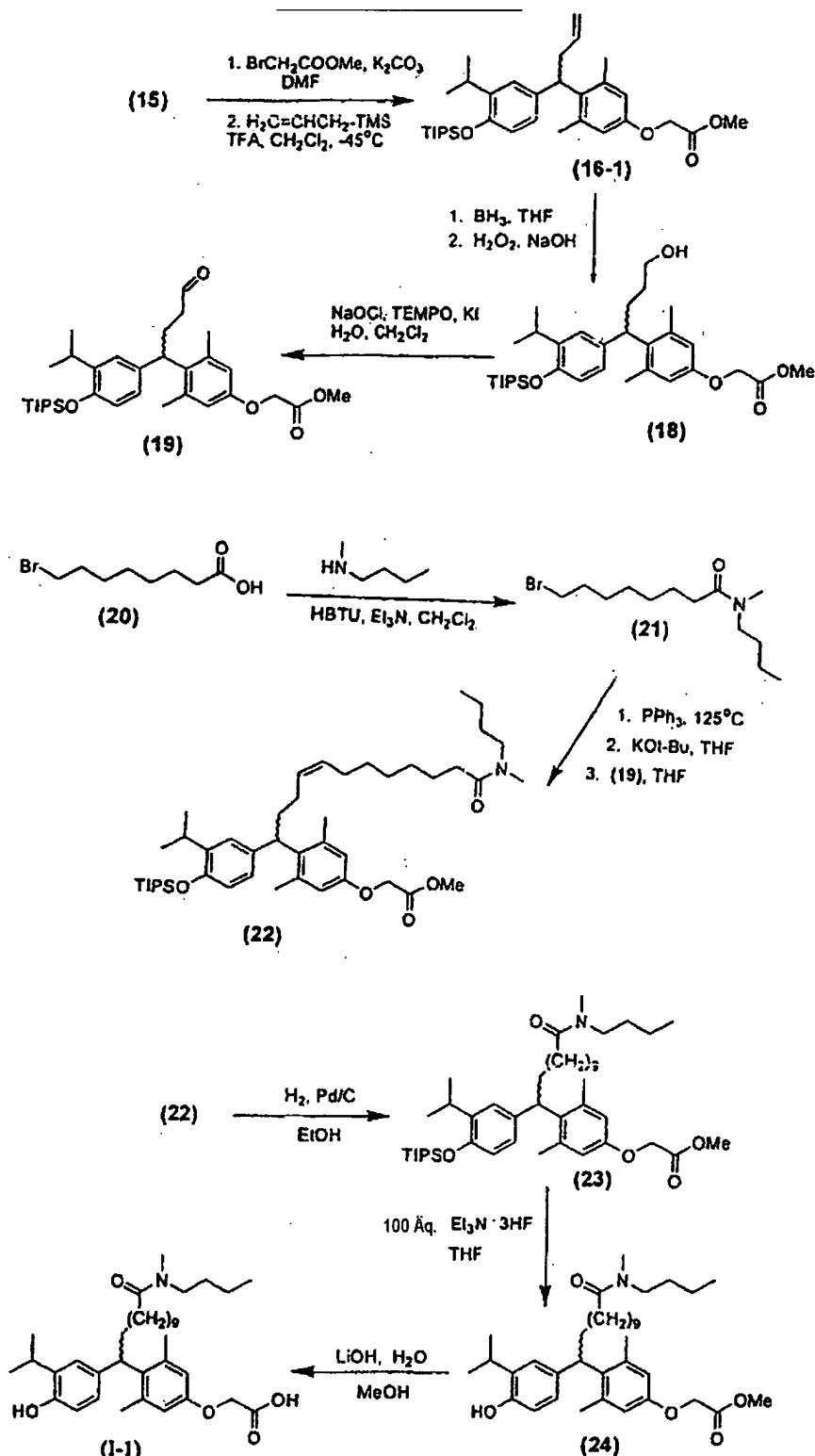
[0095] Der Ester der Formel (16) wird dann in einem protischen Lösungsmittel, vorzugsweise Methanol, gelöst und mit einer Base, vorzugsweise Lithiumhydroxid, hydrolysiert. Die Mischung wird mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gewaschen, und die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert, wodurch man das Phe-

nol der Formel (17) erhält. Eine anschließende Entschützung des Phenols wird erreicht, indem das Phenol in gleichen Teilen aus Acetonitril und CH_2Cl_2 gelöst wird, gefolgt von der Zugabe von 1 Äq. Kaliumfluorid in 0,5 Äq. 18-Kronen-6, um die Verbindung der Formel I zu erhalten, welche mittels herkömmlicher Methoden isoliert und gereinigt wird, wie der Umkehrphasen-HPLC.

5. Herstellung von Verbindungen der Formel I, wobei $\text{R}^1\text{A-C(O)NR}^{12}\text{R}^{13}$ ist und A Alkyl ist (I-1)

[0096] Die Verbindung (I-1) und ähnliche Verbindungen werden hergestellt, wie es unten im Reaktionsschema IX gezeigt ist.

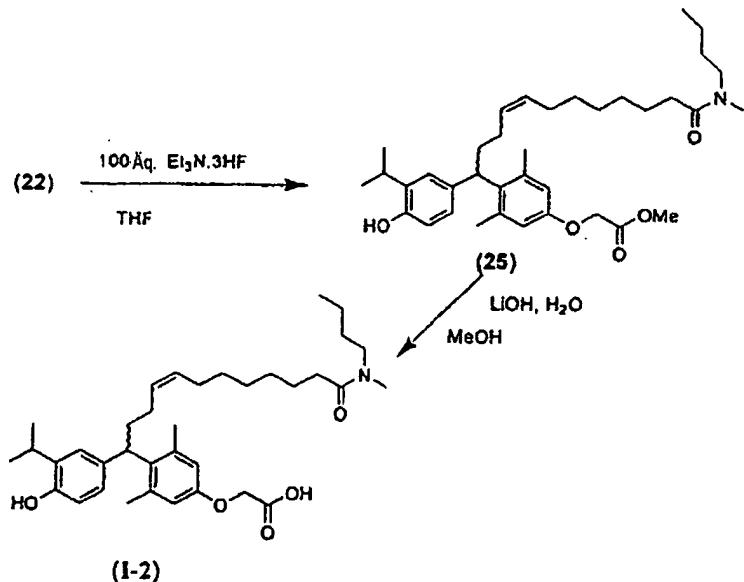
Reaktionsschema IX



6. Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin $R^1A-C(O)NR^{12}R^{13}$ ist und A Alkenyl ist (I-2)

[0097] Die Verbindung (I-2) und ähnliche Verbindungen werden hergestellt, wie es unten im Reaktionsschema X gezeigt ist.

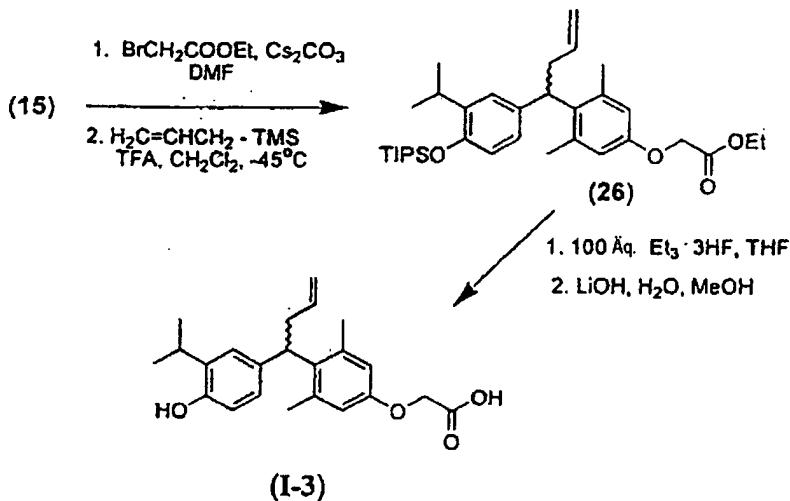
Reaktionsschema X



7. Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ ein Niederalkenyl ist (I-3)

[0098] Die Verbindung (I-3) und ähnliche Verbindungen werden hergestellt, wie es unten im Reaktionsschema XI gezeigt ist.

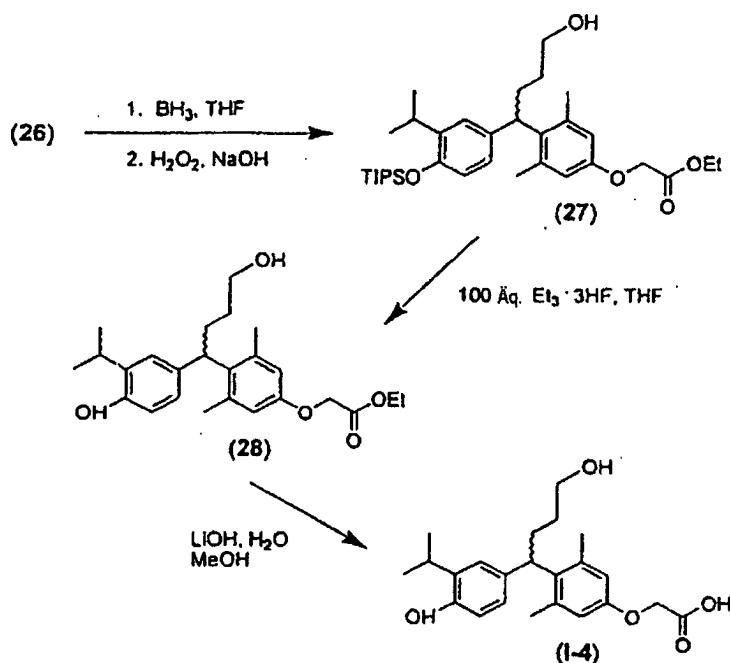
Reaktionsschema XI



8. Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R¹ ein Niederalkoxy (I-4) ist

[0099] Die Verbindung (I-4) und ähnliche Verbindungen werden hergestellt, wie es unten im Reaktionsschema XII gezeigt ist.

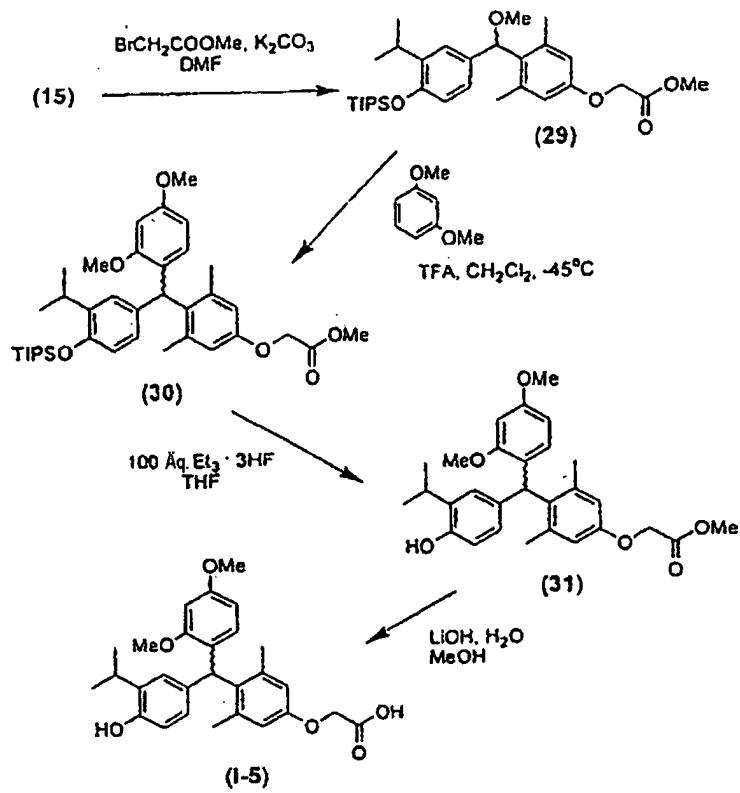
Reaktionsschema XII



9. Herstellung von Verbindungen der Formel I, worin R^1 ein substituiertes Aryl ist (I-5)

[0100] Die Verbindung (I-5) und ähnliche Verbindungen werden hergestellt, wie es unten im Reaktionsschema XIII gezeigt ist.

Reaktionsschema XIII



Isolation und Reinigung der Verbindungen

[0101] Die Isolation und Reinigung der Verbindungen und Intermediate, die hierin beschrieben sind, kann ausgeführt werden, sofern erwünscht, durch jedwede geeignete Trenn- und Reinigungsprozedur, wie zum Bei-

spiel Filtration, Extraktion, Kristallisation, Säulenchromatographie, Dünnschichtchromatographie, Dickschichtchromatographie, präparative Niedrig- oder Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie oder eine Kombination dieser Prozeduren. Spezifische Veranschaulichungen von geeigneten Trenn- und Isolationsprozeduren können durch den Bezug auf die untenstehenden Beispiele erfolgen. Gleichwohl können andere äquivalente Trenn- oder Isolierungsprozeduren natürlich ebenfalls zur Anwendung kommen.

Trennung von Enantiomeren

[0102] Die Enantiomere der Verbindungen und Intermediate, die hierin beschrieben sind, können, sofern erwünscht, mittels herkömmlicher Auflösungsmethoden, zum Beispiel durch die Trennung (z. B. fraktionelle Kristallisation) der diastereomeren Salze, die durch die Reaktion einer razemischen Verbindung der Formel I mit einer optisch aktiven Base gebildet werden, ausgeführt werden.

Salze von Verbindungen der Formel I

[0103] Die Verbindungen der Formel I, worin R¹¹ Wasserstoff ist, können zu einem korrespondierenden Basenadditionssalz aus anorganischen und organischen Basen mittels herkömmlicher Methoden umgewandelt werden. Typischerweise wird die freie Säure der Formel I in einem inerten organischen Lösungsmittel wie Diethylether, Ethylacetat, Chloroform, Ethanol oder Methanol und dergleichen gelöst, und die Base wird in einem ähnlichen Lösungsmittel hinzugesetzt. Die Temperatur wird bei 0 – 50°C gehalten. Das resultierende Salz präzipitiert spontan oder kann aus der Lösung mit einem weniger polaren Lösungsmittel gebracht werden.

[0104] Die folgende Herstellung und die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung, limitieren jedoch nicht ihren Umfang.

Allgemeine Methoden

[0105] Protonen- und Kohlenstoff-13-Kernmagnetresonanzspektren (¹H-NMR, ¹³C-NMR) wurden auf einem General Electric QE-300 (300 MHz)-Spektrometer erhalten, wobei Tetramethylsilan als Referenz verwendet wurde.

[0106] Es wurde eine Flash-Chromatographie bezüglich roher Produkte unter Verwendung von Silicagel mit 230 – 400 Mesh (Aldrich Chemical Co.) durchgeführt. Die Reinheit von Verbindungen wurde mittels TLC unter Verwendung kommerzieller Silicagelplatten (Alltech, Alugram[®] Sil G/UV 254) und mittels ¹H-NMR und HRMS bestimmt.

[0107] Methylenechlorid (wasserfrei) (CH₂Cl₂), THF (wasserfrei) und Reagenzien wurden von Aldrich Chemical Co. gekauft und ohne weitere Reinigung verwendet. Wenn nicht anders angegeben, wurden Reaktionen unter inerter Argonatmosphäre durchgeführt.

Abkürzungen

DMF:	N,N-Dimethylformamid
HBTU:	O-(1H-Benzotriazol-1-yl)-1,1,3,3-tetramethyl-uronium-hexafluorophosphat
TBAF:	Tetrabutylammoniumfluorid
TBMPs:	tert-Butylmethoxyphenylsilyloxy
TEMP	O: 2,2,6,6-Tetramethylpiperidin-N-oxid-Rest
TFA:	Trifluoressigsäure
THF:	Tetrahydrofuran
TPS:	Triisopropylsilyl

BEISPIEL 1

Herstellung von Verbindungen der Formel (2)

Herstellung von (2), worin R⁷ Isopropyl ist; und R⁶, R⁸, R⁹ H sind

[0108] Eine Mischung von 2-Isopropylphenol (eine Verbindung der Formel 1) (12,0 g, 88,1 mMol), Methyliodid (25,0 g, 176,2 mMol) und Kaliumcarbonat (24,3 g, 176,2 mMol) in 44 ml DMF wurde 20 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 300 ml Ether verdünnt und mit 250 ml Wasser und 5 ×

100 ml Salzlösung gewaschen. Der organische Teil wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und abgedampft, um ein Öl zu erhalten, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (Silicagel, 90:10 Hexan/Ethylacetat) gereinigt wurde, wodurch man 2-Isopropylanisol (eine Verbindung der Formel 2) (12,5 g, 82,1 mMol, 93%) erhielt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 (d, 6H), 3,3 (Heptet, 1H), 3,8 (s, 3H), 6,8 (d, 1H), 6,88 (t, 1H), 7,13 (d, 1H), 7,2 (t, 1H).

Herstellung von (2), wobei R^6 , R^7 , R^8 , R^9 variiert wurden

[0109] In einer ähnlichen Weise wurden unter Ersetzen von 2-Isopropylphenol mit anderen Verbindungen der Formel (1) und die oben in Beispiel 1 beschriebene Prozedur nachvollziehend andere Verbindungen der Formel (2) hergestellt.

BEISPIEL 2

Herstellung von Verbindungen der Formel (3)

Herstellung von (3), worin R^7 Isopropyl ist und R^6 , R^8 , R^9 H sind

[0110] Zu einer Suspension von Kaliumbromid (18,8 g, 157,7 mMol) in 400 ml CH_2Cl_2 bei 0°C wurden 18-Kronen-6 (2,08 g, 7,88 mMol), 3-Chlorperoxybenzoësäure (27,2 g, 157,7 mMol) und 2-Isopropylanisol (eine Verbindung der Formel 1 von Beispiel 1) (12,0 g, 78,8 mMol) gegeben. Nach dem Rühren während 3 Stunden bei 0°C wurde die Reaktionsmischung in Eiswasser (500 ml) gegossen und 30 Minuten lang gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung (400 ml) gewaschen, gefolgt von Wasser (300 ml) und getrocknet (MgSO_4). Das Lösungsmittel wurde unter Erhalt eines Öls abgedampft, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (Silicagel, 98:2 Hexan/Ethylacetat) gereinigt wurde, wodurch man 13 g (56,7 mMol, 72%) an 4-Brom-2-isopropylanisol (eine Verbindung der Formel 3) als ein Öl erhielt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 (d, 6H), 3,3 (Heptet, 1H), 6,7 (d, 1H), 6,84 (d, 1H), 7,29 (s, 1H).

Herstellung von (3), wobei R^6 , R^7 , R^8 , R^9 variiert wurden

[0111] In einer ähnlichen Weise wurden unter Ersetzung von 2-Isopropylanisol mit anderen Verbindungen der Formel (2) und die oben in Beispiel 2 beschriebene Prozedur nachvollziehend andere Verbindungen der Formel (3) hergestellt.

BEISPIEL 3

Herstellung von Verbindungen der Formel (5)

Herstellung von (5), worin R^4 H ist; und R^3 , R^5 Methyl sind

[0112] Eine Mischung von im Handel verfügbarem 4-Brom-3,5-dimethylphenol (eine Verbindung der Formel 4) (25,0 g, 124,3 mMol), Methyliodid (35,3 g, 248,6 mMol) und Kaliumcarbonat (34,4 g, 248,6 mMol) in 62,5 ml DMF wurde 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit 300 ml Ether verdünnt und mit 250 ml Wasser und 5×100 ml Salzlösung gewaschen. Der organische Teil wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und unter Erhalt eines Öls abgedampft, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (Silicagel, 90:10 Hexan/Ethylacetat) gereinigt wurde, wodurch man 4-Brom-3,5-dimethylanisol (eine Verbindung der Formel 5) (26 g, 120,8 mMol, 97%) erhielt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,39 (s, 6H), 3,76 (s, 3H), 6,67 (s, 2H).

Herstellung von (5), wobei R^3 , R^4 , R^5 variiert wurden

[0113] In einer entsprechenden Weise wurde 4-Brom-3,5-dimethylphenol mit anderen Verbindungen der Formel (4) ersetzt und wurde die oben in Beispiel 3 beschriebene Prozedur nachvollzogen, wobei andere Verbindungen der Formel (5) hergestellt wurden.

BEISPIEL 4

Herstellung von Verbindungen der Formel (6)

Herstellung von (6), wobei R^4 H ist; und R^3 , R^5 Methyl sind

[0114] Zu 4-Brom-3,5-dimethylanisol (eine Verbindung der Formel 5 von Beispiel 3) (20 g, 93,0 mMol) in 500

ml THF bei -78°C wurden 120 ml tert-Butyllithium (1,7 M in Pentan) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 30 Minuten bei -78°C gerührt, und dann wurde DMF (136,0 g, 186,0 mMol) hinzugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei -78°C und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 300 ml Ether verdünnt, mit 300 ml Wasser, angesäuert mit 1N HCl und 5×100 ml Salzlösung gewaschen. Der organische Teil wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und abgedampft, wodurch man das rohe Produkt erhielt, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (Silicagel, 90:10 Hexan/Ethylacetat) gereinigt wurde, wodurch man 2,6-Dimethyl-4-methoxybenzaldehyd (eine Verbindung der Formel 6) (9,50 g, 57,8 mMol, 62%) als einen weißen Feststoff erhielt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 2,61 (s, 6H), 3,83 (s, 3H), 6,6 (s, 2H), 10,5 (s, 1H).

Herstellung von (6), wobei R^5 variiert wurde

[0115] In einer ähnlichen Weise wurden unter Ersetzen von 4-Brom-3,5-Dimethylanisol mit anderen Verbindungen der Formel (5) und die oben in Beispiel 4 beschriebene Prozedur nachvollziehend andere Verbindungen der Formel (6) hergestellt.

BEISPIEL 5

Herstellung von Verbindungen der Formel (7)

Herstellung von (7), wobei R^4 , R^6 , R^7 , R^9 H sind; R^3 , R^5 Methyl sind; und R^8 Isopropyl ist

[0116] Zu 4-Brom-2-isopropylanisol (eine Verbindung der Formel 3 aus Beispiel 2) (12 g, 52,4 mMol) in 300 ml THF bei -78°C wurden 68 ml tert-Butyllithium (1,7 M in Pentan) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde 10 Minuten bei -78°C gerührt, und dann wurde 2,6-Dimethyl-4-methoxybenzaldehyd (eine Verbindung der Formel 6 von Beispiel 4) (8,6 g, 52,4 mMol) hinzugesetzt. Die Reaktionsmischung wurde 1 Stunde bei -78°C und 1,5 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, mit 150 ml Ether verdünnt, mit 150 ml Wasser gewaschen, mit 1N HCl angesäuert und mit 5×50 ml Salzlösung gewaschen. Der organische Teil wurde getrocknet (MgSO_4), filtriert und abgedampft, wodurch man das rohe Produkt erhielt, welches mittels Flash-Säulenchromatographie (Silicagel, 95:5 Hexan/Ethylacetat) gereinigt wurde, wodurch man 3,5-Dimethyl-4-(3'-isopropyl-4'-methoxybenzylhydroxy)anisol (7) (12 g, 38,2 mMol, 73%) als ein Öl erhielt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 1,2 (dd, 6H), 2,27 (s, 6H), 3,30 (Heptet, 1H), 3,80 (s, 6H), 6,26 (s, 1H), 6,59 (s, 2H), 6,76 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 7,24 (s, 1H).

Herstellung von (7), wobei R^4 , R^6 , R^7 , R^8 , R^9 variiert wurden

[0117] In einer ähnlichen Weise, wobei gegebenenfalls 4-Brom-2-isopropylanisol mit anderen Verbindungen der Formel (3) ersetzt wurde, und wobei gegebenenfalls 2,6-Dimethyl-4-methoxybenzaldehyd mit anderen Verbindungen der Formel (6) ersetzt wurde und die oben in Beispiel 5 beschriebene Prozedur nachvollzogen wurde, wurden andere Verbindungen der Formel (7) hergestellt.

BEISPIEL 6

Herstellung von Verbindungen der Formel II

Herstellung von II, wobei R^4 , R^6 , R^7 , R^9 H sind; R^3 , R^5 Methyl sind; R^8 Isopropyl ist; und R^1 Ethoxy ist

[0118] Eine Lösung von 3,5-Dimethyl-4-(3'-isopropyl-4'-methoxybenzylhydroxy)anisol (eine Verbindung der Formel 7 von Beispiel 5) (40 mg, 0,13 mMol) und Ethanol (5,1 mMol) in CH_2Cl_2 (8 ml) wurde auf -45°C (Trockeneis/Acetonitrilbad) gekühlt. TFA (167 ml, 2,2 mMol) wurde hinzugesetzt, und die Reaktion wurde 2 Stunden bei -45°C gerührt. Die Reaktion wurde durch Zugabe von gesättigter NaHCO_3 (5 ml) und Wasser (5 ml) gelöscht. Schichten wurden abgetrennt, und die wässrige Phase wurde zweimal mit Diethylether ("Et₂O") (7 ml) extrahiert. Vereinigte Extrakte wurden mit Salzlösung (10 ml) gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und abgedampft, wodurch man das rohe Produkt erhielt, welches mittels Flash-Chromatographie (1:20 Et₂O-Hexane) gereinigt wurde, wodurch man Ethoxy-4,4'-dimethoxy-2,6-dimethyl-3'-(1-Methylethyl)diphenylmethan (eine Verbindung der Formel II) (40 mg, 0,095 mMol, 73%) erhielt; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,17 (d, $J=1,6$ Hz, 1H), 6,90 (dd, $J=1,5, 8,4$ Hz, 1H), 6,71 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 6,57 (s, 2H), 5,80 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,47 (br. q, $J=7,0$ Hz, 2H), 3,26 (Heptett, $J=6,9$ Hz, 1H), 2,24 (s, 6H), 1,26 (t, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,17 (d, $J=6,7$ Hz, 3H), 1,15 (d, $J=6,7$ Hz, 3H); HRMS: exakte Masse berechnet für $\text{C}_{22}\text{H}_{30}\text{O}_3$: 342,2195, gefunden: 342,2189.

Herstellung von II, wobei R¹ variiert wurdeR¹ ist Ethyl

[0119] Substitution von Ethanethiol für Ethanol in der obigen Reaktion und ausgehend von 35 mg der Verbindung der Formel (7) mit dem zusätzlichen Schritt des Löschens der Reaktion mit 0,5 M NaOH (10 ml) und Behandeln der extrahierten wässrigen Phase mit Bleichmittel, um den Gestank zu verringern, wodurch man Ethylthio-4,4'-dimethoxy-2,6-dimethyl-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan (eine Verbindung der Formel II) (33 mg, 0,098 mMol, 89%) erhielt; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,30 (d, J=2,0 Hz, 1H), 7,05 (dd, J=1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,73 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,56 (s, 2H), 5,58 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,27 (Heptet, J=6,9 Hz, 1H), 2,67-2,48 (M, 2H), 2,23 (br. s, 6H), 1,28 (t, J 7,4 Hz, 3H), 1,17 (app. t, J=7,0 Hz, 6H); HRMS: exakte Masse berechnet für C₂₂H₃₀O₂S: 358,1966, gefunden: 358,1953.

R¹ ist Phenylthio

[0120] Substitution von Thiophenol für Ethanol in der obigen Reaktion und ausgehend von 41 mg (0,13 mMol) der Verbindung der Formel (7) mit dem zusätzlichen Schritt des Löschens der Reaktion mit 0,5 M NaOH (10 ml) und Behandeln der extrahierten wässrigen Phase mit Bleichmittel zur Senkung des Gestanks, wodurch man 4,4'-Dimethoxy-2,6-dimethyl-3'-(1-methylethyl)diphenylphenylthiomethan (eine Verbindung der Formel II) (35 mg, 0,073 mMol, 66%) erhielt; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,34 (s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,25-7,17 (m, 3H), 7,08 (dd, J=1,7, 8,4 Hz, 1H), 6,72 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,89 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,26 (Heptet, J=6,9 Hz, 1H), 2,13 (br. s, 6H), 1,15 (d, J=6,9 Hz, 3H), 1,09 (d, J=6,9 Hz, 3H); HRMS: exakte Masse ber. für C₂₆H₂₉O₂S (M-H⁺): 405,1888, gefunden: 405,1894.

R¹ ist Alkenyl

[0121] Substitution von Allyltrimethylsilan (CH₂CHCH₂Si(CH₃)₃) für Ethanol in der obigen Reaktion und ausgehend von 35 mg der Verbindung der Formel (7), wodurch man 4,4-[4',4"-Dimethoxy-2',6'-dimethyl-3'-(1-methylethyl)diphenyl]butan-1-en (eine Verbindung der Formel II) (41 mg, 0,12 mMol, 93%) erhielt; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,05 (d, J=1,7 Hz, 1H), 6,87 (dd, J=1,6, 8,4 Hz, 1H), 6,71 (d, J=8,5 Hz, 1H), 6,54 (s, 2H), 5,78-5,67 (m, 1H), 5,09 (dd, J=1,0, 17,1 Hz, 1H), 4,93 (d, J=10,2 Hz, 1H), 4,50 (t, J=7,9 Hz, 1H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,26 (Heptet, J=6,9 Hz, 1H), 3,09-3,00 (m, 1H), 2,80-2,70 (m, 1H), 2,15 (br. s, 6H), 1,16 (d, J=7,1 Hz, 3H), 1,14 (d, J=7,1 Hz, 3H); HRMS: exakte Masse ber. für C₂₃H₃₀O₂: 338,2246, gefunden: 338,2247.

R¹ ist ein substituiertes Aryl, wie 2,4-Dimethoxyphenyl

[0122] Substitution von 1,3-Dimethoxybenzol für Ethanol in der obigen Reaktion, wodurch man 4,4',2",4"-Tetramethoxy-2,6-dimethyl-3'-(1-methylethyl)triphenylmethan (eine Verbindung der Formel II) (90% Ausbeute) erhielt; ¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,85 (s, 1H), 6,76 (d, J=8,4 Hz, 1H), 6,68 (s, 1H), 6,54 (s, 2H), 6,47 (d, J=2,2 Hz, 1H), 6,36 (dd, J=2,3, 8,5 Hz, 1H), 5,93 (s, 1H), 3,79 (s, 3H), 3,78 (s, 3H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,24 (Heptet, J=6,9 Hz, 1H), 1,99 (s, 6H), 1,09 (d, J=6,9 Hz, 6H); HRMS: exakte Masse ber. für C₂₈H₃₄O₄: 434,2457, gefunden: 434,2458.

Herstellung von II, wobei R⁴, R⁶, R⁷, R⁸, R⁹ variiert wurden

[0123] In einer ähnlichen Weise wurden unter Ersetzen von 3,5-Dimethyl-4-(3'-isopropyl-4'-methoxybenzylhydroxy)anisol mit anderen Verbindungen der Formel (7) und die oben in Beispiel 6 beschriebene Prozedur nachvollziehend andere Verbindungen der Formel II hergestellt.

BEISPIEL 7

Herstellung von Verbindungen der Formel (15)

Herstellung von (15), wobei R⁴, R⁶, R⁷, R⁹ H sind; R³, R⁵ Methyl sind; R⁸ Isopropyl ist; R¹ Ethoxy ist**[0124]** Zu

Ethoxy-4-[(1,1-dimethylethyl)methoxyphenylsilyloxy]-2,6-dimethyl-4'-tris(1-methylethyl)silyloxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan (eine Verbindung der Formel III) wird wasserfreies CH₂Cl₂ gegeben. Die Reaktionsmischung wird auf -78°C gekühlt, und 1,0 Äq. TBAF werden mittels einer Spritze hinzugesetzt. Man lässt die Reaktion langsam sich erwärmen, und sie wird gerührt. Die Reaktionsmischung wird dann mit gesättigtem Am-

moniumchlorid gewaschen, und die wässrige Phase wird mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Schichten werden mit Salzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4) und abgedampft, wodurch man das rohe Produkt erhält. Die Reinigung mittels Flash-Chromatographie (Silicagel, 1:9 Ethylacetat:Hexane) ergibt Ethoxy-4-hydroxy-2,6-dimethyl-4'-tris(1-methylethyl)silyloxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan (eine Verbindung der Formel 15).

Herstellung von (15), wobei $\text{R}^1, \text{R}^4, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ variiert werden

[0125] In einer entsprechenden Weise werden unter Ersatz von Ethoxy-4-[(1,1-dimethylethyl)methoxyphenylsilyloxy]-2,6-dimethyl-4'-tris(1-methylethyl)silyloxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan mit anderen Verbindungen der Formel III und die obige in Beispiel 7 beschriebene Prozedur nachvollziehend andere Verbindungen der Formel (15) hergestellt.

BEISPIEL 8

Herstellung von Verbindungen der Formel (16)

Herstellung von (16), wobei $\text{R}^4, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^9$ H sind; R^3, R^5 Methyl sind; R^8 Isopropyl ist; R^1 Ethoxy ist

[0126] Zu Ethoxy-4-hydroxy-2,6-dimethyl-4'-tris(1-methylethyl)silyloxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan (eine Verbindung der Formel 15 von Beispiel 7) werden DMF, 2 Äq. Cs_2CO_3 und 1,5 Äq. Ethylbromacetat gegeben. Die Reaktion wird gerührt, dann mit einer gesättigten Ammoniumchloridlösung gemischt und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Stoffe werden getrocknet (MgSO_4) und abgedampft, wodurch man das rohe Produkt Ethoxy-4-ethoxyacetat-2,6-dimethyl-4'-tris(1-methylethyl)silyloxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan (eine Verbindung der Formel 16) erhält.

Herstellung von (16), wobei $\text{R}^1, \text{R}^4, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ variiert werden

[0127] In einer ähnlichen Weise werden unter Ersatz von Ethoxy-4-hydroxy-2,6-dimethyl-4'-tris(1-methylethyl)silyloxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan mit anderen Verbindungen der Formel (15), und die oben in Beispiel 8 beschriebene Prozedur nachvollziehend, andere Verbindungen der Formel (16) hergestellt.

BEISPIEL 9

Herstellung von Verbindungen der Formel (17)

Herstellung von (17), wobei $\text{R}^4, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^9$ H sind R^3, R^5 Methyl sind R^8 Isopropyl ist; R^1 Ethoxy ist

[0128] Zu Ethoxy-4-ethoxyacetat-2,6-dimethyl-4'-tris(1-methylethyl)silyloxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan (eine Verbindung der Formel 16 von Beispiel 8) werden Methanol, 2 Äq. Lithiumhydroxidmonohydrat und 1 Äq. Wasser gegeben. Die Reaktion wird gerührt, dann wird das Lösungsmittelvolumen durch Verdampfung reduziert. Der Rückstand wird in einer gesättigten Ammoniumchloridlösung suspendiert und mit Et_2O extrahiert. Die vereinigten organischen Stoffe werden getrocknet (MgSO_4) und abgedampft, wodurch man das rohe Produkt Ethoxy-2,6-dimethyl-4'-tris(1-methylethyl)silyloxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan-4-oxyessigsäure (eine Verbindung der Formel 17) erhält.

Herstellung von (17), wobei $\text{R}^1, \text{R}^4, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9$ variiert werden

[0129] In einer entsprechenden Weise werden unter Ersetzen von Ethoxy-4-methoxyacetat-2,6-dimethyl-4'-tris(1-methylethyl)silyloxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan mit anderen Verbindungen der Formel (16), und die oben in Beispiel 9 beschriebene Prozedur nachvollziehend, andere Verbindungen der Formel (17) hergestellt.

BEISPIEL 10

Herstellung von Verbindungen der Formel I

Herstellung von I, wobei n 1 ist; $\text{R}^4, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ H sind; R^3, R^5 Methyl sind; R^8 Isopropyl ist; R^1 Ethoxy ist

[0130] Ethoxy-2,6-dimethyl-4'-tris(1-methylethyl)silyloxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan-4-oxyessigsäure

(eine Verbindung der Formel 17 von Beispiel 9) wird in einer Mischung aus gleichen Teilen von Acetonitril und CH_2CH_2 gelöst. 18-Kronen-6 (0,5 Äq.) und Kaliumchlorid (1,1 Äq.) werden hinzugesetzt, und die Reaktionsmischung wird 15 Stunden lang gerührt. Das Lösungsmittelvolumen wird durch Abdampfung verringert, und der Rückstand wird in einer gesättigten Ammoniumchloridlösung suspendiert und mit CHCl_3 extrahiert. Die vereinigten organischen Stoffe werden getrocknet (MgSO_4) und abgedampft, wodurch man das rohe Produkt erhält. Die Umkehrphasen (C18)-HPLC (Wasser/Acetonitril + 0,1% TFA) ergibt das reine Produkt Ethoxy-2,6-dimethyl-4'-hydroxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan-4-oxyessigsäure (eine Verbindung der Formel I).

Herstellung von I, wobei $\text{R}^1, \text{R}^4, \text{R}^6, \text{R}^7, \text{R}^8, \text{R}^9, \text{R}^{10}$ variiert werden

[0131] In einer entsprechenden Weise werden unter Ersetzen von Ethoxy-2,6-dimethyl-4'-tris(1-methylethyl)silyloxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan-4-oxyessigsäure mit anderen Verbindungen der Formel (17), und die oben in Beispiel 10 beschriebene Prozedur nachvollziehend, andere Verbindungen der Formel I hergestellt.

BEISPIEL 11

Herstellung von Verbindung (I-1), eine Verbindung der Formel I

Herstellung einer Verbindung der Formel (9)

[0132] Zu einer gerührten, gekühlten (0°C) Lösung von im Handel verfügbarem 2-Isopropylphenol (30,0 g, 220 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid (250 ml) werden elementares Brom (10 ml, 19 mMol) gegeben. Nach dem Rühren für 1 Stunde bei 0°C wird die Reaktion mit NH_4OH (50 ml), Wasser (250 ml) und gesättigtem NaHCO_3 (200 ml) gelöscht. Die wässrige Phase wird mit Diethylether extrahiert, und vereinigte organische Fraktionen werden mit Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4), gefolgt von einer Filtration; Lösungsmittel wird durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch man ein goldenes Öl (42 g) erhält. Die $^1\text{H-NMR}$ -Analyse zeigte nur eine ~75%ige Reaktion an, somit wurde das rohe Produkt den gleichen Reaktionsbedingungen mit nur 2,8 ml (54 mMol) hinzugesetztem Brom unterzogen, wodurch man ein goldenes Öl (50,6 g) erhielt. Die Reinigung durch Säulenchromatographie (4" \times 7", 5% (20% $\text{EtOAc}/\text{Hexane}$) ergab 4-Brom-2-isopropylphenol (eine Verbindung der Formel 9) als farbloses Öl (30 g, 63%). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J=8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,63 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 4,79 (s, 1H), 3,17 (Heptet, $J=6,9$ Hz, 1H), 1,24 (d, $J=7,0$ Hz, 6H).

Herstellung einer Verbindung der Formel (10)

[0133] Zu einer gerührten Lösung von TIPS-Chlorid (12 ml, 56 mMol) in wasserfreiem 1,2-Dichlorehthan (70 ml) wurde 4-Brom-2-isopropylphenol (eine Verbindung der Formel 9) (9,6 g, 46 mMol) und Imidazol (7,8 g, 114 mMol) gegeben. Die Reaktion wurde 30 Minuten am Rückfluss gehalten, dann über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde 1 weitere Stunde am Rückfluss gehalten, dann wurden 150 ml 0,6 M HCl hinzugesetzt, Schichten wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Vereinigte organische Fraktionen wurden mit gesättigter NaHCO_3 gewaschen, getrocknet (MgSO_4), durch einen Celite-Propf filtriert, und Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch man ein Öl erhielt (18,3 g). Die Reinigung durch fraktionielle Destillation (Sdp.: 137°C , 0,3 mm) ergab 3-Isopropyl-4-triisopropylsilyloxy-brombenzol (eine Verbindung der Formel 10) als einen weißen Feststoff (12,3 g, 72%). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (d, $J=2,6$ Hz, 1H), 7,11 (dd, $J=8,4, 2,6$ Hz, 1H), 6,64 (d, $J=8,8$ Hz, 1H), 3,33 (Heptet, $J=6,8$ Hz, 1H), 1,30 (Heptet, $J=7,5$ Hz, 3H), 1,19 (d, $J=6,6$ Hz, 6H), 1,10 (d, $J=7,7$ Hz, 18H).

Herstellung einer Verbindung der Formel (12)

[0134] Zu einer gerührten Lösung von im Handel verfügbarem 4-Brom-3,5-dimethylphenol (eine Verbindung der Formel 11, 13,5 g, 66,9 mMol) und Imidazol (11,4 g, 167 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid (125 ml) wurde tert-Butylmethoxyphenylsilylbromid (19,2 g, 70,3 mMol) gegeben. Die Reaktion wurde 2,5 Stunden lang gerührt, dann wurden 200 ml 0,1 M HCl hinzugesetzt, und die Schichten wurden getrennt. Die wässrige Schicht wurde mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Die Entfernung von Trocknungsmittel durch Filtration und Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung ergab 4-TBMPS-2,6-dimethylbrombenzol (eine Verbindung der Formel 12) als ein goldenes Öl (26,6 g, 100%), welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,66 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,44 (t, $J=8,8$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J=7,5$ Hz, 2H), 6,73 (s, 2H), 3,61 (s, 3H), 2,33 (s, 6H), 0,99 (s, 9H).

Herstellung einer Verbindung der Formel (13)

[0135] Zu einer Lösung von 4-TBMPS-2,6-dimethylbrombenzol (eine Verbindung der Formel 12) (26,2 g, 66,6 mMol) in wasserfreiem THF, gekühlt auf -78°C , wurde eine Lösung von Butyllithium in Hexanen (2,5 M, 76,6 mMol) über mehrere Minuten gegeben. Wasserfreies DMF (7,7 ml, 99,9 mMol) wurde dann über 5 Minuten hinzugesetzt. Nach dem Rühren für 50 Minuten bei -78°C wurden 250 ml 0,2 M HCl hinzugesetzt, und die Mischung wurde mit Diethylether extrahiert. Die organischen Fraktionen wurden mit Salzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4). Die Filtration, gefolgt von Rotationsverdampfung, ergab einen grünen Sirup. Die Säulenchromatographie (4" \times 7", 10% (20% Ether/Hexane) ergab ein Benzaldehyd (eine Verbindung der Formel 13) als einen weißen Feststoff (16,3 g, 71%). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 10,47 (s, 1H), 7,66 (d, $J=7,3$ Hz, 2H), 7,45 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,40 (t, $J=7,3$ Hz, 2H), 6,69 (s, 2H), 3,64 (s, 3H), 2,55 (s, 6H), 1,01 (s, 9H).

Herstellung einer Verbindung der Formel (14) aus Verbindungen der Formeln (10) und (13)

[0136] Zu einer gerührten Lösung von 3-Isopropyl-4-triisopropylsilyloxy-brombenzol (eine Verbindung der Formel 10) (11,0 g, 29,6 mMol) in wasserfreiem THF (125 ml) bei -78°C wurde eine Lösung von Butyllithium in Hexanen (2,5 M, 32,3 mMol) gegeben. Diese Mischung wurde mittels einer Kanüle zu einer gerührten Suspension von Cerchlorid (7,96 g, 32,3 mMol) in wasserfreiem THF (150 ml) bei -78°C überführt. Nach 30-minütigem Rühren bei -78°C wurde Benzaldehyd (eine Verbindung der Formel 13) (9,21 g, 26,9 mMol) in wasserfreiem THF (25 ml) mittels einer Kanüle hinzugesetzt. Nach weiteren 90 Minuten bei -78°C wurde verdünnte HCl (170 ml, 0,3 M) hinzugesetzt, und die Mischung wurde mit Diethylether extrahiert. Vereinigte organische Fraktionen wurden mit einer Mischung aus Salzlösung und gesättigter NaHCO_3 gewaschen, dann getrocknet (MgSO_4) und durch einen Celite-Pfropf filtriert. Die Entfernung von Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung ergab einen Benzylalkohol (eine Verbindung der Formel 14) als einen gelben Sirup (20,7 g), welcher direkt in der nächsten Reaktion verwendet wurde.

Herstellung einer Verbindung der Formel III

[0137] Zu einer gerührten Lösung des rohen Benzylalkohols (eine Verbindung der Formel 14) (20,6 g) und wasserfreiem Methanol (10,9 ml, 269 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid (400 ml) bei -5°C (Trockeneis/Acetonitril-Schlamm) wurde TFA (10,4 ml, 135 mMol) gegeben. Nach 50-minütigem Rühren bei -45°C wurde die Reaktion mit 230 ml einer Mischung von Salzlösung, gesättigter NaHCO_3 und Wasser (9:9:4) gelöscht. Schichten wurden getrennt, und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Vereinigte organische Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4), durch Celite filtriert, und Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch man ein oranges Öl (20,5 g) erhielt. Die Säulenchromatographie (Silicagel, 4" \times 7", 0% (15% Ether/Hexane) ergab einen Methylether (eine Verbindung der Formel III) als einen gelben Sirup (14,8 g, 77% Ausbeute vom Benzaldehyd, eine Verbindung der Formel 13). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,70 (d, $J=6,6$ Hz, 2H), 7,43 (t, $J=7,0$ Hz, 1H), 7,39 (t, $J=7,1$ Hz, 2H), 7,04 (s, 1H), 6,78 (d, $J=8,1$ Hz, 1H), 6,67 (s, 2H), 6,64 (d, $J=8,4$ Hz, 1H), 5,69 (s, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,31 (app. s, 4H), 2,17 (s, 6H), 1,28 (Heptet, J 7,5 Hz, 3H), 1,13 (d, $J=7,0$ Hz, 3H), 1,11 (d, $J=3,7$ Hz, 3H), 1,09 (d, $J=7,3$ Hz, 18H), 1,00 (s, 9H).

Herstellung einer Verbindung von Formel (15)

[0138] Zu einer gerührten Lösung des Methylethers (eine Verbindung von Formel III) (4,03 g, 6,2 mMol) in wasserfreiem THF (60 ml) wurde Triethylamintrihydrofluorid (2,02 ml, 12,4 mMol) zugegeben. Nach 45 Minuten wurde die Reaktionsmischung zwischen gesättigtem NaHCO_3 und Diethylether aufgeteilt. Die wässrige Schicht wurde ferner mit Ether extrahiert, und die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4), dann durch einen Celite-Pfropf filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch man einen gelben Sirup (4,1 g) erhielt, welcher nach weiterem Stehenlassen kristallisierte. Das Umkristallisieren, zuerst aus Hexanen, dann 1:3 Ether:Hexanen, ergab einen Phenol (eine Verbindung von Formel 15) als einen weißen Feststoff (2,40 g, 85%). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (s, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,1, 1,2$ Hz, 1 H), 6,64 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H), 6,51 (s, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 4,68 (br. s, 1 H), 3,32 (app. s, 4 H), 2,20 (s, 6 H), 1,25 (Heptett, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 1,15 (app. t, $J = 6,8$ Hz, 6 H), 1,08 (d, $J = 7,2$ Hz, 18 H).

Herstellung von Verbindung (16-1)

[0139] Zu einer gerührten Lösung des Phenols (eine Verbindung von Formel 15) (2,78 g, 6,08 mMol) in wasserfreiem DMF (10 ml) wurden Methylbromacetat (864 μl , 9,13 mMol) und Kaliumcarbonat (1,69 g, 12,2 mMol) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 6 Stunden durch langsame Zugabe von verdünntem HCl (1 M, 30 ml) abgelöscht. Die Mischung wurde mit 150 ml Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten

organischen Fraktionen wurden zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet (MgSO_4), durch einen Celite-Propfen filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch man einen Methylether als ein blaßgelbes Öl (3,7 g, 100 %) erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,57 (s, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,32 (app. s, 4 H), 2,22 (s, 6 H), 1,26 (Heptett, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,15 (app. t, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 18 H).

[0140] Zu einer gerührten Lösung des Methylethers (2,0 g, 3,8 mMol), Allyltrimethylsilan (15 ml, 95 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid (50 ml), gekühlt auf -45°C (Trockeneis/Acetonitril-Aufschämmung), wurde TFA (2,9 ml, 38 mMol) zugegeben. Nach 15 minütigem Rühren bei -45°C wurde die Reaktion mit 50 ml gesättigtem NaHCO_3 abgelöscht. Die wäßrige Schicht wurde mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4), durch einen Celite-Propfen filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch man einen trüben bräunlichen Sirup (1,92 g) erhielt.

[0141] Eine Säulenchromatographie (Silica, 1,5" \times 5", 10 % EtOAc/Hexane) ergab das Alken, Verbindung (16-1) (1,68 g, 80 %).

Herstellung von Verbindung (18)

[0142] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (16-1) (1,68 g, 3,12 mMol) in wasserfreiem THF (40 ml), welche auf einem Eisbad gekühlt wurde, wurde Boran (1,0 M in THF, 3,12 mMol) zugesetzt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und 4,5 Stunden lang gerührt. Weiteres Boran (0,6 mMol) wurde zugegeben, um die Hydroboration zur Vollständigkeit voranzutreiben, und die Reaktion wurde weitere 3 Stunden lang gerührt. Wasserstoffperoxid (318 μl , 3,12 mMol) und NaOH (1 M, 0,94 mMol), verdünnt in Wasser (3 ml), wurden dann zugegeben, und die Reaktion wurde 20 Minuten lang gerührt. Dann wurde gesättigtes NH_4Cl zugesetzt, die Schichten wurden getrennt, und die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen und getrocknet (MgSO_4), durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch das Rohprodukt (1,81 g) erhalten wurde. Eine Säulenchromatographie (Silica, 1" \times 5", 20 % (35 % EtOAc/Hexane) ergab den Alkohol, Verbindung (18) (836 mg, 48 %). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (s, 1 H), 6,70 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 8,1 Hz, 1 H), 6,53 (br. s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,40 (t, J = 7,7 Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,66 (Heptett, J = 6,4 Hz, 1 H), 3,33 (t, J = 6,8 Hz, 2 H), 2,12 (br. s, 6 H), 2,37-2,32 (m, 1 H), 2,06-1,99 (m, 1 H), 1,65-1,58 (m, 1 H), 1,45-1,38 (m, 1 H), 1,28 (Heptett, J = 7,5 Hz, 3 H), 1,15 (d, J = 6,9 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,09 (d, J = 7,3 Hz, 18 H).

Herstellung von Verbindung (19)

[0143] Zu einer gerührten Suspension von Verbindung (18) (655 mg, 116 mMol), Kaliumbromid (14 mg, 0,12 mMol) und TEMPO in Methylenchlorid (10 ml), welche auf 0°C gekühlt wurde, wurde langsam eine Mischung von Natriumhypochlorit-Lösung (1,87 ml, 1,39 mMol) und gesättigtem Natriumbicarbonat (2 ml) zugesetzt. Nach 40 Minuten wurden 10 ml 10%ige HCl, enthaltend Kaliumiodid (125 mg) zugesetzt, und die wäßrige Schicht wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit 10 % Natriumthiosulfat und 1:1 Kochsalzlösung:Wasser gewaschen, dann getrocknet (MgSO_4), durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch das Aldehyd, Verbindung (19), als ein gelbes Öl (615 mg, 96 %) erhalten wurde. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 9,71 (s, 1 H), 6,99 (s, 1 H), 6,71 (d, J = 6,2 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 7,1 Hz, 1 H), 6,55 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,42-4,40 (m, 1 H), 3,82 (s, 3 H), 3,33 (Heptett, J = 7,0 Hz, 1 H), 2,64-2,58 (m, 1 H), 2,47-2,41 (m, 1 H), 2,35-2,29 (m, 2 H), 2,13 (br. s, 6 H), 1,28 (Heptett, J = 7,4 Hz, 3 H), 1,16 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,12 (d, J = 7,0 Hz, 3 H), 1,09 (d, J = 7,3 Hz, 18 H).

Herstellung von Verbindung (21)

[0144] Zu einer gerührten Suspension von kommerziell erhältlicher 8-Bromoctansäure, Verbindung (20) (1,27 g, 5,69 mMol) und HBTU (2,16 g, 5,69 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid (20 ml) wurden N-Methylbutylamin (673 μl , 5,69 mMol) und Triethylamin (1590 μl , 11,4 mMol) zugegeben. Nach 4 Stunden wurde Kochsalzlösung zugesetzt, und die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit 1 M HCl (3×20 ml), gesättigtem NaHCO_3 (2×20 ml) und Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet (MgSO_4), durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Eine Säulenchromatographie (Silicagel, 1,5" \times 5", 20 % (30 % EtOAc/Hexane) ergab das Bromoctanamid, Verbindung (21) als ein farbloses Öl (1,219 g, 76 %). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 3,40 (t, J = 7,0 Hz, 2 H), 3,36 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 3,25 (t, J = 7,3 Hz, 1 H), 2,97 (s, 1,5 H), 2,91 (s, 1,5 H), 2,29 (app. q, J = 7,4 Hz, 2 H), 1,86

(Quintett, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 1,66-1,62 (m, 2 H), 1,54 (Quintett, $J = 7,4$ Hz, 1 H), 1,49 (Quintett, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 1,46-1,42 (m, 2 H), 1,36-1,28 (m, 6 H), 0,96 (t, $J = 7,3$ Hz, 1,5 H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 1,5 H).

Herstellung von Verbindung (22)

[0145] Zu unverdünnter Verbindung (21) (117 mg, 0,400 mMol) wurde Triphenylphosphin (105 mg, 0,400 mMol) zugegeben. Die Mischung wurde 22 Stunden lang bei 125°C gerührt, dann gekühlt und in wasserfreiem THF (4 ml) gelöst. Zu dieser Lösung wurden Kalium-tert-butoxid (45 mg, 0,400 mMol) und dann Aldehyd 19 (200 mg, 0,36 mMol), der in wasserfreiem THF gelöst war, zugesetzt. Die Reaktion wurde bis zum Rückfluß 7 Stunden lang erwärmt, dann mit gesättigtem NH_4Cl abgelöscht, und die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden mit Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (MgSO_4), durch ein Celite-Kissen filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Dieses Vorgehen wurde einmal wiederholt, und die Rohprodukte zweimal unter verschiedenen Bedingungen chromatographiert (Silicagel, 1" \times 6", 10 % (35 % EtOAc/Hexane) (Silicagel, 0,5" \times 7". 2,5 % (20 % EtOAc/Methylchlorid), um das Alken, Verbindung (22), als ein farbloses Öl zu erhalten (79 mg, 13 %).

Herstellung von Verbindung (23)

[0146] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (22) (29 mg, 0,039 mMol) in absolutem Ethanol wurde Palladium-auf-Kohlenstoff (Spatelspitze) zugesetzt. Der Kolben wurde mit Wasserstoffgas (Ballon) durchspült und 24 Stunden lang unter Ballondruck gerührt. Die Filtration durch Celite und Rotationsverdampfung ergab den Ester, Verbindung (23) (25,5 mg, 87 %). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 6,98 (s, 1 H), 6,70 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,53 (br. s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,37-4,34 (m, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,37-3,30 (m, 2 H), 3,25 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 2,96 (s, 1,5 H), 2,90 (s, 1,5 H), 2,30-2,26 (m, 2 H), 2,25-2,21 (m, 1 H), 2,04 (br. s, 6 H), 1,95-1,89 (m, 1 H), 1,64-1,60 (m, 2 H), 1,57-1,52 (m, 1 H), 1,51-1,46 (m, 1 H), 1,35-1,24 (m, 19 H), 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,09 (d, $J = 7,3$ Hz, 18 H), 0,96-0,91 (m, 3 H).

Herstellung von Verbindung (24)

[0147] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (23) (25,5 mg, 0,034 mMol) in wasserfreiem THF (500 μl) wurde Triethylamintrihydrofluorid (552 μl , 3,4 mMol) zugesetzt. Nach 18 Stunden wurde die Reaktion mit Kaliumcarbonat (700 mg, 5,1 mMol) und Wasser (3 ml) abgelöscht, und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4), durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Säulenchromatographie (Silicagel, 0,5" \times 6". 10 % EtOAc/Hexane (20 % EtOAc/1 % MeOH/Hexane) ergab den Phenol, Verbindung (24) (12 mg, 59 %) und nicht-umgesetztes Ausgangsmaterial (9,5 mg).

Herstellung von Verbindung (I-1)

[0148] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (24) (12 mg, 0,020 mMol) in Methanol (1 ml) wurden Lithiumhydroxid-monohydrat (2 mg, 0,05 mMol) und Wasser (2 μl , 0,11 mMol) zugesetzt. Nach 16 Stunden wurden gesättigtes NH_4Cl und zwei Tropfen 1M HCl zugegeben, und die Mischung wurde mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4), durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch man die Oxyessigsäure, Verbindung (I-5) erhielt (6 mg, 52 %). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,00 (s, 1 H), 6,75 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,56 (br. s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 4,38-4,35 (m, 1 H), 3,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 3,26 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 3,16 (Heptett, $J = 7,1$ Hz, 1 H), 2,98 (s, 1,5 H), 2,93 (s, 1,5 H), 2,36-2,22 (m, 2 H), 2,21-2,15 (m, 1 H), 2,10 (br. s, 6 H), 2,05-1,96 (m, 1 H), 1,63-1,57 (m, 2 H), 1,56-1,52 (m, 1 H), 1,52-1,47 (m, 1 H), 1,37-1,29 (m, 4 H), 1,28-1,23 (m, 4 H), 1,21 (app. d, $J = 7,0$ Hz, 6 H), 1,18 (app. d, $J = 7,0$ Hz, 4 H), 1,15-1,11 (m, 4 H), 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 1,5 H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 1,5 H).

HRMS, exakte Masse, berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{55}\text{NO}_5$: 581,4080, gefunden: 581,4082.

Beispiel 12

Herstellung von Verbindung (I-2), einer Verbindung von Formel I

Herstellung von Verbindung (25)

[0149] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (22) (50 mg, 0,067 mMol, aus Beispiel 11) in wasserfreiem THF (1 ml) wurde Triethylamintrihydrofluorid (1,09 ml, 6,67 mMol) zugegeben. Nach 13 Stunden wurde die Re-

aktion mit Kaliumcarbonat (1,28 g) und Wasser (5 ml) abgelöscht und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4), durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Eine Säulenchromatographie (Silica, $0,5'' \times 7''$, 10 % EtOAc/ CH_2Cl_2 , 15 % EtOAc/3 % MeOH/ CH_2Cl_2) ergab den Phenol, Verbindung (25) (33 mg, 83 %). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 6,99 (s, 1 H), 6,74 (d, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 6,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,52 (s, 2 H), 6,05 (br. s, 1 H), 5,40-5,35 (m, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,36 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 3,81 (s, 3 H), 3,37 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 3,26-3,19 (m, 2 H), 2,96 (s, 1,5 H), 2,92 (s, 1,5 H), 2,40-2,32 (m, 1 H), 2,28 (app. q, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 2,15 (br. s, 6 H), 2,13-2,09 (m, 1 H), 1,92-1,87 (m, 1 H), 1,86-1,81 (m, 2 H), 1,66-1,47 (m, 3 H), 1,35-1,27 (m, 4 H), 1,26-1,22 (m, 2 H), 1,21 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,18 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 1,16-1,14 (m, 1 H), 1,09 (app. d, $J = 7,3$ Hz, 3 H), 0,95 (t, $J = 7,5$ Hz, 1,5 H), 0,92 (t, $J = 7,3$ Hz, 1,5 H).

Herstellung von Verbindung (I-2)

[0150] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (25) (10 mg, 0,017 mMol) in Methanol wurde Lithiumhydroxid-Monohydrat (3 mg, 0,07 mMol) und Wasser (1,7 μl , 0,093 mMol) zugesetzt. Nach 26 Stunden wurde das Lösungsmittel verdampft und der Rückstand in gesättigtem NH_4Cl und einem Tropfen 1M HCl resuspendiert, was mit Ethylacetat extrahiert wurde. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4), durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch man die Oxyessigsäure, Verbindung (I-2) erhielt (7 mg, 71 %). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (s, 1 H), 6,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,56 (s, 2 H), 5,46-5,41 (m, 1 H), 5,36-5,32 (m, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,38-4,36 (m, 1 H), 3,38 (t, $J = 7,5$ Hz, 1 H), 3,26 (t, $J = 7,3$ Hz, 1 H), 3,17 (Heptett, $J = 6,6$ Hz, 1 H), 2,99 (s, 1,5 H), 2,94 (s, 1,5 H), 2,38-2,30 (m, 2 H), 2,10 (br. s, 6 H), 2,06-1,95 (m, 2 H), 1,94-1,86 (m, 1 H), 1,75-1,68 (m, 2 H), 1,53-1,47 (m, 1 H), 1,36-1,28 (m, 3 H), 1,26 (app. s, 1 H), 1,21-1,18 (m, 9 H), 1,16-1,11 (m, 3 H), 0,96-0,91 (m, 3 H).

HRMS, exakte Masse, berechnet für $\text{C}_{36}\text{H}_{53}\text{NO}_5$: 579,3924, gefunden: 579,3924.

Beispiel 13

Herstellung von Verbindung (I-3), einer Verbindung von Formel I

Herstellung von Verbindung (26)

[0151] Zu einer gerührten Lösung des Phenols (Verbindung von Formel 15 aus Beispiel 11) (2,32 g, 4,93 mMol) in wasserfreiem DMF (100 ml) wurden Caesiumcarbonat (3,21 g, 9,86 mMol) und Ethylbromacetat (819 μl , 7,39 mMol) zugesetzt. Die Reaktion wurde 3 Stunden lang gerührt, dann mit 150 ml gesättigtem NH_4Cl abgelöscht und dann mit Wasser (300 ml) verdünnt. Eine Extraktion mit Diethylether, gefolgt von Trocknen (MgSO_4), Filtration und Rotationsverdampfung, ergab ein Öl (3,0 g). Dies enthielt einiges restliches DMF, welches durch Teilen des Rückstandes zwischen Ether und Wasser entfernt wurde, wodurch man 2,82 g eines Methylethers erhielt. $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,14 (s, 1 H), 6,71 (d, $J = 8,0$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 8,4$, 1 H), 6,58 (s, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,32 (app. s, 4 H), 2,22 (s, 6 H), 1,32-1,25 (m, 6 H), 1,16 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,15 (d, $J = 6,6$ Hz, 3 H), 1,09 (d, $J = 7,3$ Hz, 18 H).

[0152] Zu einer gerührten Lösung des Methylethers (1,05 g, 1,93 mMol) und Allyltrimethylsilan (13,2 ml, 83,3 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid (50 ml), welche auf -45°C gekühlt wurde (Trockeneis/Acetonitril-Aufschämmung), wurde TFA (2,1 ml, 28 mMol) zugesetzt. Nach 20 Minuten bei -45°C wurde das Kühlbad entfernt und die Reaktion wurde mit 50 ml gesättigtem NaHCO_3 gelöscht. Die wässrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfen entfernt. Eine Säulenchromatographie (Silica, $1,5'' \times 7''$, 7 % (12 % EtOAc/Hexane) ergab das Alken, Verbindung (26), als ein farbloses Öl (795 mg, 75 %). $^1\text{H-NMR}$ (600 MHz, CDCl_3) δ 7,01 (s, 1 H), 6,70 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 6,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,53 (s, 2 H), 5,72-5,68 (m, 1 H), 5,07 (d, $J = 16,9$ Hz, 1 H), 4,92 (d, $J = 10,3$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 4,49 (t, $J = 7,9$ Hz, 1 H), 4,28 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,33 (Heptett, $J = 7,0$ Hz, 1 H), 3,04-2,99 (m, 1 H), 2,74-2,69 (m, 1 H), 2,12 (br. s, 6 H), 1,30-1,25 (m, 6 H), 1,15 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,12 (d, $J = 7,0$ Hz, 3 H), 1,09 (d, $J = 7,3$ Hz, 18 H).

Herstellung von Verbindung (I-3)

[0153] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (26) (100 mg, 0,181 mMol) in wasserfreiem THF (5 ml) wurde Triethylamintrihydrofluorid (2 ml, 12 mMol) zugesetzt. Nach 39 Stunden wurde die Reaktion mit 20 ml gesättigtem NaHCO_3 abgelöscht und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Säulenchro-

matographie (Silica, 0,5" × 5", 10 % (14 % EtOAc/Hexane) ergab einen Phenol (57 mg, 79 %).

[0154] Zu einer gerührten Lösung des Phenols (57 mg, 0,14 mMol) in Methanol (3 ml) wurde Lithiumhydroxid-Monohydrat (13 mg, 0,32 mMol) und Wasser (14 µl, 0,79 mMol) zugegeben. Nach 13 Stunden wurde das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt, und der Rückstand wurde in gesättigtem NH₄Cl plus zwei Tropfen 1M HCl resuspendiert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch man die Oxyessigsäure, Verbindung (I-3), als ein farbloses Öl erhielt (42 mg, 79 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,02 (s, 1 H), 6,75 (dd, J = 8,1, 1,2 Hz, 1 H), 6,61 (d, J = 8,3 Hz, 1 H), 6,55 (s, 2 H), 5,77-5,65 (m, 1 H), 5,08 (d, J = 16,9 Hz, 1 H), 4,93 (d, J = 10,2 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,49 (t, J = 7,9 Hz, 1 H), 3,16 (Heptett, J = 6,9 Hz, 1 H), 3,06-2,98 (m, 1 H), 2,78-2,68 (m, 1 H), 2,14 (br. s, 6 H), 1,19 (app. t, J = 7,7 Hz, 6 H). HRMS, exakte Masse, berechnet für C₂₃H₂₈O₄: 368,1988, gefunden: 368,1994.

Beispiel 14

Herstellung von Verbindung (I-4), einer Verbindung von Formel I

Herstellung von Verbindung (27)

[0155] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (26) (320 mg, 0,579 mMol, aus Beispiel 13) in wasserfreiem THF (5 ml) wurde Boran (1M in THF, 790 mMol) zugesetzt, und nach 20 Stunden wurde eine Mischung von Natriumhydroxid (0,29 mMol) und Wasserstoffperoxid (30 %, 60 µl, 0,579 mMol) zugegeben. Nach 1 Stunde wurde die Reaktion mit gesättigtem NH₄Cl abgelöscht, und die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Eine Säulenchromatographie (Silica, 1" × 7", 15 % 25 % EtOAc/Hexane) ergab den Alkohol, Verbindung (27) als ein farbloses Öl (170 mg, 51 %).

Herstellung von Verbindung (28)

[0156] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (27) (67 mg, 0,12 mMol) in wasserfreiem THF (4 ml) wurde Triethylamintrihydrofluorid (1,9 ml, 12 mMol) zugesetzt. Die Reaktion wurde 15 Stunden lang gerührt, dann mit 20 ml gesättigtem NaHCO₃ abgelöscht und mit Diethylether extrahiert.

[0157] Vereinigte organische Fraktionen wurden getrocknet (MgSO₄), durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Eine Säulenchromatographie (Silica, 0,5" × 5", 30 % EtOAc (40 % EtOAc/2 % AcOH/Hexane) ergab den Phenol, Verbindung (28), (33 mg, 66 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,98 (s, 1 H), 6,74 (dd, J = 8,2, 1,3 Hz, 1 H), 6,60 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,54 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 4,41-4,36 (m, 1 H), 4,28 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,66 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,17 (Heptett, J = 6,9 Hz, 1 H), 2,39-2,27 (m, 1 H), 2,13-1,97 (br. m, 7 H), 1,68-1,56 (m, 1 H), 1,45-1,35 (m, 1 H), 1,29 (t, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,19 (d, J = 7,1 Hz, 3 H), 1,17 (d, J = 7,0 Hz, 3 H).

Herstellung von Verbindung (I-4)

[0158] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (28) (33 mg, 0,080 mMol) in Methanol (3 ml) wurden Lithiumhydroxid-Monohydrat (7,4 mg, 0,18 mMol) und Wasser (8 µl, 0,4 mMol) zugegeben. Die Reaktion wurde 13 Stunden lang gerührt, dann wurde das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt. Der Rückstand wurde in 1/2-gesättigtem NH₄Cl resuspendiert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO₄), durch Celite gefiltert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch man die Oxyessigsäure, Verbindung (I-4), als einen weißen Feststoff erhielt (22 mg, 71 %). ¹H-NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6,97 (s, 1 H), 6,73 (d, J = 7,6 Hz, 1 H), 6,64 (d, J = 8,2 Hz, 1 H), 6,57 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 4,43-4,38 (m, 1 H), 3,59 (t, J = 6,4 Hz, 2 H), 3,23 (Heptett, J = 6,9 Hz, 1 H), 2,39-2,27 (m, 1 H), 2,25-1,96 (br. m, 7 H), 1,63-1,54 (m, 1 H), 1,42-1,32 (m, 1 H), 1,17 (d, J = 7,2 Hz, 3 H), 1,13 (d, J = 7,3 Hz, 3 H).

HRMS, exakte Masse, berechnet für C₂₃H₃₀O₅: 386,2093, gefunden: 386,2096.

Beispiel 15

Herstellung von Verbindung (I-5), eine Verbindung von Formel I

Herstellung von Verbindung (29)

[0159] Zu einer gerührten Lösung des Phenols (Verbindung von Formel 15 aus Beispiel 11) (2,78 g, 6,08 mMol) in wasserfreiem DMF (10 ml) wurden Methylbromacetat (864 μ l, 9,13 mMol) und Kaliumcarbonat (1,69 g, 12,2 mMol) zugegeben. Die Reaktion wurde nach 6 Stunden durch langsame Zugabe von verdünnter HCl (1 M, 30 ml) abgelöscht. Die Mischung wurde mit 150 ml Wasser verdünnt und mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden zweimal mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet (MgSO_4), durch einen Celite-Propfen filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, wodurch man den Methylether, Verbindung (29), als ein blaßgelbes Öl erhielt (3,7 g, 100 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,15 (d, J = 0,9 Hz, 1 H), 6,71 (dd, J = 8,3, 1,6 Hz, 1 H), 6,63 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,57 (s, 2 H), 5,70 (s, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 3,82 (s, 3 H), 3,32 (app. s, 4 H), 2,22 (s, 6 H), 1,26 (Heptett, J = 7,3 Hz, 3 H), 1,15 (app. t, J = 6,5 Hz, 6 H), 1,09 (d, J = 7,2 Hz, 18 H).

Herstellung von Verbindung, (30)

[0160] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (29) (150 mg, 0,28 mMol) und 1,3-Dimethoxybenzol (470 mg, 3,4 mMol) in wasserfreiem Methylenchlorid (7 ml), welche auf -45°C gekühlt war, wurde TFA (220 μ l, 2,8 mMol) zugegeben. Nach 90 Minuten langem Rühren, während eine schrittweise Erwärmung zugelassen wurde, wurde die Reaktion mit 13 ml gesättigtem NaHCO_3 abgelöscht, und die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4), durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, um die Verbindung (30) als ein farbloses Öl (586 mg) zu ergeben, welches ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

Herstellung von Verbindung (31)

[0161] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (30) (roh, ungefähr 0,26 mMol) in wasserfreiem THF (5 ml) wurde Triethylamintrihydrofluorid (4,6 ml, 28 mMol) zugegeben. Nach 10 Stunden wurde die Reaktion mit 15 ml 4M NaOH abgelöscht. Die wäßrige Phase wurde mit Diethylether extrahiert, und die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4), durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt. Eine Säulenchromatographie (Silica, 1" \times 6", 15 % (35 % EtOAc/Hexane) ergab die Verbindung (31) (74 mg, 55 % Ausbeute aus Verbindung (29)). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,81 (s, 1 H), 6,74 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 6,58 (s, 2 H), 6,54 (s, 2 H), 6,47 (d, J = 2,1 Hz, 1 H), 6,36 (dd, J = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,79 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,13 (Heptett, J = 6,9 Hz, 1 H), 1,97 (s, 6 H), 1,13 (d, J = 6,9 Hz, 6 H).

Herstellung von Verbindung (I-5)

[0162] Zu einer gerührten Lösung von Verbindung (31) (74 mg, 0,15 mMol) in Methanol wurde Lithiumhydroxid-Monohydrat (14 mg, 0,34 mMol) und Wasser (15 μ l, 0,85 mMol) zugesetzt. Nach 7 Stunden wurde das Lösungsmittel durch Rotationsverdampfung entfernt. Der Rückstand wurde in 4 ml gesättigtem NH_4Cl + 3 ml Wasser + 1 ml 1M HCl resuspendiert und mit Chloroform extrahiert. Die vereinigten organischen Fraktionen wurden getrocknet (MgSO_4), durch Celite filtriert, und das Lösungsmittel wurde durch Rotationsverdampfung entfernt, um eine Oxyessigsäure, Verbindung (I-5), als einen weißen Halbfeststoff zu ergeben (77 mg, 100 %). $^1\text{H-NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 6,81 (s, 1 H), 6,74 (d, J = 8,5 Hz, 1 H), 6,58 (s, 2 H), 6,56 (s, 2 H), 6,47 (d, J = 2,0 Hz, 1 H), 6,36 (dd, J = 8,4, 2,0 Hz, 1 H), 5,90 (s, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,66 (s, 3 H), 3,13 (Heptett, J = 6,8 Hz, 1 H), 1,98 (s, 6 H), 1,13 (d, J = 6,8 Hz, 6 H). HRMS, exakte Masse, berechnet für $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{O}_6$: 464,2199, gefunden: 464,2192.

Beispiel 16

[0163] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung einer repräsentativen pharmazeutischen Formulierung für die orale Verabreichung, enthaltend eine aktive Verbindung von Formel I, z.B. Ethoxy-2,6-dimethyl-4'-hydroxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan-4-oxyessigsäure.

Bestandteile	Menge pro Tablette, mg
Aktive Verbindung	200
Lactose, sprühgetrocknet	148
Magnesiumstearat	2

[0164] Die obenstehenden Bestandteile werden gemischt und in eine Hartschalen-Gelatinekapsel eingebracht.

[0165] Andere Verbindungen von Formel I können als die aktive Verbindung in der Herstellung der oral verabreichbaren Formulierungen dieses Beispiels verwendet werden.

Beispiel 17

[0166] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung einer anderen repräsentativen pharmazeutischen Formulierung zur oralen Verabreichung, enthaltend eine Verbindung von Formel I, z.B. Ethoxy-2,6-dimethyl-4'-hydroxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan-4'-oxyessigsäure.

Bestandteile	Menge pro Tablette, mg
Aktive Verbindung	400
Maisstärke	50
Lactose	145
Magnesiumstearat	5

[0167] Die obenstehenden Bestandteile werden innig vermischt und zu einzelnen eingekerbten Tabletten gepresst.

[0168] Andere Verbindungen von Formel I können als die aktive Verbindung in der Herstellung der oral verabreichbaren Formulierungen dieses Beispiels verwendet werden.

Beispiel 18

[0169] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung einer repräsentativen pharmazeutischen Formulierung, welche eine Verbindung von Formel I, z.B. Ethoxy-2,6-dimethyl-4'-hydroxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan-4'-oxyessigsäure, enthält.

[0170] Es wird eine orale Suspension hergestellt, welche die folgende Zusammensetzung aufweist.

Bestandteile	Menge
Aktive Verbindung	1,0 g
Fumarsäure	0,5 g
Natriumchlorid	2,0 g
Methylparaben	0,1 g
Granulierter Zucker	25,5 g
Sorbitol (70%ige Lösung)	12,85 g
Veegum K (Vanderbilt Co.)	1,0 g
Geschmacksstoffe	0,035 ml
Färbemittel	0,5 mg
Destilliertes Wasser	q.s. auf 100 ml

[0171] Andere Verbindungen von Formel I können als die aktive Verbindung in der Herstellung der oral verabreichbaren Formulierungen dieses Beispiels verwendet werden.

Beispiel 19

[0172] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung einer repräsentativen pharmazeutischen Formulierung für die orale Verabreichung, welche eine aktive Verbindung von Formel I, z.B. Ethoxy-2,6-dimethyl-4'-hydroxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan-4'-oxyessigsäure, enthält.

[0173] Eine injizierbare Präparation, welche auf einen pH-Wert von 4 gepuffert ist, wird hergestellt, welche die folgende Zusammensetzung aufweist:

Bestandteile	Menge
Aktive Verbindung	0,2 g
Natriumacetat-Pufferlösung (0,4 M)	2,0 ml
HCl (1 N)	q.s. bis pH 4
Wasser (destilliert, steril)	q.s. auf 20 ml

[0174] Andere Verbindungen von Formel I können als die aktive Verbindung in der Herstellung der injizierbaren Formulierungen dieses Beispiels verwendet werden.

Beispiel 20

[0175] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung einer repräsentativen pharmazeutischen Formulierung für die topische Anwendung, welche eine Verbindung von Formel I, z.B. Ethoxy-2,6-dimethyl-4'-hydroxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan-4-oxyessigsäure, enthält.

Bestandteile	Gramm
Aktive Verbindung	0,2 – 10
Span 60	2
Tween 60	2
Mineralöl	5
Petrolatum	10
Methylparaben	0,15
Propylparaben	0,05
BHA (butyliertes Hydroxyanisol)	0,01
Wasser	q.s. auf 100

[0176] Alle obenstehenden Bestandteile, außer Wasser, werden vereinigt und unter Rühren auf 60°C erwärmt. Eine ausreichende Menge an Wasser bei 60°C wird dann unter heftigem Rühren zugesetzt, um die Bestandteile zu emulgieren, und dann wird Wasser q.s. 100 g zugegeben.

[0177] Andere Verbindungen von Formel I können als die aktive Verbindung in der Herstellung der topischen Formulierungen dieses Beispiels verwendet werden.

Beispiel 21

[0178] Dieses Beispiel veranschaulicht die Herstellung einer repräsentativen pharmazeutischen Formulierung, enthaltend eine Verbindung von Formel I, z.B. Ethoxy-2,6-dimethyl-4'-hydroxy-3'-(1-methylethyl)diphenylmethan-4-oxyessigsäure.

[0179] Ein Suppositorium von insgesamt 2,5 Gramm wird hergestellt, welches die folgende Zusammensetzung aufweist:

Bestandteile	Menge
Aktive Verbindung	500 mg
Witepsol H-15*	Rest

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

[0180] Andere Verbindungen von Formel I können als die aktive Verbindung in der Herstellung der Suppositorienformulierungen dieses Beispiels verwendet werden.

Beispiel 22

Rezeptor-Bindungsassays von TR-Liganden

[0181] Um die Fähigkeit von synthetisierten humanen Thyroidrezeptor(hTR)-Liganden zur Bindung an zwei Subtypen von hTR, hTR α und hTR β , zu testen, kann die Bindungsaffinität eines TR-Liganden für einen TR unter Verwendung von in *E. coli* exprimierten TRs und [125 I]-T₃ (radioaktiv markiertes 3,5,3'-Triiod-L-thyronin) unter Anwendung des Verfahrens geassayed werden, welches beschrieben wurde von Apriletti et al., Protein Expression and Purification, 6: 363-370 (1995), und von Apriletti et al., J. Biol. Chem. (1988), welche hierin durch den Bezug darauf einbezogen sind. Das TR-Bindungsexperiment wird unter Verwendung der rekombinanten

TRs in Gegenwart der zu testenden Probe, 1 nM $[^{125}\text{I}]T_3$, und 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Kern-Histonen in Puffer E (400 mM KCl, 200 mM Kaliumphosphat, pH 8,0, 0,5 mM EDTA, 1 mM MgCl₂, 10 % Glycerol, 1 mM DTT) in einem Volumen von 0,21 ml durchgeführt. Nach Inkubation über Nacht bei 4°C, werden 0,2 ml der Inkubationsmischung auf eine Quick-Sep-Sephadex G-25-Säule (2,7 × 0,9 cm, 1,7 ml Bettvolumen), welche mit Puffer E äquilibriert worden war, aufgetragen. Der ausgeschlossene Peak von Protein-gebundenem $[^{125}\text{I}]T_3$ wird mit 1 ml Puffer E eluiert, in einem Reagenzglas aufgefangen und gezählt. Die spezifische T_3 -Bindung wird durch Subtrahieren der nicht-spezifischen Bindung von der gesamten Bindung berechnet. Die Bindungsaffinität eines Liganden für seinen Rezeptor wird durch eine Konstante definiert, die als Kd bezeichnet wird, und kann unter Verwendung eines Kurvenanpassungs-Programms berechnet werden.

Kompetition der Analogon-Verbindungen (I-1), (I-2) und (I-3), mit $[^{125}\text{I}]T_3$ um die Bindung an hTR α und - β

[0182] Die Fähigkeit von $[^{125}\text{I}]T_3$ und jeder der Verbindungen (I-1), (I-2) und (I-3), um die Bindung an humanen rekombinanten TR α und, getrennt davon, humanen rekombinanten TR β zu konkurrieren, wurde durch Kompetitions-Assays gemessen. In Kontrollexperimenten wurde entweder gereinigtes rekombinantes hTR α oder hTR β mit $[^{125}\text{I}]T_3$ und zunehmenden Konzentrationen (10^{-10} M bis 10^{-7} M) von unmarkiertem T_3 inkubiert, und die Fähigkeit von $[^{125}\text{I}]T_3$, mit unmarkiertem T_3 um die Bindung an jeden der zwei TR-Subtypen zu konkurrieren, wurde gemessen. Wie erwartet, war das unmarkierte T_3 in der Lage, $[^{125}\text{I}]T_3$ bei der Bindung sowohl an hTR α als auch hTR β , mit Kd-Werten von etwa 0,069 nM bzw. 0,040 nM, auszukompetitieren. Um die Analoge zu testen, wurde entweder gereinigtes rekombinantes hTR α oder hTR β mit $[^{125}\text{I}]T_3$ und steigenden Konzentrationen der unmarkierten Verbindung (I-3) (10^{-7} M bis 10^{-4} M) oder Verbindung (I-1) (10^{-8} M bis 10^{-5} M) oder Verbindung (I-2) (10^{-8} M bis 10^{-5} M) inkubiert. Die Fähigkeit jedes Analogs, mit T_3 um die Bindung an jeden der zwei TR-Subtypen zu konkurrieren, wurde gemessen. Unmarkierte Verbindung (I-3) war in der Lage, mit $[^{125}\text{I}]T_3$ um die Bindung an entweder hTR α oder hTR β mit Kd-Werten von etwa 138 nM bzw. 36 nM, zu konkurrieren. Unmarkierte Verbindung (I-1) war in der Lage, mit $[^{125}\text{I}]T_3$ um die Bindung an entweder hTR α oder hTR β mit Kd-Werten von etwa 77 nM bzw. 180 nM zu konkurrieren. Unmarkierte Verbindung (I-2) war in der Lage, mit $[^{125}\text{I}]T_3$ um die Bindung an entweder hTR α oder hTR β mit Kd-Werten von etwa 237 nM bzw. 721 nM zu konkurrieren.

Beispiel 23

Zellulärer Transkriptionsassay von TR-Liganden

Zellkultur, Transfektionen und Luciferase-Assay

[0183] Zelluläre Transaktivierungs-Assays können gemäß des Verfahrens in Ribeiro, R.C. et al. (1996) J. Biol. Chem. 271, 17147-17151, durchgeführt werden. Kurz gesagt, werden HeLa-Zellen in 15-cm-Schalen in DME H-21, 4,5 g/l Glucose mit 10 % Neugeborenen-Rinderserum, 2 mM Glutamin, 50 Units/ml Penicillin und 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Streptomycin, wachsen gelassen.

[0184] Für Transfektionen werden Zellen trypsinisiert, in Puffer (PBS, 0,1 % Glucose) resuspendiert und mit einem Reportergenkonstrukt und mit oder ohne die passenden Thyroidrezeptor(TR)-Expressionsvektoren (CMV TR α_1 , CMV TR β_1) gemischt. Ein solches Reportergenkonstrukt besteht aus einem synthetischen TR-Antworthelement (DR-4), welches zwei Kopien einer direkten Repetition, getrennt durch vier Nukleotide (AGGTCA-caggAGGTCA), enthält, einkloniert in die HindIII-Stelle des pUC19-Polylinkers unmittelbar strom-aufwärts eines minimalen (-32/+45) Thymidinkinase-Promotors, der an Luciferase codierende Sequenzen verknüpft ist. Ein anderes Reportergenkonstrukt, welches verwendet werden kann, besteht aus der β -Galactosidase codierenden Sequenz, welche stromabwärts von einem Actin-Promotor fusioniert ist.

[0185] Zellen in 0,5 ml Puffer (8 +/- 2 Millionen Zellen) werden unter Verwendung eines Bio-Rad-Gen-Pulsers bei 0,35 kVolt und 960 Mikrofarad durch Elektroporation behandelt. Nach der Elektroporation werden die Zellen in Wachstumsmedium (DME H-21 mit 10 % Aktivkohlebehandeltem, von Hormon gereinigtem, Neugeborenen-Rinderserum) vereinigt, in 6-Vertiefungs-Schalen ausplattiert und werden entweder mit Vehikel (Ethanol), Hormon (T_3) oder Analog (dem Testligand) behandelt. T_3 und der Testligand werden bei einem Bereich von ausgewählten Konzentrationen verwendet. Nach 24ständiger Inkubation bei 37°C wird das Inkubationsmedium verworfen, und die Zellen werden mit 1 ml Calcium/Magnesiumfreiem PBS, 1 mM EDTA, vorgewärmt auf 37°C, abgelöst und in 1,5-ml-Eppendorf-Röhrchen überführt. Die Zellen werden durch Zentrifugation in einer Microfuge während 15 Sekunden bei Raumtemperatur pelletiert. Die Überstände werden abgesaugt, und die Pellets werden durch Zugabe von 120 μl Tris-Cl, 0,25 M pH 7,6, 0,1 % Triton, lysiert. Nach Resuspension durch Vortex-Mischen während 5-10 Sekunden werden die Lysate durch Zentrifugation in einer Microfuge während

5 Minuten bei Raumtemperatur pelletiert. Einhundert μ l jedes Eppendorf-Röhrchen-Lysates wird zu 300 μ l 25 mM Glycylglycin, pH 7,8, 15 mM MgSO₄, 4 mM EDTA, 15 mM Kaliumphosphat, pH 7,8, 1 mM DTT, 2 mM ATP und 0,2 mM Luciferin zugegeben. Die Lichtabgabe wird 10 Sekunden lang bei Raumtemperatur mit einem Luminometer (Analytical Luminescence Laboratory, MONOLIGHT^R 1500) gemessen.

Transkriptionsaktivierung von TR durch die Verbindungen (I-1) und (I-3)

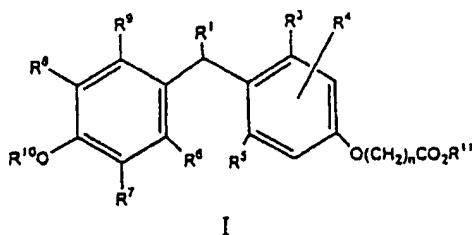
[0186] Die Fähigkeit von Verbindung (I-1) und Verbindung (I-3), Transkription über jeden der zwei Subtypen von hTR zu aktivieren, wurde durch Luciferase-Assay gemessen. In Kontrollexperimenten wurden HeLa-Zellen, welche entweder hTR α oder hTR β überexprimierten und das Luciferase-Reportergenkonstrukt enthielten, mit zunehmenden Konzentrationen (10^{-12} bis 10^{-7} M) an T₃ inkubiert. Die Fähigkeit von T₃, an jeden der zwei hTR-Subtypen zu binden, mit dem TR-Antworthelement auf dem Reportergenkonstrukt zu wechselwirken und dem Downstream-Promotor zu erlauben, die Expression des Luciferase-Proteins anzutreiben, wurde gemessen. Luciferase ruft einen Lichtausstoß hervor, welcher den Nachweis des exprimierten Proteins zuläßt. Wie erwartet, war T₃ in der Lage, die Transkription und Translation des Luciferasegens zu aktivieren.

[0187] Um die Analogon-Verbindungen (I-3) und (I-1) zu testen, wurden HeLa-Zellen, welche entweder hTR α oder hTR β überexprimieren und das Luciferase-Reportergenkonstrukt enthalten, mit steigenden Konzentrationen an Verbindung (I-3) (10^{-10} M bis 3×10^{-5} M) oder Verbindung (I-1) (10^{-9} M bis 3×10^{-5} M) inkubiert. Die Verbindung (I-3) war in der Lage, die Transkription und Translation des Luciferasegens über beide Subtypen von hTR zu stimulieren, wenngleich zu einem geringeren Ausmaß als T₃, was zeigt, dass Verbindung (I-3) als ein schwacher Agonist sowohl von hTR α als auch hTR β dienen kann. Die Verbindung (I-1) schien die hTR-vermittelte Transkription nicht zu aktivieren, obwohl sie noch in der Lage war, mit T₃ zu kompetieren, was zeigt, dass Verbindung (I-1) als ein Antagonist sowohl von hTR α als auch hTR β dienen kann.

[0188] Um die Rolle der Analog-Verbindung (I-1) weiter zu testen, wurden HeLa-Zellen, welche das Luciferase-Reportergenkonstrukt und das β -Galactosidase-Reportergenkonstrukt, aber keine überexprimierten hTRs enthielten, mit steigenden Konzentrationen an Verbindung (I-1) (10^{-6} M bis 3×10^{-5} M) und/oder 1 nM T₃ inkubiert. Dieses Experiment zeigte, dass die Luciferase-Aktivität, welche bei der höchsten Konzentration [10^{-5}] an Verbindung (I-1) beobachtet wird, selbst dann auftritt, wenn ein TR-Expressionskonstrukt nicht in HeLa-Zellen cotransfiziert wird, und anschließend mit Toxizität korreliert, wie sie beispielsweise durch eine Änderung der Zellmorphologie oder dem Abheben der Zellen von einer Wachstumsoberfläche, beobachtet im mikromolaren Bereich ($10 \mu\text{M}$), definiert ist. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die beobachtete Luciferase-Aktivität nicht auf der Überexpression von Thyroidhormon-Rezeptoren in HeLa-Zellen beruht. Darüber hinaus wurde die Expression von β -Galactosidase nicht durch die Gegenwart von 1 nM T₃ oder steigende Konzentrationen an Verbindung (I-1) (10^{-6} M bis 10^{-5} M) beeinflusst, was zeigt, dass die Verringerung der Reportergen-Aktivität, welche in dem Kompetitionsexperiment zwischen T₃ und Verbindung (I-1) beobachtet wurde, wahrscheinlich nicht auf einer Verringerung der Zelldichte beruhte.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel I



worin:

n 1, 2 oder 3 ist

R¹ für C₃₋₁₂-Alkanol, C₂₋₆-Alkenyl, C₅₋₁₂-Alkenol, einen Heterocyclus, Aryl, substituiert mit mindestens einer elektronenabgebenden Gruppe, -OR² oder SR², worin R² C₁₋₁₂-Alkyl oder Aryl ist, oder AC(O)NR¹²R¹³, worin A C₂₋₁₅-Alkyl oder C₄₋₁₅-Alkenyl ist und R¹² und R¹³ C₁₋₆-Alkyl sind, steht;

R³ und R⁵ Methyl sind;

R⁴ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder Cycloalkyl ist;

R⁶ und R⁹ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl sind;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, wahlweise substituiertes Phenyl, wahlweise substituiertes Benzyl oder Heteroaryl sind; mit der Massgabe, dass R⁷ und R⁸ nicht beide Wasserstoff

sein können;

R¹⁰ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Acyl ist; und

R¹¹ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder Cycloalkyl ist;

und die pharmazeutisch annehmbaren Salze davon.

2. Verbindung von Anspruch 1, worin n für 1 steht.

3. Verbindung von Anspruch 1, worin R¹ für C₃₋₁₂-Alkanol, C₂₋₆-Alkenyl, Aryl, substituiert mit mindestens einer elektronenabgebenden Gruppe, -OR² oder SR², worin R² C₁₋₁₂-Alkyl oder Aryl ist, oder AC(O)NR¹²R¹³, worin A C₂₋₁₅-Alkyl oder C₄₋₁₅-Alkenyl ist und R¹² und R¹³ C₁₋₆-Alkyl sind, steht.

4. Verbindung von Anspruch 1, worin R⁴ Wasserstoff ist.

5. Verbindung von Anspruch 1, worin R⁶ Wasserstoff ist.

6. Verbindung von Anspruch 1, worin R⁷ Wasserstoff ist.

7. Verbindung von Anspruch 1, worin R⁸ C₁₋₆-Alkyl ist.

8. Verbindung von Anspruch 1, worin R⁹ Wasserstoff ist.

9. Verbindung von Anspruch 1, worin R¹⁰ Wasserstoff ist.

10. Verbindung von Anspruch 1, worin R¹¹ Wasserstoff ist.

11. Verbindung von Anspruch 1, worin R¹ -OR² ist.

12. Verbindung von Anspruch 11, worin n 1 ist; R¹ Ethoxy ist; R⁴, R⁶ und R⁷ Wasserstoff sind; R⁸ Isopropyl ist; und R⁹, R¹⁰ und R¹¹ Wasserstoff sind.

13. Verbindung von Anspruch 1, worin R¹ SR² ist.

14. Verbindung von Anspruch 13, worin n 1 ist; R¹ Ethylthio ist; R⁴, R⁶ und R⁷ Wasserstoff sind; R⁸ Isopropyl ist; und R⁹, R¹⁰ und R¹¹ Wasserstoff sind.

15. Verbindung von Anspruch 13, worin n 1 ist; R¹ Phenylthio ist; R⁴, R⁶ und R⁷ Wasserstoff sind; R⁸ Isopropyl ist und R⁹, R¹⁰ und R¹¹ Wasserstoff sind.

16. Verbindung von Anspruch 1, worin R¹ C₂₋₆-Alkenyl ist.

17. Verbindung von Anspruch 16, worin n 1 ist; R¹ -CH₂-CH=CH₂ ist; R⁴, R⁶ und R⁷ Wasserstoff sind; R⁸ Isopropyl ist; und R⁹, R¹⁰ und R¹¹ Wasserstoff sind.

18. Verbindung von Anspruch 1, worin R¹ Aryl, substituiert mit mindestens einer elektronenabgebenden Gruppe, ist.

19. Verbindung von Anspruch 18, worin n 1 ist, R¹ Dimethoxyphenyl ist; R⁴, R⁶ und R⁷ Wasserstoff sind; R⁸ Isopropyl ist; und R⁹, R¹⁰ und R¹¹ Wasserstoff sind.

20. Verbindung von Anspruch 1, worin R¹ C₃₋₁₂-Alkanol ist.

21. Verbindung von Anspruch 20, worin n 1 ist; R¹ -(CH₂)₃-OH ist; R⁴, R⁶ und R⁷ Wasserstoff sind; R⁸ Isopropyl ist; und R⁹, R¹⁰ und R¹¹ Wasserstoff sind.

22. Verbindung von Anspruch 1, worin R¹ AC(O)NR¹²R¹³ ist und A C₂₋₁₅-Alkyl ist.

23. Verbindung von Anspruch 22, worin n 1 ist; R¹ -(CH₂)₁₀-C(O)-N(CH₃)-(CH₂)₃(CH₃) ist; R⁴, R⁶ und R⁷ Wasserstoff sind; R⁸ Isopropyl ist; und R⁹, R¹⁰ und R¹¹ Wasserstoff sind.

24. Verbindung von Anspruch 1, worin R¹ AC(O)NR¹²R¹³ ist und A C₄₋₁₅-Alkenyl ist.

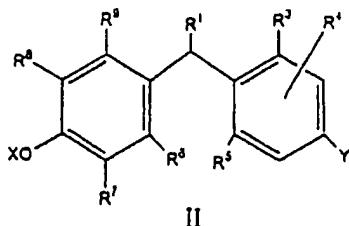
25. Verbindung von Anspruch 24, worin n 1 ist; R^1 $-(CH_2)_2-C=C-(CH_2)_6-C(O)-N(CH_3)-(CH_2)_3(CH_3)$ ist; R^4 , R^6 und R^7 Wasserstoff sind; R^8 Isopropyl ist; und R^9 , R^{10} und R^{11} Wasserstoff sind.

26. Pharmazeutische Zusammensetzung zur Verabreichung an einen Säugern mit einem Krankheitszustand, der durch Behandlung mit einem Thyroidhormon-Antagonisten gelindert wird, welche eine therapeutisch wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 in Vermischung mit einem oder mehreren pharmazeutisch annehmbaren Excipienten umfasst.

27. Verwendung einer Verbindung gemäß mindestens einem der Ansprüche 1 bis 25 in der Herstellung eines Medikaments zur Verwendung bei der Behandlung eines Säugers mit einem Krankheitszustand, der durch Behandlung mit einem Thyroidhormon-Antagonisten gelindert wird.

28. Verwendung nach Anspruch 27, wobei der Krankheitszustand Hyperthyroidismus oder Herzarrhythmie ist.

29. Verbindung von Formel II:



worin:

Y -OT oder $-O(CH_2)_nCO_2C_{1-6}$ -Alkyl ist;

n 1, 2 oder 3 ist

X und T Schutzgruppen sind;

R^1 für C_{3-12} -Alkanol, C_{2-6} -Alkenyl, C_{5-12} -Alkenol, Heterocyclus, Aryl, substituiert mit mindestens einer elektronen-abgebenden Gruppe, -OR² oder SR², worin R² C_{1-12} -Alkyl oder Aryl ist, oder AC(O)NR¹²R¹³ steht, worin A C_{2-15} -Alkyl oder C_{4-15} -Alkenyl ist und R¹² und R¹³ C_{1-6} -Alkyl sind;

R³ und R⁵ Methyl sind;

R⁴ Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl oder Cycloalkyl ist;

R⁶ und R⁹ Wasserstoff oder C_{1-6} -Alkyl sind; und

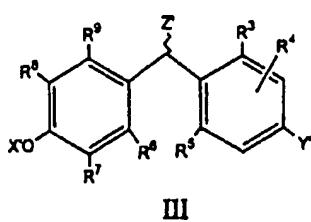
R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C_{1-6} -Alkyl, wahlweise substituiertes Phenyl, wahlweise substituiertes Benzyl oder Heteroaryl sind; mit der Massgabe, dass R⁷ und R⁸ nicht beide Wasserstoff sein können.

30. Verbindung nach Anspruch 29, worin X eine silylhaltige Schutzgruppe ist.

31. Verbindung nach Anspruch 30, worin X Triisopropylsilyl ist.

32. Verbindung nach Anspruch 29, worin Y $-O(CH_2)_nCO_2Me$, $O(CH_2)_nCO_2Et$ oder -OT ist, wobei T für C_{1-6} -Alkyl steht.

33. Verbindung der Formel:



worin:

Y' -OT' oder $-O(CH_2)_nCO_2C_{1-6}$ -Alkyl ist;

n 1, 2 oder 3 ist;

X' und T' Schutzgruppen sind, und mindestens eine der Schutzgruppen eine silylhaltige Schutzgruppe ist;

Z' eine Abgangsgruppe ist;

R³ und R⁵ Methyl sind;

R⁴ Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl oder Cycloalkyl ist;

R⁶ und R⁹ Wasserstoff oder C₁₋₆-Alkyl sind;

R⁷ und R⁸ unabhängig voneinander Wasserstoff, Halogen, C₁₋₆-Alkyl, wahlweise substituiertes Phenyl, wahlweise substituiertes Benzyl oder Heteroaryl sind; mit der Massgabe, dass R⁷ und R⁸ nicht beide Wasserstoff sein können.

34. Verbindung nach Anspruch 33, worin X' eine silylhaltige Schutzgruppe ist.
35. Verbindung nach Anspruch 34, worin X Triisopropylsilyl ist.
36. Verbindung nach Anspruch 33, worin Y' -OT' ist und T' eine silylhaltige Schutzgruppe ist.
37. Verbindung nach Anspruch 36, worin T' tert-Butylmethoxyphenylsilyloxy ist
38. Verbindung nach Anspruch 33, worin Y' -O(CH₂)_nCO₂Me oder -O(CH₂)_nCO₂Et ist.
39. Verbindung nach Anspruch 33, worin Z' Hydroxy oder C₁₋₆-Alkoxy ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen