

Aril-tiazolidin-dion-származékok, eljárás az
előállításukra és e vegyületeket tartalmazó gyógyászati
készítmények **KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY**

K I V O N A T

A találmány tárgya szubsztituált ^{(I) általános képletű} 5-aril-2,4-tiazolidin-dion ^{- származékokra}
^{Vonatkozik rá} potenciális PPAR agonisták, ^{továbbá} és ezek hasznosak diabetes,
hiperglikémia, hiperlipidémia (hiperkoleszterinémia és
hipertrigliceridémia), ateroszklerózis, elhízás, érresztenózis és
más PPAR α , $-\delta$ és/vagy $-\gamma$ közvetítésű betegségek, rendelle-
nességek és állapotok kezelésére, megelőzésére vagy szabály-
zására.

Az (I) általános képletben

Ar^1 jelentése aril- vagy heteroarilcsoport, melyek
adott esetben szubsztituálva lehetnek;

Ar^2 jelentése orto-szubsztituált aril- vagy heteroaril-
csoport

X és Y egymástól függetlenül O, S, N- R^b vagy C_{th}

Z jelentése oxigen- vagy kémszom;

n értéke 0-3;

R^b jelentése hidrogénatom, alkil-, alkenil-, alkínil-,
aril-, heteroaril-, alkanoil-, cikloalkil- vagy
aril-(1-15 széntomos alkil)-csoport;

A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyü-
letek előállítására és gyógyászati való alkalmazására

PK

Képviselő:

AZ

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Aril-tiazolidin-dion-származékok, eljárás az előállításukra és e vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények.

A találmány tárgya aril-tiazolidin-dion-származékok, gyógyászatilag elfogadható sóik, amelyek hasznos gyógyhatású vegyületek. A találmány kiterjed a vegyületek előállítására, alkalmazására és a vegyületeket tartalmazó készítményekre.

A diabétesz, azaz a cukorbetegség számos okra vezethető vissza és a vércukor megnövekedett szintjével vagy hiperglikémiával jellemezhető. A nem ellenőrzött hiperglikémia megnövekedett és idő előtti mortalitással jár a mikro- és makroérrendszeri betegségek fokozott kockázata következtében, ilyen betegségek a vesebaj, az ideggyengeség, a retinopátia, magas vérnyomás, szélütés, szívbetegség. Ezért a glükóz homeosztázis szabályozása döntő jelentőségű megközelítése a diabétesz kezelésének.

A diabétesznek két általánosan elismert formáját ismerjük. Az I típusú cukorbetegségnél vagy az inzulinfüggő diabetes mellitus-nál (IDDM) a páciensek kevés inzulint termelnek vagy egyáltalán nem termelnek inzulint, azt a hormont, amely a glükóz hasznosítást szabályozza. A II típusú diabétesz vagy nem inzulinfüggő diabetes mellitus (NIDDM) esetében a páciensek-

nek gyakran olyan a plazma inzulinszintje, amely a nem diabéteszes emberekével megegyezik vagy esetleg annál magasabb; de ezeknél a pácienseknél kialakult egy rezisztencia a fő inzulin-érzékeny szövetekben, az izomban, a májban és az adipóz szövetben a glükóz és lipid anyagcserére gyakorolt inzulin stimuláló hatással szemben, és a plazma inzulinszintje elégtelen a kifejezett inzulin rezisztencia legyőzésére.

Az inzulin rezisztencia elsődlegesen nem az inzulin receptorok csökkent számának következménye, hanem a poszt-inzulin receptor kötődési hiány miatt következik be, amely eddig még nincs feltárva. Az inzulin érzékenységre mutatott rezisztencia azt eredményezi, hogy a glükóz felvételt, az oxidációt és az izomban történő tárolást az inzulin nem kellően aktiválja, és az adipóz szövetben és a glükóz termelésnél és a májban történő kiválasztásnál nem kielégítő a lipolízis inzulin által előidézett elfojtása.

Az NIDDM-et az utóbbi években lényegében változatlan módszerrel kezelték, és ezek a módszerek mind korlátokkal rendelkeznek. Míg a fizikai gyakorlatok és kalóriabevitel diétás csökkentése drámaian javítja a cukorbeteg állapotát, a kezelés eredményessége mégis igen csekély a jól megrögződött ülő életstílus és a túlzott élelmiszerfogyasztás, különösen a magas zsírtartalmú élelmiszer fogyasztása következtében. Ha szulfonil-karbamidokkal, pl. tolbutamiddal, glipiziddel növeljük az inzulin szintjét a vérben, ami arra stimulálja a hasnyálmirigy β -sejtjeit, hogy több inzulint válasszanak ki, vagy ha a szulfonil-karbamidokra adott reakció után inzulint fecskendezünk be, akkor elég magas lesz az inzulin koncentráció ahhoz, hogy az



igen inzulin-rezisztens szöveteket stimulálja. Ezen két kezelés azonban igen veszélyesen alacsony vércukorszintet eredményezhet, és megnőhet az inzulin rezisztencia a még magasabb plazma inzulinszint következtében. A biguanidok növelik az inzulin érzékenységet, és ez némileg korrigálja a hiperglikémiát. A két biguanid, a fenformin és metformin azonban tejsav túltengést és szédülést, illetve hasmenést idézhet elő.

Az NIDDM sok tünetének csökkentésére alkalmas új hatásmechanizmusú vegyületcsoportot írtak le újabban, mégpedig a glitazonokat, azaz 5-benzil-tiazolidin-2,4-dionokat. Ezek a vegyületek lényegesen növelik az inzulin érzékenységet az izomban, a májban és az adipóz szövetben az NIDDM számos állati modelljén, és így teljesen korrigálják a glükóz, trigliceridek és nem észterezett zsírsavak megnövelt plazmaszintjét anélkül, hogy hipoglikémia lépne fel.

A hiperlipidémia a szérum lipidek, pl. koleszterin, trigliceridek és foszfolipidek abnormális megnövekedésével jellemezhető állapot. Ezek a lipidek nem cirkulálnak szabadon a plazmában levő oldatban, hanem proteinekhez kötődnek és szállításuk lipoproteineknek nevezett makromolekuláris komplexek formájában történik. Lásd Merck kézikönyv, 16. kiadás, 1992 (pl. 1039-1040. o.) és „Structure and Metabolism of Plasma Lipoproteins” in Metabolic Basis of Inherited Disease, 6. kiadás, 1989, 1129-1138. o.

A hiperlipidémia egyik formája a hiperkoleszterinémia, amelyet megnövelt LDL koleszterinszinttel jellemezhetünk. A hiperkoleszterinémiát kezdetben gyakran úgy kezelik, hogy az étrendet zsír- és koleszterinszegénnyé alakítják, megfelelő fizi-

kai tornával összekapcsolva, majd gyógyszerterápia következik, ha megváltozott diétás életmód és torna önmagában nem csökkenti az LDL szintet. Az LDL-t általában „rossz” koleszterinnek, míg a HDL-t „jó” koleszterinnek nevezik. Bár kívánatos az LDL koleszterin megnövelt szintjének csökkentése, a HDL koleszterin szintjének növelése is kívánatos. Általában azt találták, hogy a megnövelt HDL szint a koszorúér betegség (CHD) kisebb rizikójával jár együtt. Lásd pl. Gordon és tsai, Am. J. Med., 62, 707-714 (1977); Stampfer és tsai, N.England J. Med., 325, 373-381 (1991); és Kannel és tsai, Ann. Internal Med., 90, 85-91 (1979). HDL növelő szer pl. a nikotinsav, de a HDL megnöveléséhez mennyiségek nem kívánatos hatással, pl. elpirulással járnak.

A peroxiszóma poliferátorok szerkezetileg másfajta vegyületek csoportja, melyet, ha rágcsálóknak adagolnak, drámaian megnöveli a máj és vese peroxiszómák méretét és számát, valamint az ezzel együtt megnöveli a peroxiszómák kapacitását zsírsavak metabolizálására a β -oxidációs ciklus enzimjeinek megnövelt expressziója révén. Ennek a csoportnak a vegyületeihez tartoznak, de korlátozó jelleggel, a hiperlipidémiás gyógyszerek fibrát osztálya, a herbicidek és a ftalát lágyítók. Peroxiszóma burjánzását idézik elő a diétás vagy fiziológiai tényezők is, mint például a magas zsírtartalmú diéta és a hideg akklimatizáció.

A peroxiszóma proliferátorral aktivált receptor (PPAR) három altípusát fedezték fel és írták le; ezek a peroxiszóma proliferátorral aktivált receptor alfa ($PPAR\alpha$), a peroxiszóma proliferátorral aktivált receptor gamma ($PPAR\gamma$) és a

peroxiszóma proliferátorral aktivált receptor delta (PPAR δ). A peroxiszóma proliferátorokkal aktivált nukleáris hormon receptor szupercsalád tagja, azaz a PPAR α azonosítása megkönnyítette annak a mechanizmusnak az analizálását, amellyel a peroxiszóma proliferátorok pleiotrópiás hatásukat kifejtik. A PPAR α -t számos közepes és hosszú láncú zsírsav aktiválja és szerepet játszik a zsírsavak β -oxidációjának stimulálásában is. A PPAR α részt vesz ezen kívül a fibrátokat és zsírsavak rágcsálókban és emberen kifejtett hatásában. A fibrinsavszármazékok, pl. klofibrát, fenofibrát, bezafibrát, ciprofibrát, beklofibrát és etofibrát, valamint gemfibrozil lényegesen csökkentik a plazma triglicerid szintjét, és egyidejűleg mérsékelten csökkentik az LDL koleszterint, és különösen hipertrigliceridémia kezelésére használatosak.

A PPAR γ receptor altípusok az adipocita differenciálódási programot aktiválják és nem vesznek részt a májban a peroxiszóma burjánzás stimulálásában. A PPAR γ két izoformája létezik: a PPAR γ 1 és PPAR γ 2, amelyek csak annyiban különböznek egymástól, hogy a PPAR γ 2 további 28 aminosavat tartalmaz az amino-terminuszon. Az izotípusok DNS szekvenciáit Elbrecht és tsai írják le: BBRC 224; 431-437 (1996). Egereken a PPAR γ 2 speciálisan a zsírsejtekben expresszálódik. Tontonoz és tsai, Cell 79: 1147-1156 (1994) bizonyítékot szolgáltatnak annak kimutatására, hogy a PPAR γ 2 egyik fiziológiai szerepe az adipocita differenciálódás előidézése. A nukleáris hormon receptor szupercsalád más tagjaihoz hasonlóan a PPAR γ 2 szabályozza más proteinekkel való kölcsönhatás révén a gének expresszálódását és a hormon reakció elemekhez való kötődé-

sét például az érzékeny gének 5' oldali régióiban. A PPAR γ 2 érzékeny génjére példa a szövet-specifikus adipocita P2 gén. Bár a peroxiszóma proliferátorokat, ideértve a fibrátokat és zsírsavakat, aktiválják a PPAR transzkripcionális hatását, csak a prosztaglandin J2-származékokat azonosították a PPAR γ altípus természetes ligandumaiként, amelyek szintén nagy affinitással kötik meg a tiazolidin-dion antidiabéteszes szereket.

A PPAR δ (hPPAR δ) humán nukleáris receptor gént egy humán oszteoszarkóma sejt cDNS könyvtárból klónozták és leírása teljességével megtalálható A. Schmidt és tsai, Molecular Endocrinology, 6:1634-1641 (1992) irodalomban. Meg kell jegyezni, hogy a PPAR δ -t az irodalomban PPAR β -ként és NUC1-ként is emlegetik, ezek a nevek ugyanarra a receptorral vonatkozik; Schmidt és tsai a receptort NUC1-nek nevezik.

A WO 96/01430 sz. nemzetközi közzétételi iratban egy humán PPAR altípust, a hNUC1B-t írták le. A hNUC1B aminosav szekvenciája a humán PPAR δ -tól (továbbiakban hNUC1) egy aminosavval, azaz a 292-es helyzetben levő alaninnal különbözik. Az itt leírt in vivo kísérletek alapján a szerzők a sugallják, hogy a hNUC1B protein elnyomja a hPPAR α -t és a tiroid hormon receptor protein hatást.

A WO 97/28149-ben leírták, hogy a PPAR δ agonisták HDL plazmaszint növelésére használhatók. A WO 97/27857, a 97/28115, a 97/28137 és 97/27847 sz. közzétételi iratokban olyan vegyületeket említene, amelyek diabetesz ellen, elhízás ellen, érlemeszesedés ellen és antihiperlipidémiás szerként lehet használni, és amelyek a PPAR-ek aktiválásán keresztül fejtik ki aktivitásukat.

Azt sugallták, hogy a glitazonok úgy fejtik ki hatásukat, hogy megkötik a receptorok peroxiszóma proliferátor által aktivált (PPAR) családját, szabályoznak bizonyos transzkripciós elemeket, amelyek a fent említett biológiai egységekkel kapcsolatosak. Lásd Hulin és tsai, *Current Pharm. Design* (1996) 2, 85-102. A glitazonokról kiderült, hogy kizárólag a PPAR γ altípushoz kötődnek.

Humán klinikai kísérletekig eljutott valamennyi glitazon, és az irodalomban említett majdnem valamennyi glitazon tartalmaz egy arilcsoportot, amely egy széngyűrűn keresztül kapcsolódik a tiazolidin-dion 5-ös helyzetéhez. Bár sok olyan vegyületet állítottak elő, amelyben a 4-(oxi)-fenil-csoport közvetlenül kapcsolódik a tiazolidin-dion 5-ös helyzetéhez, és megvizsgálták mint potenciális diabétesz elleni szereket, ezekről kiderült, hogy nem rendelkeznek hipoglikémiás hatással.

Így az 5-[4-[2-(2-benzoxazolil-metil-amno)-etoxi]-fenil]-2,4-tiazolidin-dion (1) nem mutatott antihyperglikémiás hatást ob/ob egereken és az ezt követő vizsgálatok azt mutatták, hogy ebből a vegyületből viszonylag nagy mennyiségre van szükség a PPAR γ aktiváláshoz (Cantello és tsai, *J. Med. Chem.*, 1994, 37:3977-3985 és Willson és tsai, *J. Med. Chem.*, 1996, 39:665-668).

A (2) képletű 5-[4-(fenil-etoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion diabéteszes egér modellen nem mutat antihyperglikémiás hatást, bár lehet, hogy aldehid reduktáz gátló hatással rendelkezik (Sohda és tsai, *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30:3580-3600, és Sohda és tsai, *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30:3601-3616). Más fenil-tiazolidin-dion aldóz reduktáz inhibitorok a következők: 5-

-[4-(4-klór-fenoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion, 5-[4-(4-klór-benzil-oxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion, 5-[4-(2-piridil-etoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion, 5-[4-(6-metil-2-piridil-etoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion és 5-[4-(2-tienil-etoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion (Sohda és tsai, Chem. Pharm. Bull., 1982, 30:3601-3616).

A WO 97/22600 sz. nemzetközi közzétételi iratban (3) képletű antihyperglikémiás 5-[3-(karboxamido)-fenil]-2,4-tiazolidin-dionokat említene.

A jelen találmány feltalálói azt találták, hogy bizonyos szubsztituált 5-aril-2,4-tiazolidin-dionok hatásos PPAR agonisták, különösen α , δ és/vagy γ altípusok, és különösen γ altípus, beleértve az α/γ altípusok kettős agonistáit. Ezért ezek a vegyületek használhatók diabétesz, hyperglikémia, hiperlipidémia (ideértve a hiperkoleszterinémiát és hipertrigliceridémiát is), érelmeszesedés, elhízás, érresztenózis és más PPAR α , δ és/vagy γ közvetített betegségek, rendellenességek és állapotok kezelésére, szabályzására vagy megelőzésére.

A jelen találmány (I) általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóira vonatkozik – ahol

Ar¹ jelentése

- (1) arilén- vagy
- (2) heteroarilén-csoport, ahol az arilén- és heteroarilén-csoport adott esetben 1-4 R^a csoporttal lehetnek szubsztituálva;

Ar² jelentése

- (1) orto-szubsztituált aril- vagy

- (2) orto-szubsztituált heteroarilcsoport, ahol az orto-szubsztituens lehet R; és az aril- és heteroarilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet egymástól független 1-4 R^a csoporttal;

X és Y jelentése egymástól függetlenül O, S, N-R^b vagy CH₂;

Z jelentése oxigén- vagy kénatom;

n értéke 0-3;

R jelentése

- (1) adott esetben 1-4 halogénatommal és/vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált 3-10 szénatomos alkilcsoport,
- (2) 3-10 szénatomos alkenilcsoport, vagy
- (3) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport;

R_a jelentése

- (1) 1-15 szénatomos alkanoilcsoport,
- (2) 1-15 szénatomos alkilcsoport,
- (3) 2-15 szénatomos alkenilcsoport,
- (4) 2-15 szénatomos alkinilcsoport,
- (5) halogénatom,
- (6) OR_b,
- (7) arilcsoport vagy
- (8) heteroarilcsoport,

ahol az alkil-, alkenil-, alkinil- és alkanoilcsoport adott esetben 1-5 R^c-vel lehet szubsztituálva, és az aril- és heteroarilcsoport adott esetben 1-5 R^d-vel lehet szubsztituálva;

R^b jelentése

- (1) hidrogénatom,

- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (3) 2-10 szénatomos alkenilcsoport,
- (4) 2-10 szénatomos alkinilcsoport,
- (5) arilcsoport,
- (6) heteroarilcsoport,
- (7) aril-(1-15 szénatomos alkil)-csoport,
- (8) heteroaril-(1-15 szénatomos alkil)-csoport,
- (9) 1-15 szénatomos alkanoilcsoport,
- (10) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,

ahol az alkil-, alkenil-, alkinilcsoport adott esetben egy-
négy egymástól független R^c -vel lehet szubsztituálva, és a
cikloalkil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben egy-
négy, egymástól független R^d -vel lehet szubsztituálva; vagy

R^c jelentése

- (1) halogénatom,
- (2) arilcsoport,
- (3) heteroarilcsoport,
- (4) cianocsoport,
- (5) nitrocsoport,
- (6) OR^f ,
- (7) $S(O)_mR^f$, ahol $m = 0, 1$ vagy 2 , feltéve, hogy R^f nem
hidrogénatom, ha $m = 1$ vagy 2 ,
- (8) NR^fR^f ,
- (9) NR^fCOR^f ,
- (10) $NR^fCO_2R^f$,
- (11) $NR^fCON(R^f)_2$,
- (12) $NR^fSO_2R^f$, feltéve, hogy R^f nem hidrogénatom,
- (13) COR^f ,

- (14) CO_2R^f ,
 - (15) $\text{CON}(\text{R}^f)_2$,
 - (16) $\text{SO}_2\text{N}(\text{R}^f)_2$,
 - (17) $\text{OCON}(\text{R}^f)_2$, vagy
 - (18) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
- ahol a cikloalkil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben 1-3 halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

R^d jelentése

- (1) R^c ,
 - (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
 - (3) 2-10 szénatomos alkenilcsoport,
 - (4) 2-10 szénatomos alkinilcsoport,
 - (5) aril-(1-10 szénatomos alkil)-csoport, vagy
 - (6) heteroaril-(1-10 szénatomos alkil)-csoport,
- ahol az alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroarilcsoport adott esetben egymástól független R^c csoporttal lehet szubsztituálva;

R^e jelentése

- (1) halogénatom,
- (2) aminocsoport,
- (3) karboxilcsoport,
- (4) 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- (5) 1-4 szénatomos alkoxicssoport,
- (6) hidroxilcsoport,
- (7) arilcsoport,
- (8) aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, vagy
- (9) aril-oxi-csoport;

R^f jelentése

- (1) hidrogénatom,
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (3) 2-10 szénatomos alkenilcsoport,
- (4) 2-10 szénatomos alkinilcsoport,
- (5) arilcsoport,
- (6) heteroarilcsoport,
- (7) aril-(1-15 szénatomos alkil)-csoport,
- (8) heteroaril-(1-15 szénatomos alkil)-csoport,
- (9) 1-15 szénatomos alkanoilcsoport,
- (10) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,

ahol az alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroaril-, alkanoil- és cikloalkilcsoport adott esetben egy-négy R^e -vel lehet szubsztituálva.

Az (I) általános képletű vegyületek egyik szűkebb csoportjában Z jelentése kénatom, egy másik csoportjában pedig Ar^1 jelentése adott esetben 1-4 R^a -val szubsztituált arilén-csoport. Ar^1 jelentése előnyösen adott esetben egy-két halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilén-csoport. Még előnyösebb, ha Ar^1 jelentése fenilén-csoport.

Az (I) általános képletű vegyületek egy másik szűkebb csoportjában X és Y egyaránt CH_2 , O vagy S lehet. X és Y előnyösen egyaránt oxigénatom.

Egy másik csoportban Ar^2 jelentése (a) képletű csoport, ahol R jelentése adott esetben 1-4 halogénatommal vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált 3-4 szénatomos alkilcsoport, és $R^{a'}$ jelentése R^a vagy 2 $R^{a'}$ csoport a szomszédos szénatomokon együtt 5- vagy 6-tagú, 0-2 heteroatomot,

mégpedig, nitrogén-, oxigén- és/vagy $S(O)_m$ csoportot tartalmazó aromás gyűrű, ahol m 0 vagy 2, és a gyűrű adott esetben egy-két R^a csoporttal lehet szubsztituálva. Egy előnyös változat szerint $R^{a'}$ jelentése OR^b , adott esetben 1-5 egymástól független R^d csoporttal szubsztituált arilcsoport vagy adott esetben 1-5 egymástól független R^c -vel szubsztituált 1-15 szénatomos alkilcsoport. Egy másik előnyös változat szerint 2 $R^{a'}$ a szomszédos szénatomokon együtt 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt képez, amely 1-2 heteroatomot, mégpedig nitrogén-, oxigénatomot és/vagy $S(O)_m$ csoportot tartalmaz, ahol m értéke 0-2, és a gyűrű adott esetben 1-2 R^a csoporttal lehet szubsztituálva. Egy előnyösebb változat szerint $R^{a'}$ jelentése O-fenil-csoport, ahol a fenilcsoport adott esetben 1-4 R^d -vel lehet szubsztituálva, vagy fenilcsoport, amely adott esetben 1-2 halogénatommal lehet szubsztituálva, vagy 1-5 szénatomos alkilcsoport, amely adott esetben 1-5 egymástól független halogénatommal, fenilcsoporttal vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal lehet szubsztituálva. Egy másik még előnyösebb változat szerint 2 $R^{a'}$ a szomszédos szénatomokon együtt 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt képez, amely izoxazol-, tiofén- (S-oxid vagy S-dioxid) vagy furáncsoport lehet, amelyek mindegyike adott esetben 1-2 R^a -val lehet szubsztituálva.

Egy másik változat szerint n értéke az (I) általános képletben 1 vagy 2.

Előnyösek az (Ia) általános képletű vegyületek, amelyek az (I) általános képletű vegyületek szűkebb csoportját képezik, ahol $R^{a'}$ jelentése R^a vagy 2 $R^{a'}$ a szomszédos szénatomokon együtt 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt képez, amely 0-2



heteroatomot, mégpedig nitrogén-, oxigénatomot és/vagy $S(O)_m$ csoportot tartalmaz, ahol m értéke 0-2, és a gyűrű adott esetben 1-2 R^a csoporttal lehet szubsztituálva; X , Y , Z , n , R és R^a jelentése a fenti.

Az (Ia) általános képletű vegyületek előnyös csoportja az (Ia)(i) általános képletű vegyületek, és az (Ia) általános képletű vegyületek másik előnyös csoportját képezik az (Ia)(ii) képletű vegyületek.

Egy még előnyösebb változat szerint az (Ia) képletben Z jelentése kénatom.

Egy másik előnyös változat szerint az (Ia) képletben Y kén- vagy oxigénatom és X oxigénatom.

Egy másik előnyös változat szerint az (Ia) képletben R jelentése 3-4 szénatomos alkilcsoport.

Egy még előnyösebb változat szerint az (Ia) képletben n értéke 1 vagy 2.

Az (Ia) képletű vegyületek egy még előnyösebb változata szerint $R^{a'}$ jelentése O-aril-csoport, amely adott esetben 1-3 egymástól függetlenül R^d csoporttal lehet szubsztituálva, adott esetben 1-3 R^d csoporttal szubsztituált arilcsoport vagy adott esetben 1-5 R^c csoporttal szubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy 2 $R^{a'}$ csoport a szomszédos szénatomokon együtt 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt képez, amely 0-2 heteroatomot, mégpedig nitrogén-, oxigénatomot és/vagy $S(O)_m$ csoportot tartalmaz, ahol m értéke 0-2, és a gyűrű adott esetben 1-2 R^a csoporttal lehet szubsztituálva.

Egy még előnyösebb változat szerint az (Ia) általános képletű vegyületeknél

Z jelentése kénatom,

X jelentése oxigénatom,

Y jelentése

(1) oxigénatom vagy

(2) kénatom;

R jelentése 3-4 szénatomos alkilcsoport;

R^a jelentése

(1) halogénatom vagy

(2) 1-5 szénatomos alkilcsoport;

R^{a'} jelentése

(1) adott esetben 1-3 egymástól független R^d-vel szubsztituált O-aril-csoport,

(2) adott esetben 1-3 R^d-vel szubsztituált arilcsoport,

(3) adott esetben 1-5 R^c csoporttal szubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport, vagy

2 R^{a'} csoport a szomszédos szénatomokon együtt 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt képez, amely 0-2 heteroatomot, mégpedig nitrogén-, oxigénatomot és/vagy S(O)_m csoportot tartalmaz, ahol m értéke 0-2, és a gyűrű adott esetben 1-2 R^a csoporttal lehet szubsztituálva.

A találmány szerinti előnyös vegyületek felsorolása az 1-3. táblázatban található.



1. táblázat – (IA) általános képletű vegyületek

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

* Y kapcsolódási pontja a fenilgyűrűhöz.

** c-Hex ciklohexilcsoport.

2. táblázat – (IB) általános képletű vegyületek

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

Z	R ^a	*	Y-L-X	R	**	R ^d
S	H	3	O(CH ₂) ₅	propil	4'	4-Cl
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	3-CH ₃ -4-Cl
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-c-pentil
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-CH(CH ₃) ₂
S	3-propil	4	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-OCH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propil	4'	4-OCH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propil	4'	4-F
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propil	4'	4-OCH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propil	4'	4-Cl
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-SO ₂ CH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propil	4'	4-SO ₂ CH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propil	5'	H
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propil	3'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propil	3'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	allil	4'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	3-F-propil	4'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-F
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-(4'-tolil-szulfonamid)
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	c-pr-CH ₂	4'†	H

* Y kapcsolódási pontja a fenilgyűrűhöz.

** a fenixicsoport kapcsolódási pontja a fenilgyűrűhöz.

† fenilcsoport.

3. táblázat – (IC) általános képletű vegyületek

*	n	R ^{a(1)}	R ^{a(2)}
4	3	4-F-Ph	H
3	3	2-naftil-oxi	H
3	3	2-dibenzo-furanil	H
3	3	fenoxi	propil
4	3	3-izoxazolil	H
3	4	3-izoxazolil	H
4	3	pirazinil-oxi	H

* O kapcsolódási pontja a fenilgyűrűhöz.

Az alkilcsoport, valamint egyéb „alk” előtagot tartalmazó csoportok, pl. az alkoxi-, alkanoilcsoport egyenes vagy elágazó láncú szénláncot jelenthet vagy ezek kombinációját. Az alkilcsoport lehet pl. a következő: metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, szek- vagy terc-butil-, pentil-, hexil-, heptil-, oktil-, nonil- stb. csoport.

Az „alkenil” jelentése legalább egy szén-szén kettős kötést tartalmazó szénlánc, amely egyenes vagy elágazó lehet vagy ezek kombinációja. Az alkenilcsoport a következő jelentésű lehet: vinil-, allil-, izopropenil-, pentenil-, hexenil-, heptenil-, 1-propenil-, 2-butenil-, 2-metil-2-butenil-csoport stb..

Az „alkinil” legalább egy szén-szén hármas kötést tartalmazó szénlánc, amely egyenes vagy elágazó lehet vagy ezek kombinációja. Az alkinilcsoport lehet pl. etinil-, propargil-, 3-metil-1-pentinil-, 2-heptinil- stb. csoport.

A „cikloalkil” jelentése mono- vagy biciklusos telített karbociklusos gyűrű, melyek mindegyike 3-10 szénatomos lehet. A kifejezés magában foglalja az arilcsoporttal kondenzált monociklusos gyűrűt is, amelyben a kapcsolódási a nem aromás részen található. A cikloalkilcsoport lehet pl. ciklopropil-, ciklopentil-, ciklohexil- vagy cikloheptilcsoport.

Az „aril” és „arilén” jelentése egy vagy két gyűrűs aromás gyűrű, amely csak szén gyűrűatomokat tartalmaz. A kifejezés magában foglalja a monociklusos cikloalkil- vagy monociklusos heterociklusos csoporttal kondenzált arilcsoportot is, ahol a csatlakozási pont vagy pontok az aromás részen vannak.

A „heterociklusos” kifejezés teljesen vagy részben telített gyűrűt jelent, amely legalább egy heteroatomot, mégpedig nitrogén-, kén- vagy oxigénatomot tartalmaz, és a gyűrűk mindegyike 3-10 atomos. Az arilcsoport lehet például fenil-, naftil-, indanil-, indenil-, tetrahidronaftil-, 2,3-dihidro-benzofuranil-, benzopiranil-, 1,4-benzodioxanil-csoport.

A „heteroaril” és „heteroarilén” kifejezés mono-, bi- vagy triciklusos aromás gyűrűt jelöl, amely legalább egy heteroatomot tartalmaz, amely nitrogén-, oxigén- és/vagy kénatom lehet, ideértve az SO és SO₂ csoportot, ahol az egyes gyűrűt 5-6 atomot tartalmaznak. A heteroarilcsoport lehet például pirrolil-, izoxazolil-, izotiazolil-, pirazolil-, piridil-, oxazolil-, oxadiazolil-, tiadiazolil-, tiazolil-, imidazolil-, triazolil-, tetrazolil-, furanil-, triazinil-, tienil-, pirimidil-, piridazinil-, pirazinil-, benzizoxazolil-, benzoxazolil-, benzotiazolil-, benzimidazolil-, benzofuranil-, benzotiofenilgyűrű, ideértve az

S-oxidot és a –dioxidot, továbbá furo(2,3-b)piridil-, kinolil-, indolil-, izokinolil-, dibenzofuráncsoport.

A „halogén” lehet fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom.

Az „orto-szubsztituált” jelentése, hogy a szubsztituens egy gyűrűatomhoz kapcsolódik, amely szomszédos a molekula gerincéhez kapcsolódó ponttal.

A „készítmény” a gyógyszerkészítményhez hasonlóan a hatóanyagot és az inert komponenseket, azaz a hordozót tartalmazó termék, és bármilyen olyan termék, amely közvetlenül vagy közvetve vagy kombinációból, komplex-képződésből vagy két vagy több komponens egyesítéséből vagy egy vagy több komponens disszociációjából vagy más reakció típusból vagy egy vagy több komponens egymásra hatásából keletkezik. Ennek megfelelően a találmány szerinti gyógyszerkészítmény magában foglal bármilyen olyan készítményt, amelyet a találmány szerinti vegyület és gyógyászatilag elfogadható hordozók összekeveréséből kapunk.

Optikai izomerek – diasztereomerek – geometriai izomerek – tautomerek

A (I) általános képletű vegyületek egy vagy több aszimmetrikus központot tartalmazhatnak és így racemát és racém elegyek, egyes enantiomerek, diasztereomer elegyek és egyes diasztereomerek formájában fordulhatnak elő. A jelen találmány az (I) általános képletű vegyületek valamennyi ilyen izomerjét magában foglalja.

Az itt leírt vegyületek közül néhány olefines kettős kötést tartalmaz és ellenkező megjelölés hiányában ide tartoznak mind az E, mind a Z geometriai izomerek is.

Az itt leírt vegyületek közül néhány különböző hidrogén-kapcsolási pont formájában fordulhat elő, ezek a tautomerek. Például megemlíthető a keton és enol formája, ezek a keto-enol tautomerek. Az egyes tautomerek, valamint ezek elegyei is az (I) általános képletű vegyületekhez tartoznak.

Az (I) általános képletű vegyületeket enantiomerek diasztereoizomer párjaivá választhatjuk külön, például megfelelő oldószerből, pl. metanolból vagy etil-acetátból vagy ezekből végzett frakcionált kristályosítással. Az így kapott enantiomer párt ismert módon sztereoisomerekké választhatjuk külön, pl. optikailag aktív sav mint rezolváló szer alkalmazásával.

Bármilyen (I) vagy (Ia) képletű vegyület enantiomerjét is kaphatjuk sztereospecifikus szintézis révén, ha kiindulási anyagként vagy ismert konfigurációjú reagensként optikailag aktív anyagot használunk.

Sók

A gyógyászatilag elfogadható só kifejezés gyógyászatilag elfogadható, nem-toxikus bázisból vagy savból, pl. szervetlen vagy szerves bázisból vagy szervetlen vagy szerves savból előállítható sókra vonatkozik. A szervetlen bázisból származó sók az alumínium-, ammónium-, kalcium-, réz-, vas(II)- vagy vas(III)-, lítium-, magnézium-, mangánsók, mangán(I)-, kálium-, nátrium-, cink- stb. sók. Különösen előnyösek az ammónium-, kalcium-, magnézium-, kálium- és nátriumsók. A gyógyászatilag elfogadható szerves, nem-toxikus bázisokból származó sók a primer, szekunder és terciér aminok sói, a szubsztituált aminok, pl. természetes előfordulású szubsztituált aminok, ciklusos aminok

sói, a bázikus ioncserélő gyanták, pl. arginin, betain, kaffein, kolin, N,N'-dibenzil-etilén-diamin, dietil-amin, 2-dietil-amino-etanol, 2-dimetil-amino-etanol, etanol-amin, etilén-diamin, N-etil-morfolin, N-etil-piperidin, glükamin, glükóz-amin, hisztidin, hidrabamin, izopropil-amin, lizin, metil-glükamin, morfolin, piperazin, piperidin, poliamin gyanta, prokain, purin, teobromin, trietil-amin, trimetil-amin, tripropil-amin, trometamin stb. sói.

Ha a találmány szerinti vegyület bázikus, akkor a sókat gyógyászatiilag elfogadható, nem-toxikus savakból, ideértve a szervetlen és szerves savakat, állítjuk elő. Ilyen sav lehet pl. az ecetsav, benzol-szulfonsav, benzoesav, kámfor-szulfonsav, citromsav, etán-szulfonsav, fumársav, glükonsav, glutaminsav, hidrogén-bromid, sósav, izetionsav, tejsav, maleinsav, almasav, mandulasav, metán-szulfonsav, nyálsav, salétromsav, pamoesav, pantoténsav, foszforsav, borostyánkősav, kénsav, borkősav, para-toluol-szulfonsav stb.. Különösen előnyös a citromsav, hidrogén-bromid, sósav, maleinsav, foszforsav, kénsav és borkősav.

Az (I) általános képletű vegyületek említésénél ideértjük a gyógyászatiilag elfogadható sókat is.

Az (I) általános képletű vegyületek különböző peroxiszóma proliferátor aktivátor receptor altípusok, különösen PPAR α , PPAR γ és/vagy PPAR δ hatásos agonistái. A találmány szerinti vegyületek egy receptor altípus, pl. PPAR γ agonisták szelektív agonistái lehetnek, vagy több mint egy receptor altípus, pl. kettős PPAR α/γ agonisták lehetnek. A találmány szerinti vegyületekkel eredményesen kezelhetők, szabályozhatók vagy megelőzhetők az egyes PPAR altípusok (α , δ vagy γ) vagy

PPAR altípus kombinációk (pl. α/γ) aktiválásával közvetített betegségek, rendellenességek vagy állapotok. Ezek a betegségek, rendellenességek vagy állapotok emlősökön oly módon kezelhetők, szabályozhatók vagy előzhetők meg, hogy az (I) általános képletű vegyület hatékony mennyiségét adagoljuk az ilyen emlősnek. Az (I) általános képletű vegyületekkel kezelhető, szabályozható vagy megelőzhető betegségek, rendellenességek vagy állapotok többek között a következők lehetnek: (1) diabetes mellitus, (2) hiperglikémia, (3) elhízás, (4) hiperlipidémia, (5) hipertrigliceridémia, (6) hiperkoleszterinémia (ideértve a HDL szint emelését), (7) érlemezésedés, (8) vaszkuláris resztenózis, (9) bélirritáció szindróma, (10) hasnyálmirigy gyulladás, (11) hasi elhízás, (12) zsírsejt tumor, (13) zsírsejt karcinóma, pl. liposzarkóma, és (14) más rendellenességek, ahol az inzulin rezisztencia egy komponens, ideértve az X szindrómát és a petefészek hiperandrogenizmust (policisztás petefészek szindróma).

A találmány szerint az ilyen kezelést igénylő emlősnek a hiperkoleszterinémia kezelésére, szabályzására vagy megelőzésére gyógyászatilag hatékony mennyiségű PPAR α és PPAR γ agonista hatékony mennyiségét adagoljuk (PPAR α/γ kettős agonista). A kettős agonistát előnyösen koleszterin bioszintézis gátlóval, különösen HMG-CoA reduktáz inhibitorral, pl. lovasztatinnal, szimvasztatinnal, pravasztatinnal, fluvasztatinnal, atorvasztatinnal és rivasztatinnal együtt adagoljuk.

Az emlősnek, különösen az embernek bármilyen adagolási módon beadhatjuk a találmány szerinti vegyület hatékony dózi-

sát. Így például alkalmazható az orális, rektális, topikális, parenterális, okuláris, pulmonáris, nazális adagolási mód. A dózisformák közül említhető a tablettá, diszperzió, plasztilla, szuszpenzió, oldat, kapszula, krém, kenőcs, aeroszol stb.. Az (I) általános képletű vegyületeket előnyösen orálisan adagoljuk.

A hatóanyag hatékony dózisa változhat a használt vegyülettől, az adagolás módjától, a kezelendő állapottól és a kezelendő állapot súlyosságától függően. A dózist könnyen meg tudja állapítani a szakember.

Diabetes mellitus és/vagy hiperglikémia vagy hipertrigliceridémia vagy más betegségek megelőzésére vagy kezelésére az (I) általános képletű vegyületekkel kielégítő eredményeket érhetünk el, ha az adagolás dózisa naponta kb. 0,1 mg – 100 mg / állati testsúly kg, előnyösen egyszeri napi dózisban vagy napi 2-6 osztott dózisban vagy egy nyújtott hatású formában. A legtöbb nagy emlősnél az napi összdózis kb. 1,0 – 1000 mg-ig, előnyösen kb. 1-50 mg-ig terjed. Egy 70 kg-os átlagos felnőtt esetében a napi összdózis általában kb. 7-350 mg-ig változik. Ezt a dózistartományt az optimális gyógyászati reakció kiváltásához módosíthatjuk.

Gyógyszerkészítmény

A találmány kiterjed továbbá az (I) általános képletű vegyületeket és gyógyászatilag elfogadható hordozókat tartalmazó gyógyászati készítményekre. A találmány szerinti gyógyszerkészítmény egy (I) általános képletű vegyületet vagy gyógyászatilag elfogadható sóját és gyógyászatilag elfogadható hordozót és adott esetben más gyógyászati komponenst tartalmazhat. A gyógyászatilag elfogadható só gyógyászatilag elfogadható nem

toxikus bázisokból vagy savakból, pl. szervetlen bázisokból vagy savakból és szerves bázisokból vagy savakból készített sókra vonatkozik.

A készítmény alkalmas lehet orális, rektális, topikális, parenterális, pl. szubkután, intramuszkuláris vagy intravénás, továbbá szemészeti, pulmonáris (nazális vagy bukkális inhalálás) vagy nazális adagolásra, bár a legelőnyösebb adagolási mód mindig a kezelendő állapot természetétől és súlyosságától és a hatóanyag természetétől függ. Előállíthatók egységdózis formában és a szakember számára bármely ismert módszert alkalmazásával.

A gyakorlatban az (I) általános képletű vegyületeket mint hatóanyagokat alaposan elkeverhetjük gyógyászatilag elfogadható hordozókkal, a szokásos gyógyszer technológiának megfelelően. A hordozó különböző formát ölthet az adagoláshoz kívánt formának megfelelően, pl. orális vagy parenterális, ideértve az intravénás adagolást is. Az orális dózisforma készítmény előállításához bármilyen gyógyászati közeget használhatunk, pl. vizet, glikolt, olajat, alkoholt, ízesítő szert, konzerváló szert, színezéket stb. orális folyékony készítmények, pl. szuszpenzió, elixír és oldat esetén; vagy hordozókat, pl. keményítőt, cukrot, mikrokristályos cellulózt, hígítószer, granuláló szert, kenőanyagot, kötőanyagot szétesést elősegítő szert stb. használhatunk orális szilárd készítmények esetében, pl. por, kemény és lágy zselatinkapszula, tabletták; a szilárd orális készítmények előnyösebbek mint a folyékony készítmények.

Könnyű adagolásuk miatt a tabletták és kapszulák a legelőnyösebb orális dózisegység forma, ahol a szilárd gyógyászati

hordozókat is nyilvánvalóan használjuk. Kívánt esetben a tabletták standard vizes vagy vízmentes módszerrel bevonattal láthatjuk el. Az ilyen készítménynek legalább 0,1 % hatóanyagot kell tartalmaznia. A hatóanyag százaléka a készítményben változhat, és kg. 2-60 tömeg% között változik az egységre vonatkoztatva. A hatóanyag mennyiségét az ilyen gyógyászatilag hasznos készítményben úgy választjuk meg, hogy hatékony dózist kapjunk. A hatóanyagokat adagolhatjuk orron keresztül is, pl. folyékony cseppek vagy permet formájában.

A tablettá, pirula, kapszula stb. tartalmazhat még kötőanyagot, pl. tragantmézgát, gumiarábikumot, kukoricakeményítőt vagy zselatint is; segédanyagot, pl. dikalcium-foszfátot; szétesést elősegítő szert, pl. kukoricakeményítőt, burgonyakeményítőt, alginasavat; csúszást elősegítő anyagot, pl. magnézium-sztearátot; és édesítő szert, pl. szacharózt, laktózt vagy szacharint. Ha a dózisegység forma egy kapszula, a fenti típusú anyagokon kívül folyékony hordozót, pl. zsírolajat is tartalmazhat.

Bevonatként vagy a dózisegység fizikai formájának módosítására különböző más anyagokat is használhatunk. Így például a tablettá bevonható shellakkal, cukorral vagy mindkettővel. Egy szirup vagy elixír tartalmazhat a hatóanyagon kívül szacharózt édesítő szerként, metil- és propil-parabént konzerváló szerként, festéket és ízesítő szert, pl. cseresznye vagy narancs ízt.

Az (I) általános képletű vegyületeket parenterálisan is adagolhatjuk. Ezen hatóanyagok oldatait vagy szuszpenzióit egy felületaktív anyaggal, pl. hidroxipropil-cellulózzal jól elkevert

vízben állíthatjuk elő. A diszperziót is glicerinben, folyékony polietilén-glikolban és ezen olajok elegyében állíthatjuk elő. A szokásos tárolási és felhasználási körülmények között ezek a készítmények konzerváló szert tartalmaznak a mikroorganizmusok növekedésének meggátlására.

Az injekciós célra alkalmas gyógyszerkészítményekhez tartoznak a steril vizes oldatok vagy diszperziók és a steril injektálható oldatok vagy diszperziók külső előállításához szükséges steril porok. Valamennyi esetben a formának sterilnek kell lennie és olyan mértékben fluidnak, hogy könnyen fecskendezhetővé váljon. A gyártási és tárolási körülmények között stabilnak kell lennie és meg kell védeni konzerváló szerrel a mikroorganizmusok, pl. baktériumok és gombák szennyező hatása ellen. A hordozó lehet oldószer vagy diszperziós közeg, amely pl. vizet, etanolt, poliólt (pl. glicerint, propilén-glikolt és folyékony polietilén-glikolt) vagy ezek elegyét és növényi olajokat tartalmaz.

Az (I) általános képletű vegyületeket más gyógyszerekkel is kombinálhatjuk, amelyek olyan betegség vagy állapotok kezelésére, megelőzésére, elnyomására vagy enyhítésére alkalmasak, mint az (I) általános képletű vegyületek. Az ilyen gyógyszereket a szokásos módon és mennyiségben egyidejűleg vagy az (I) általános képletű vegyületet követően vagy megelőzően adagolhatjuk. Ha az (I) általános képletű vegyületet egy vagy több más gyógyszerrel együtt használjuk, akkor a gyógyszerkészítményt egységdózis formában használhatjuk, amely a többi gyógyszert és az (I) általános képletű vegyületet tartalmazza. Ha egy vagy több más hatóanyaggal kombinálva használjuk a találmány sze-

rinti vegyületet, akkor a találmány szerinti vegyületet és a többi komponenst kisebb dózisban alkalmazhatjuk, mint ha a komponenseket önmagukban használjuk. Ennek megfelelően a találmány kiterjed olyan gyógyszerkészítményekre is, amelyek egy vagy több egyéb hatóanyagot tartalmaznak az (I) általános képletű vegyületen kívül.

Az (I) általános képletű vegyülettel kombinálható más hatóanyagokat vagy külön adagoljuk vagy ugyanabban a gyógyszerkészítményben, és ezek az egyéb hatóanyagok többek között a következők lehetnek:

(a) inzulin érzékenyítő anyag, pl. (i) PPAR γ agonisták, pl. glitazonok (pl. troglitazon, pioglitazon, englitazon, MCC-555, BRL49653 stb.) és a WO 97/27857, 97/28115, 97/28137 és 97/27847 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírt vegyületek; (ii) biguanidok, pl. metformin és fenformin;

(b) inzulin vagy inzulin utánczó anyagok;

(c) szulfonil-karbamidok, pl. tolbutamid vagy glipizid, vagy hasonló anyagok;

(d) α -glükoszidáz inhibitorok, pl. akarbóz;

(e) koleszterin csökkentő szerek, pl. (i) HMG-CoA reduktáz inhibitorok (lovasztatin, szimvasztatin és pravasztatin, fluvasztatin, atorvasztatin, rivasztatin és más sztatínok), (ii) szekvesztráló szerek, pl. kolesztiramin, kolesztipol és a térhálós dextrán dialkil-amino-alkil-származékai, (iii) nikotinil-alkohol, nikotinsav vagy ennek sója, (iv) PPAR α agonisták, pl. fenofibrinsav-származékok (gemfibrozil, klofibrát, fenofibrát és benzafibrát), (v) koleszterin felszívódást gátlók, pl. béta-

szitoszterol és (acil Coa:koleszterin acil-transzferáz) inhibitorok, pl. melinamid és (vi) probukol;

(f) PPAR δ agonisták, pl. a WO 97/28149 sz. közzétételi iratban leírtak;

(g) elhízásgátló szerek, pl. fenfluramin, dexfenfluramin, fentiramin, szulbitramin, orlisztát, neuropeptid Y5 inhibitorok és β 3 adrenerg receptor agonista;

(h) csípőbél epesav transzporter inhibitor.

BIOLÓGIAI KÍSÉRLETEK

A. Fehér zsírszövet *in vitro* kísérlet

Kísérlettel mérjük a jelen vegyületek hatékonyságát, amellyel fokozzák a fehér zsírszövetben (WAT) 5 óra alatt egy *in vitro* rendszerben az inzulinnal aktivált ^{14}C -glükóz beépülését a glikogénbe. Az összes eljárást egy 199-es közegben végezzük, amely 1% marhaszérum albumin, 5 mmól HEPES-t és 100 egység/ml penicillin antibiotikumot, 100 $\mu\text{g/ml}$ sztreptomycin-szulfátot és 0,25 $\mu\text{g/ml}$ amfotericin B-t tartalmaz, ezt tenyészközegnek nevezzük a továbbiakban. Epididimil zsírbe-téteket ollóval kis részekre aprítunk, kb. 1 mm átmérőjű részek-re. 100 mg aprított WAT fragmenst összesen 0,9 ml tenyészet-ben inkubálunk, amely 1 mU/ml inzulint és tesztvegyületet tar-talmaz egy szövettenyészet inkubátorban 37 °C-on 5 % széndi-oxiddal, és 3 órát orbitálisan rázzuk. Hozzáadunk ^{14}C -jelzett glükózt és még két órát inkubáljuk. A kémcsöveket alacsony se-bességgel centrifugáljuk, az alulúszót eltávolítjuk és 1 moláros nátrium-hidroxidot adunk hozzá. A lúggal kezelt WAT-t 10 per-cig 60 °C-on inkubálva a szövet oldódik. A kapott szövet hidrolizátumot Whatman szűrőpapír csíkokra visszük fel, melye-



ket ezután 66 %-os etanolban, majd 100 %-os acetonban öblítünk, ezzel a nem beépült ^{14}C -glükózt eltávolítjuk a megkötött ^{14}C -glikogénről. Ezután a szárított papírt amilo-glükozidáz oldatban inkubáljuk, hogy így a glikogént a glükózba hasítsuk. Szcintillációs folyadékot adunk hozzá és a mintákat ^{14}C aktivításra megszámláljuk. Az inzulinnal egyedül végzett inkubáció felett lényeges ^{14}C aktivitást eredményező tesztvegyületeket tekintjük aktív inzulin fokozó szernek. A hatóanyagokat titrálva meghatározzuk azt a vegyület koncentrációt, amely 50 %-os maximális mértékben fokozza az inzulin aktiválást, és meghatározzuk az EC_{50} értékeket.

B. Gal-4 hPPAR transzaktiválási kísérlet

(a) Plazmidok

A kiméra expressziós konstrukciókat: pcDNS3-hPPAR γ /GAL4, pcDNS3-hPPAR δ /GAL4, pcDNS3-hPPAR α /GAL4 úgy állítjuk elő, hogy a GAL4 élesztő transzkripciós faktor DBD-t a hPPAR γ , hPPAR δ , hPPAR α (LBD-k) ligand kötő doménjei mellé inzertáljuk. A pUAS(5X)-tk-luc riporter konstrukciót úgy kapjuk, hogy a herpesz vírus minimális timidin kináz promotertől és a luciferáz riporter géntől az 5' irányába 5 kópia GAL4 válaszelemet inzertálunk. a pCMV-lacZ a citomegalovírus promoter szabályzó hatása alatt galaktozidáz Z gént tartalmaz.

(b) Sejtenyészet és transzaktiválási kísérlet

COS-1 sejteket beoltunk 12x103 sejt/üreg arányban 96-üregű sejtenyészet lemezeken magas glükóztartalmú Dulbecco-féle módosított Eagle közegben (DMEM), amely 10% csontszén sztrippelt borjú magzati szérumot (Gemini BioProducts, Calabasas, CA), nem esszenciális aminosavakat, 100 egység/ml

penicillin G-t és 100 mg/ml sztreptomycin-szulfátot tartalmaz 37 °C-on, 10 % széndioxidot tartalmazó nedvesített atmoszférában. 24 óra múlva lipofektaminnal (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD) a gyártó utasításai szerint transzfekciókat végeztünk. Röviden, az egyes üregekben a transzfekciós elegyek 0,48 µl lipofektamint, 0,00075 µg pcDNS-3-PPAR/GAL4 expressziós vektort, 0,045 µg pUAS(5X)-tk-luc riporter vektort és 0,0002 µg pCMV-lacZ-t, mint a transzaktiválás hatékonyságának belső kontrollját tartalmaznak. A sejteket a transzfekciós elegyben 5 órát inkubáljuk 37 °C-on, 10 % széndioxidot tartalmazó atmoszférában. Ezután kb. 48 órát inkubáljuk a sejteket friss, nagy glükóztartalmú DMEM-ben, amely 5% csontszén sztrippelt borjú magzati szérumot, nem esszenciális aminosavakat, 100 egység/ml penicillin G-t és 100 mg/ml sztreptomycin-szulfátot ± növekvő koncentrációjú tesztvegyületet tartalmaz. Minthogy a vegyületeket DMSO-ban feloldottuk, a kontrollsejteket ekvivalens koncentrációjú DMSO-val inkubáljuk; a végső DMSO koncentrációk értéke $\leq 0,1\%$, és ez a koncentráció nem befolyásolja a transzaktiválási hatást. A Reporter Lysis puffer alkalmazásával sejt lizátokat állítunk elő (Promega, Madison, WI) a gyártó instrukciói szerint. A sejtext-raktumokban a luciferáz hatást luciferáz kísérlettel határozzuk meg (Promega, Madison, WI) egy ML3000 luminométerben (Dynatech Laboratories, Chantilly, VA). A β -galaktozidáz hatást β -D-galaktopiranoziddal határozzuk meg (Calbiochem, San Diego, CA).

C. In vivo kísérletek

Hímnemű, 10-11 hetes C57B1/KFJ, Jackons Labs, Bar Harbor, ME db/db egereket 5-ös csoportokban ketrecbe helyezünk és tetszés szerint örölt Purin rágcsáló táplálékot és vizet adunk nekik. Az állatokat, a táplálékukat minden két napban megmérjük és szondán keresztül 0,5 % karboxi-metil-cellulóz $\pm$ tesztvegyület megadott dózisait adagoljuk az állatoknak. A gyógyszer szuszpenziókat naponta készítjük el. A plazma vércukor és triglicerid koncentrációját a farok véreztetéssel kapott vérből a vizsgálat időtartama alatt 3-5 napos intervallumokban határozzuk meg. A glükóz és triglicerid meghatározást Boehringer Mannheim Hitachi 911 automatikus analizátorral végezzük (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN), normális fiziológiás sóoldattal 1:6 térfogatarányban hígított, heparinnal kezelt plazmát alkalmazunk. Kontroll állatként korban megfelelő heterozigóta egereket használtunk, amelyeket hasonló módon tartottunk.

Az (I) általános képletű vegyületeket a reakcióvázlatok szerinti módszerekkel állíthatjuk elő. A különböző szubsztituensek a reakcióvázlatokban az (I) általános képletnél megadott jelentésűek: 1. reakcióvázlat

Egy A1 aril-acetát-észter intermediert alfa-brómozunk halogénező szer, pl. N-bróm-szukcinimid segítségével bázis jelenlétében, és így egy halogén intermediert kapunk, amelyet tiokarbamiddal ($Z=S$) gyűrűbe zárhatunk vizes erős sav vagy nátrium-acetát jelenlétében alkoholos oldószerben, pl. 2-metoxietanolban magas hőmérsékleten, és így az (I) általános képletű cím szerinti aril-tiazolidinonokat kapjuk, ahol $Z=S$.

A 2. reakcióvázlat az A1 intermediér szintézisét mutatja, ahol Ar^1 és Ar^2 egy ≥ 4 atomlánccal kapcsolódik egymáshoz. Az A1 intermediert konvergens szintézissel úgy állíthatjuk elő, hogy először a T láncot, amely két terminális kilépőcsoportot tartalmaz, Ar^1 -hez vagy Ar^2 -höz kapcsoljuk; T-ben L és L' jelentése egymástól függetlenül kilépőcsoport, pl. halogenid, előnyösen bromid vagy szulfonil-oxi-, pl. mezilát- vagy tozilátcsoport. Az összeláncolt C1 vagy C2 molekulát más B2 vagy B1 arilcsoporttal kezeljük szervetlen bázis, pl. Cs_2CO_3 dimetil-formamidos oldatának jelenlétében, és így kapjuk az összeláncolt A1 aril-acetát-észter intermediert. A kiindulási T, B1 és B2 anyagok vagy a kereskedelemben hozzáférhetők vagy ismert szerves szintetikus módszerrel előállíthatók. A B2 vegyületet a 97/27857, 97/28115 és 97/28137 sz. PCT szabadalmi bejelentésekben leírt módszerrel állíthatjuk elő.

A 3. reakcióvázlat szerint egy megfelelően szubsztituált B3 mandulasav-észtert egy L, C1 kilépőcsoportot tartalmazó Ar^2 származékkal reagáltatunk szervetlen bázis, pl. cézium-karbonát jelenlétében. A kapott A2 terméket bázis, pl. nátrium-metoxid jelenlétében karbamiddal ciklizálva kapjuk a kívánt, Z helyén oxigénatomot tartalmazó (I) általános képletű terméket. Egy másik változat szerint az A2 vegyület hidroxilcsoportját tionil-kloriddal a megfelelő kloriddá alakíthatjuk és a kapott vegyületet az 1. reakcióvázlatnál leírt módon gyűrűbe zárva kapjuk a Z helyén kénatomot tartalmazó (I) általános képletű vegyületet. A 3. reakcióvázlatban illusztrált kiindulási anyagok vagy hozzáférhetők a kereskedelemben vagy ismert szerves szintetikus módszerekkel állíthatók elő.

4. reakcióvázlat: L jelentése kilépőcsoport, (Tf)₂O = trifluor-metán-szulfonsav-anhidrid, (Ms)₂O = metán-szulfonsav-anhidrid

A 4. reakcióvázlat az A1 intermedier szintézisét mutatja be, amely Ar¹ és Ar² csoportot tartalmaz, amelyek egy ≥ 4 atom-lánccal kapcsolódnak egymáshoz, ahol X vagy Y közül az egyik oxigénatom. Egy alkint palládiummal katalizálva addíciónálunk vagy egy (E1) aril-bromidhoz vagy egy (E2) trifláthoz, és így D1, illetve D2 vegyületet kapunk. A D1 vagy D2 alkin atmoszférikus nyomáson történő hidrogénezésével teljesen telített C1 vagy C2 anyagot kapunk, amelyet vagy B1-hez vagy B2-höz kondenzálunk szervesetlen bázis, pl. cézium-karbonát jelenlétében dimetil-formamid oldatban, és így az A1 összeláncolt aril-acetát-észter intermediert kapjuk. A szintézis kiindulási anyagait a 4. reakcióvázlatban vagy a kereskedelemről szerezhetjük be vagy ismert szerves szintetikus módszerekkel állíthatjuk elő.

Az alábbi példák a találmány további részleteit illusztrálják korlátozó jelleg nélkül.

1. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(1) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-(3-bróm-propoxi)-fenil-acetát előállítása

20,0 g, 0,12 metil-4-hidroxi-fenil-acetát, 97,2 g, 0,48 mól 1,3-dibróm-propán és 43,1 g, 0,13 mól cézium-karbonát 250 ml vízmentes DMF-fel készített oldatát egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal és 0,2 normál sósavval kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, majd

nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük és bepárolva olajat kapunk, melyet szilikagélen kromatografálunk, metilén-klorid és hexán 2:1 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,17 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 6,84 (d, 2H, $J = 8,7$ Hz), 4,07 (t, 2H, $J = 5,8$ Hz), 3,66 (s, 3H), 3,58 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 3,55 (s, 2H), 2,31 (kvintett, 2H, $J = 6,3$ Hz).

B lépés: Metil-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítása

11,0 g, 38,58 mmól A lépés szerinti termék, 8,0 g, 35,07 mmól 4-fenoxi-2-propil-fenil (WO 97/28115 sz. nemzetközi közvéteteli irat) és 12,0 g, 36,82 mmól cézium-karbonát 80 ml DMF-fel készített oldatát egész éjjel keverjük 40 °C-on. Az elegyet etil-acetáttal és 0,2N sósavval kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük, lepárolva olajat kapunk, melyet szilikagélen kromatografálunk, 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva kapjuk a cím szerinti vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,30-7,18 (m, 4H), 7,02-6,70 (m, 8H), 4,17 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 4,11 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,53 (t, 2H, 7,4 Hz), 2,26 (kvintett, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,55 (hex, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, $J = 7,3\text{H}$).

C lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

27,36 ml, 27,36 mmól lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid 80 ml vízmentes THF-fel készített oldatát 5,94 ml, 46,76 mmól trimetil-szilil-kloriddal kezeljük -78 °C-on. Az elegyhez hozzácsepegtetjük 10,80 g, 24,87 mmól B lépés szerinti termék 15 ml THF-

fel készített oldatát és a reakcióelegyet $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on 2 órát keverjük. Hozzáadunk 4,65 g, 26,12 mmól N-bróm-szukcinimidet és az elegyet egész éjjel szobahőmérsékletre melegítjük. A THF-t lepároljuk, a maradékot etil-acetáttal és vízzel kirázzuk, a szerves fázist vízzel egyszer mossuk, majd nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük, bepároljuk és olaj formájában metil- α -bróm-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetátot kapunk.

A maradék olajat feloldjuk 100 ml metoxi-etanolban és hozzáadunk 2,84 g, 37,31 mmól tiokarbamidot és 2,14 g, 26,12 mmól nátrium-acetátot. Az elegyet 5 órát melegítjük $115\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on majd hozzáadunk 19,43 ml 6N sósavat és az elegyet 5 órát melegítjük $115\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. Az elegyet etil-acetáttal és vízzel kirázzuk, majd a szerves fázist vízzel kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 1 % metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (széles s, 1H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,02-6,79 (m, 8H), 5,32 (s, 3H), 4,17 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 4,11 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,53 (t, 2H, 7,4 Hz), 2,26 (kvintett, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,55 (hex, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H), $J = 7,3$ Hz).

2. példa

5-[4-(3-(7-Propil-3-fenil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(2) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-(3-(7-propil-3-fenil-6-benz[4,5]-izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetát

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként a WO 87/28137 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírt 7-propil-3-fenil-6-hidroxi-benz[4,5]-izoxazolt használjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,92 (dd, 2H, J = 7,9, 2,6 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,52 (m, 3H), 7,18 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 7,01 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,86 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 4,26 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,90 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,31 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (hex, 2H, J = 5,7 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B. lépés: 5-[4-(3-(7-Propil-3-fenil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti terméket az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként metil-4-(3-(7-propil-3-fenil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetátot használunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,23 (széles s, 1H), 7,92 (dd, 2H, J = 7,9, 2,6 Hz), 7,64 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,52 (m, 3H), 7,31 (d, 2H, J = 8,6 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,92 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 4,26 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,20 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,90 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,31 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (hex, 2H, J = 5,7 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

CI-MS: m/e = 503 (M+1).

3. példa

5-[4-(3-(7-Propil-3-neopentil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(3) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-(3-(7-propil-3-neopentil-6-benz[4,5]-izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerint állítjuk elő és kiindulási anyagként a WO 97/28137 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírt 7-propil-3-neopentil-6-hidroxi-benz[4,5]-izoxazolt használjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 7,17 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 6,90 (d, 1H, J = 8,7 Hz), 6,86 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 4,23 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,85 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,78 (s, 2H), 2,28 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: 5-[4-(3-(7-Propil-3-neopentil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként metil-4-(3-(7-propil-3-neopentil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetátot használunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (széles s, 1H), 7,34-7,30 (m, 3H), 6,88-6,93 (m, 3H), 5,32 (s, 1H), 4,24-4,17 (m, 4H), 2,82 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,78 (s, 2H), 2,28 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 1,02 (s, 9H), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

4. példa

5-[4-(3-(7-Propil-3-trifluor-metil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(4) képletű vegyület

A lépés: *Metil-4-(3-(7-propil-3-trifluor-metil-6-benz[4,5]-izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítása*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként a WO 97/28137 sz. nemzetközi közzétételi irat szerinti 7-propil-3-trifluor-metil-6-hidroxi-benz[4,5]izoxazolt használjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,53 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 7,18 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,05 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,86 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 4,27 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,65 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,30 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: *5-[4-(3-(7-Propil-3-trifluor-metil-6-benz[4,5]-izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként metil-4-(3-(7-propil-3-trifluor-metil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetátot használunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (széles s, 1H), 7,53 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,32 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 7,06 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 6,92 (dd, 2H, J = 8,7, 2,1 Hz), 5,32 (s, 1H), 4,27 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,85 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,28 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

CI-MS: m/e = 512,3 (M+NH₄)

5. példa

5-[4-(3-(7-Propil-3-fenetil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(5) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-(3-(7-propil-3-fenetil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerinti módszerrel állítjuk elő és kiindulási anyagként a WO 97/28137 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírt 7-propil-3-fenetil-6-hidroxi-benz[4,5]izoxazolt használjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,16 (m, 8H), 6,88-6,84 (m, 3H), 4,21 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 3,22-3,12 (m, 4H), 2,85 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: 5-[4-(3-(7-propil-3-fenetil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő és kiindulási anyagként 4-(3-(7-propil-3-trifluor-metil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetátot használunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (széles s, 1H), 7,32-7,19 (m, 8H), 6,93-6,86 (m, 3H), 4,23-4,17 (m, 4H), 3,22-3,10 (m, 4H), 2,85 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

CI-MS: m/e = 531,5 (M+1).

6. példa

5-[4-(3-(7-Propil-3-fenil-butil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(6) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-(3-(7-propil-3-fenil-butil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerint állítjuk elő 7-propil-3-fenil-butil-6-hidroxi-benz[4,5]izoxazol kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,26-7,13 (m, 8H), 6,88-6,84 (m, 2H), 4,21 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,91 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,66 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,66 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: 5-[4-(3-(7-Propil-3-fenil-butil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként metil-4-(3-(7-propil-3-fenil-butil)-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetátot használunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,10 (széles s, 1H), 7,32-7,29 (m, 3H), 7,26-7,20 (m, 2H), 7,17-7,11 (m, 3H), 6,93-6,87 (m, 3H), 4,23-4,16 (m, 4H), 2,91 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,82 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,66 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,90-1,70 (m, 4H), 1,66 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

CI-MS: m/e = 559,7 (M+1)

7. példa

5-[4-(3-(7-Propil-3-fenil-benzofurán-6-il)-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(7) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-(3-(7-propil-3-fenil-benzofurán-6-il)-propoxi)-fenil-acetát előállítása



A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként a WO 97/27857 sz. közzétételi iratban leírt 6-hidroxi-7-propil-3-fenil-benzofuránt használjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,69 (s, 1H), 7,68-7,59 (m, 2H), 7,54 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,45-7,131 (m, 3H), 7,18-7,15 (m, 2H), 6,92 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 6,90-6,85 (m, 2H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: 5-[4-(3-(7-Propil-3-fenil-benzofurán-6-il)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő metil-4-(3-(7-propil-3-fenil-benzofurán-6-il)-propoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (széles s, 1H), 7,69 (s, 1H), 7,63-7,59 (m, 2H), 7,55 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,45-7,40 (m, 2H), 7,36-7,27 (m, 3H), 6,90-6,55 (m, 3H), 5,31 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,88 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,66 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 0,92 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

CI-MS: m/e = 502,4 (M+1)

8. példa

5-[4-(3-(7-Propil-3-fenil-benzotiofén-1,1-dioxid-6-il)-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(8) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-(3-(7-Propil-3-fenil-benzotiofén-1,1-dioxid-6-il)-propoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerint állítjuk elő 6-hidroxi-7-propil-3-fenil-benzotiofén-1,1-dioxid kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: 5-[4-(3-(7-Propil-3-fenil-benzotiofén-1,1-dioxid-6-il)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő metil-4-(3-(7-propil-3-fenil-benzotiofén-1,1-dioxid-6-il)-propoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (széles s, 1H), 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 2,95 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

9. példa

5-[4-(3-(7-Propil-3-ciklohexil-metil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(9) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-(3-(7-Propil-3-ciklohexil-metil-6-benz[4,5]-izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerint állítjuk elő (3-ciklohexil-metil-6-hidroxi-7-propil)-benz[4,5]izoxazol kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,36 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,32 (dd, 2H, J = 6,7, 1,9 Hz), 6,93-6,88 (m, 3H), 4,23-4,17 (m, 4H), 3,84 (s, 3H), 3,72 (s, 2H), 2,84 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,77 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,85-1,00 (m, 13H), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: *5-[4-(3-(7-Propil-3-ciklohexil-metil-6-benz[4,5]-izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítás*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő 4-(3-(7-propil-3-ciklohexán-metil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi-propoxi)-fenil)-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,25 (s, 1H), 7,36 (d, 1H, J = 7,6 Hz), 7,32 (dd, 2H, J = 6,7, 1,9 Hz), 6,93-6,88 (m, 3H), 5,32 (s, 1H), 4,23-4,17 (m, 4H), 2,84 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 2,77 (d, 2H, J = 7,0 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,85-1,00 (m, 13H), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

10. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-fluor-bifenil-oxi)-propoxi)-fenil)-2,4-tiazolidin-dion

(10) képletű vegyület

A lépés: *Metil-4-(3-(2-propil-(4'-fluor-bifenil-oxi)-propoxi)-fenil)-acetát előállítás*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerint állítjuk elő 2-propil-4-(4-fluor-fenil)-fenol kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,24 (m, 4H), 7,02-6,79 (m, 7H), 4,20-4,16 (m, 4H), 3,80 (s, 3H), 3,70 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,26 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (hex, 2H, J = 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: *5-[4-(3-(2-Propil-(4'-fluor-bifenil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő metil-4-(3-(2-propil-(4'-fluor-bifenil-oxi)-propoxi)-fenil)-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (széles s, 1H), 7,32-7,24 (m, 4H), 7,02-6,79 (m, 7H), 5,32 (s, 3H), 4,20-4,16 (m, 4H), 2,53 (t, 2H, 7,4 Hz), 2,26 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (hex, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

11. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-klór-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(11) képletű vegyület

A lépés: *4-(3-Bróm-propoxi)-3-propil-fenil-fenil-éter előállítása*

12,0 g, 52,60 mmól 4-fenoxi-2-propil-fenol, 31,86 g, 157,81 mmól 1,3-dibróm-propán és 18,0 g, 55,23 mmól cézium-karbonát 110 ml vízmentes DMF-es oldatát egész éjjel keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet etil-acetáttal és 0,2N sósavval kirázzuk. A szerves anyagot vízzel kétszer mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepárolva olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk. Metilén-klorid és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

B lépés: *Metil-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-klór-fenil-acetát előállítása*

2,5 g, 7,18 mmól A lépés szerinti termék, 1,42 g, 7,11 mmól metil-3-klór-4-hidroxi-fenil-acetát és 2,43 g, 7,45 mmól cézium-karbonát 20 ml DMF-fel készített oldatát egész éjjel keverjük 40

°C-on. A reakcióelegyet etil-acetáttal és 0,2N sósavval kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves anyagot leszűrjük és bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk, 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,29 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,00 (t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,92-6,80 (m, 6H), 4,22 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,30 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (hex, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

C lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-klór-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként metil-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-klór-fenil-acetátot használunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,46 (széles s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,29-7,23 (m, 3H), 7,02-6,80 (m, 7H), 5,27 (s, 1H), 4,24 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,15 (t, 2H, 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,30 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (hex, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

12. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-fluor-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(12) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-fluor-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet a 11. példa B lépése szerint állítjuk elő metil-3-fluor-4-hidroxi-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23-7,28 (m, 3H), 7,11 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 7,03 8t, 1H, J = 7,3 Hz), 6,92-6,82 (m, 6H), 4,24 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,66 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,51 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,31 (kvint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,54 (hex, 2H, 5,6 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-fluor-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő metil-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-fluor-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (széles s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,29-7,23 (m, 3H), 7,02-6,80 (m, 7H), 5,27 (s, 1H), 4,24 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,30 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (hex, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

13. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-propil-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(13) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-propil-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet a 11. példa B lépése szerint állítjuk elő 4-hidroxi-3-propil-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,25 (m, 2H), 7,07-6,80 (m, 9H), 4,18-4,13 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,58-2,53

(m, 4H), 2,29 (kvintett, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,61-1,55 (m, 4H), 0,96-0,86 (m, 6H).

B lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-propil-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő metil-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-propil-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,04 (széles s, 1H), 7,28-7,24 (m, 2H), 7,18 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,3$ Hz), 7,12 (d, 1H, $J = 2,5$ Hz), 7,00 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 6,92-6,79 (m, 6H), 5,30 (s, 1H), 4,18-4,13 (m, 4H), 2,58-2,53 (m, 4H), 2,29 (kvintett, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,61-1,55 (m, 4H), 0,96-0,86 (m, 6H).

14. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propil-tio)-3-klór-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(14) képletű vegyület

A lépés: Metil-3-klór-4-(3-bróm-propil-tio)-fenil-acetát előállítása

8,5 g, 0,0295 mól metil-3-klór-4-dimetil-karbamoil-tio-fenil-acetát 30 ml metanollal készített oldatához 7,0 ml, 0,034 mól 25 %-os nátrium-metoxid metanolos oldatát adjuk. A reakcióelegyet visszafolyató hűtő alatt forraljuk 2 óra hosszat. A vékonyréteg kromatográfiás analízis visszamaradó kiindulási karbamátot mutat. További 1,0 ml nátrium-metoxid metanolos elegyét adjuk hozzá és az elegyet további 30 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Lehűtjük szobahőmérsékletre, majd a tiolát oldatot hozzácsepegtetjük 12 ml, 0,12 mól 1,3-dibróm-propán 30 ml metanolos oldatához. A kapott oldatot 3 órát for-

raljuk visszafolyató hűtő alatt, majd lehűtjük szobahőmérsékletre. Egész éjjel állni hagyjuk, majd a reakcióelegyet jeges vízbe történő öntéssel befagyasztjuk. A pH-t koncentrált sósavval 1-re állítjuk, a vizes oldatot 0,2 liter, majd 2x0,1 liter etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves anyagokat vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, vízmentes magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk, 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,25-7,32 (m, 2H), 7,15 (dd, 1H, $J = 8,1, 1,8$ Hz), 3,71 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 3,55 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 3,10 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 2,18 (m, 2H).

B lépés: Metil-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propil-tio)-3-klór-fenil-acetát előállítása

2,5 g, 7,18 mmól 4-(3-bróm-propoxi)-3-propil-fenil-fenil-éter, 1,42 g, 7,11 mól metil-3-klór-4-hidroxi-fenil-acetát és 2,43 g, 7,45 mmól cézium-karbonát 20 ml dimetil-formamidos oldatát 40 °C-on egész éjjel keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal és 0,2N sósavval kirázzuk. A szerves anyagot vízzel kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves anyagot leszűrjük, bepároljuk, a kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk. 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,24-7,29 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,1$ Hz), 7,00 (t, 1H, $J = 7,3$ Hz), 6,92-6,80 (m, 6H), 4,22 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,30 (kvintett, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,55 (hex, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

C lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propil-tio)-3-klór-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő metil-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propil-tio)-3-klór-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,60 (széles s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 7,29-7,23 (m, 3H), 7,02-6,80 (m, 7H), 5,27 (s, 1H), 4,24 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,15 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,30 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,55 (hex, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

15. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-3-klór-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(15) képletű vegyület

A lépés: 4-(4-Bróm-butoxi)-3-propil-fenil-feniléter előállítása

25,0 g, 0,11 mól 4-fenoxi-2-propil-fenol, 70,99 g, 0,33 mól 1,4-dibróm-bután és 39,28 g, 0,12 mól cézium-karbonát 250 ml vízmentes dimetil-formamidos oldatát szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal és 0,2N só-savval kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük és bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk, metilén-klorid és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

B lépés: Metil-4-(4-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-3-klór-fenil-acetát előállítása

5,7 g, 15,75 mmól 4-(4-bróm-butoxi)-3-propil-fenil-feniléter, 3,0 g, 15,00 mmól metil-3-klór-4-hidroxi-fenil-acetát és 5,38 g, 16,50 mmól cézium-karbonát 50 ml dimetil-formamidos oldatát egész éjjel 40 °C-on keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal és 0,2N sósavval kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük, bepároljuk, a kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk. 10% etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,28-7,24 (m, 3H), 7,10 (dd, 1H, J = 8,4, 2,2 Hz), 7,02-6,98 (m, 1H), 6,92-6,76 (m, 6H), 4,09 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,01 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,02 (m, 4H), 1,55 (hex, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

C lépés: *5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-3-klór-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő metil-4-(4-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-3-klór-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,12 (széles s, 1H), 7,42 (d, 1H, J = 2,4 Hz), 7,28-7,23 (m, 3H), 7,02-6,75 (m, 7H), 5,28 (s, 1H), 4,09 (t, 2H, J = 5,7 Hz), 4,03 (t, 2H, J = 5,8 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,52 (s, 2H), 2,53 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,02 (m, 4H), 1,55 (hex, 2H, 5,6 Hz), 0,89 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

16. példa

5-[4-(4-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-3-klór-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(16) képletű vegyület

A lépés: *Metil-4-(4-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-3-propil-fenil-acetát előállítása*

A cím szerinti vegyületet a 15. példa A lépése szerint állítjuk elő metil-3-propil-4-hidroxi-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,25 (m, 2H), 7,04-6,76 (m, 9H), 4,02-4,00 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,61-2,53 (m, 4H), 2,03-1,98 (m, 4H), 1,68-1,55 (m, 4H), 0,98-0,90 (m, 6H).

B lépés: *5-[4-(4-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-3-propil-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő metil-4-(4-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-3-propil-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (széles s, 1H), 7,29-7,24 (m, 2H), 7,19-6,12 (m, 2H), 7,02-6,90 (m, 1H), 6,84-6,75 (m, 6H), 5,30 (s, 1H), 4,02-4,00 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,61-2,53 (m, 4H), 2,03-1,98 (m, 4H), 1,68-1,55 (m, 4H), 0,98-0,90 (m, 6H).

17. példa

5-[4-(4-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(17) képletű vegyület

A lépés: *Metil-4-(4-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetát előállítása*

A cím szerinti vegyületet a 15. példa A lépése szerint állítjuk elő metil-4-hidroxi-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,23 (m, 5H), 7,02-6,76 (m, 7H), 4,02-4,00 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,01-1,94 (m, 4H), 1,56 (hex, 2H, J = 6,7 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

B példa: 5-[4-(4-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő metil-4-(4-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (széles s, 1H), 7,32-7,23 (m, 5H), 7,02-6,76 (m, 7H), 5,32 (s, 1H), 4,02-4,00 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,01-1,94 (m, 4H), 1,56 (hex, 2H, J = 6,7 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

18. példa

5-[3-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(18) képletű vegyület

A lépés: Metil-3-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet a 11. példa B lépése szerint állítjuk elő metil-3-hidroxi-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,19 (m, 3H), 7,01-6,72 (m, 9H), 4,16 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,27 (kvint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,56 (hex, 2H, J = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: 5-[3-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő metil-3-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,48 (széles s, 1H), 7,32-7,24 (m, 3H), 7,02-6,79 (m, 9H), 5,30 (s, 1H), 4,16 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,27 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,56 (hex, 2H, J = 7,2 Hz), 0,96 8t, 3H, J = 7,3 Hz).

19. példa

5-[3-(4-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(19) képletű vegyület

A lépés: *Metil-3-(4-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetát előállítás*

A cím szerinti vegyületet a 15. példa A lépése szerint állítjuk elő metil-3-hidroxi-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-7,22 (m, 5H), 7,01-6,76 (m, 7H), 4,01-4,00 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,00-1,94 (m, 4H), 1,55 (hex, 2H, J = 6,7 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

B lépés: *5-[3-(4-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítás*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő metil-3-(4-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,93 (széles s, 1H), 7,31-7,22 (m, 5H), 7,00-6,75 (m, 7H), 5,31 (s, 1H), 4,02-4,00 (m, 4H), 2,53 (t, 2H, J = 6,4 Hz), 2,01-1,93 (m, 4H), 1,55 (hex, 2H, J = 6,7 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

20. példa

5-[3-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,-4- -oxazolidin-dion

(20) képletű vegyület

A lépés: Metil-3-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-mandelát előállítása

253 mg, 1,39 mmól metil-3-hidroxi-mandelát, 500 mg, 1,44 mmól 4-(3-bróm-propoxi)-3-propil-fenil-fenil-éter és 475 mg, 1,46 mmól cézium-karbonát 5 ml vízmentes DMF-es oldatát egész éjjel keverjük szobahőmérsékleten. A reakcióelegyet etil-acetáttal és 0,2N sósavval kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük, bepároljuk, a kapott olajat szilikagélen kromatográfiásan tisztítjuk. Metilén-klorid és hexán 1:1 arányú elegyével a cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29-7,24 (m, 3H), 7,03-6,79 (m, 9H), 5,12 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,40 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,27 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,56 (hex, 2H, J = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: 5-[3-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-oxazolidin-dion előállítása

194 mg metil-3-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-mandelát, 39 mg karbamid és 0,90 ml, 0,5 mól nátrium-metoxid oldatát visszafolyató hűtő alatt egész éjjel melegítjük, majd etil-acetáttal és vízzel kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A

kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk, 3 % metanolt tartalmazó metilén-kloriddal eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34 (t, 1H, J = 7,6 Hz), 7,30-7,24 (m, 2H), 7,03-6,79 (m, 9H), 5,74 (s, 1H), 4,18 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,27 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,56 (hex, 2H, J = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

21. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-oxazolidin-dion

(21) képletű vegyület

A lépés: Etil-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-mandelát előállítás

A cím szerinti vegyületet a 20. példa A lépése szerint állítjuk elő etil-4-hidroxi-mandelát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,24 (m, 5H), 7,01 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,92-6,79 (m, 6H), 5,03 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 4,26 (kvartett, 2H, J = 7,4 Hz), 4,18 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,36 (d, 1H, J = 5,7 Hz), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,27 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,56 (hex, 2H, J = 7,2 Hz), 1,21 (t, 3H, J = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-oxazolidin-dion előállítás

A cím szerinti vegyületet a 20. példa B lépése szerint állítjuk elő etil-4-(3-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-mandelát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32-7,24 (m, 5H), 7,01 (t, 1H, J = 7,4 Hz), 6,92-6,79 (m, 6H), 5,74 (s, 1H), 4,18 (t, 2H, J =

6,2 Hz), 4,13 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,27 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,56 (hex, 2H, J = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

22. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-metil-szulfonil)-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(22) képletű vegyület

A lépés: 2-Propil-4-(4'-metil-szulfonil)-fenoxi-fenol előállítás

33,00 mg, 0,30 mól hidrokinon és 45,6 g, 0,33 mól kálium-karbonát 250 ml vízmentes vízmentes dimetil-formamidos oldatát 30 percig keverjük 40 °C-on. Hozzáadunk 5,20 ml, 0,06 mól allil-bromidot és a reakcióelegyet egész éjjel keverjük. Az elegyet etil-acetáttal és 0,2N sósavval kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük, bepároljuk, a kapott olajat szilikagél oszlopon kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 4:1 arányú eleggyével eluálva 4-allil-oxi-fenolt kapunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 6,74 (dd, 4H, J = 9,0 Hz, 12,5 Hz), 6,03 (m, 1H), 5,37 (dd, 1H, J = 1,3 Hz, 15,7 Hz), 5,25 8dd, 1H, J = 1,3 Hz, 9,0 Hz), 4,64 (széles s, 1H), 4,46 (d, 2H, J = 5,3 Hz).

4,3 g, 28,70 mmól 4-allil-oxi-fenol, 5,00 g, 28,70 mmól 4-fluor-fenil-metil-szulfon és 4,8 g, 34,45 mmól kálium-karbonát 50 ml vízmentes N,N-dimetil-acetamidos oldatát visszafolyató hűtő alatt egész éjjel melegítjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal

és 0,2N sósavval kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mosuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük, bepároljuk, a kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk. Hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyével 4-(4'-metil-szulfonil)-fenoxi-fenil-allil-étert kapunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,00 (m, 6H), 6,08 (m, 1H), 5,44 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, 15,5 Hz), 5,31 (dd, 1H, J = 1,4 Hz, 8,8 Hz), 4,45 (d, 2H, J = 5,6 Hz), 3,02 (s, 3H).

5,20 g, 0,12 mól 4-((4'-metil-szulfonil)-fenoxi)-fenil-allil-éter vízmentes 1,2-diklór-benzolos oldatát egész éjjel melegítjük 180 °C-on. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluálva 2-allil-4-(4'-metil-szulfonil)-fenoxi-fenolt kapunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,84 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,34 (s, 1H), 7,01 (dd, 2H, J = 9,8 Hz, 2,0 Hz), 6,84 (d, 2H, J = 2,2 Hz), 5,97 (m, 1H), 5,18 (d, 1H, J = 1,4 Hz), 5,15 (dd, 1H, J = 1,5 Hz, 5,8 Hz), 4,93 (s, 1H), 3,38 (d, 2H, J = 6,5 Hz), 3,02 (s, 3H).

3,8 g, 12,40 mmól 2-allil-4-(4'-metil-szulfonil)-fenoxi-fenol és 1,2 g 5 %-os palládium/csontszén 50 ml etil-acetáttal készített oldatát hidrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 3 óra hosszat keverjük, majd a reakcióelegyet celiten keresztül leszűrjük egy rövid szilikagél betéten keresztülengedjük és vákuumban bepárolva olajat kapunk, ami 2-propil-4-(4'-metil-szulfonil)-fenoxi-fenol és további tisztítás nélkül használjuk fel.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, 2H, J = 1,0 Hz), 4,73

(s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,62 (kvintett, 2H, $J = 7,5$ Hz), 0,95 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz).

B lépés: Etil-4-(3-bróm-propoxi)-mandelát előállítása

19,6 g, 0,1 mól etil-4-hidroxi-mandelát, 60,75 g, 0,3 mól 1,3-dibróm-propán és 35,75 g, 0,11 mól cézium-karbonát 200 ml vízmentes DMF-es oldatát szobahőmérsékleten egész éjjel keverjük. A reakcióelegyet etil-acetáttal és 1,0 N sósavval kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer, telített konyhasóoldattal egyszer mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist ezután leszűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk, 100 % hexán – metilén-klorid/hexán 2:1 arányú gradienst használunk eluáló szerként és a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 5,82 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 4,2 (m, 2H), 4,08 (t, 3H, $J = 5,6$ Hz), 3,58 (t, 2H, $J = 0,016$ ppm), 3,37 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 2,29 (m, 2H), 1,21 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

C lépés: Etil-4-(3-(2-propil-4-(4'-metil-szulfonil)-fenoxi-fenoxi-propoxi)-mandelát előállítása

19,0 g, 62,0 mmól, A lépés szerint előállított 2-propil-4-(4'-metil-szulfonil)-fenoxi-fenol, 9,4 g, 68,2 mmól kálium-karbonát és 100 ml DMF oldatát 0,5 óra hosszat 40 °C-on keverjük. Hozzáadunk 19,5 g, 58,9 mmól etil-4-(3-bróm-propoxi)-mandelátot és a reakcióelegyet egész éjjel keverjük. Az elegyet etil-acetáttal és 1,0 N sósavval kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer, egyszer telített konyhasóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük és az oldószert vákuumban eltávolítjuk. A kapott olajat szilikagélen

kromatografáljuk, etil-acetát, hexán és metilén-klorid 1:4:5 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,30 (m, 2H), 6,86 (m, 2H), 5,82 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 4,2 (m, 2H), 4,08 (t, 3H, $J = 5,6$ Hz ppm), 3,58 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,37 (d, 1H, $J = 5,6$ Hz), 2,29 (m, 2H), 1,21 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

D lépés: *Etil- α -klór-4-(3-(2-propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítása*

16,8 g, 30,18 mmól, C lépés szerinti etil-4-(3-(2-propil-4-(4'-metil-szulfonil)-fenoxi-fenoxi-propoxi)-mandelát, 2,95 ml, 36,51 mmól piridin és 160 ml toluol oldatához 2,88 ml, 39,54 mmól tionil-kloridot adagolunk. A reakcióelegyet egész éjjel keverjük, majd etil-acetáttal és vízzel kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer, telített konyhasóoldattal egyszer mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a kapott olajat szilikagélen keresztül leszűrjük, aceton és hexán 1:4 arányú elegyét használva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,86 (m, 2H), 7,35 (m, 2H), 7,03 (m, 2H), 6,92 (m, 2H), 6,87 (széles s, 3H), 5,12 (széles s, 1H), 4,2 (m, 6H), 3,05 (s, 3H), 2,59 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,31 (m, 2H), 1,60 (m, 3H), 1,25 (m, 3H), 0,93 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

E lépés: *5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-metil-szulfonil)-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint (második bekezdés) állítjuk elő etil- α -klór-4-(3-(2-propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (széles s, 1H), 7,84 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,35 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,99 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,92 (d, 2H, J = 9,8 Hz), 6,84 (s, 3H), 5,35 (s, 1H), 4,12 (t, 2H, J = 6,6 Hz), 4,08 (t, 2H, J = 6,3 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,57 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 2,28 (q, 2H, J = 6,4 Hz), 1,57 (hex, 2H, 5,8 Hz), 0,91 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

23. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-metil-fenoxi)-fenoxi-propoxi)-fenil)]-2,4-tiazolidin-dion

(23) képletű vegyület

A lépés: 2-Propil-4-(4'-metil-fenoxi)-fenol előállítása

4,52 g, 40,29 mmól 4-metil-fenol, 5,00 g, 40,29 mmól 4-fluor-benzaldehid és 6,80 g, 48,35 mmól kálium-karbonát 40 ml dimetil-acetammal készített oldatát visszafolyató hűtő alatt 12 órát melegítjük és lehűtjük szobahőmérsékletre. Hozzáadunk vizet és az elegyet etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepárolva olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk. 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva 4-(4'-metil-fenoxi)-benzaldehydet kapunk.

9,00 g, 41,63 mmól 4-(4'-metil-fenoxi)-benzaldehyd 75 ml kloroformmal készített oldatát 46-85 %-os, 15,80 g, 52,00 mmól m-klór-perbenzoesavval kezeljük és szobahőmérsékleten 3 órát keverjük. A reakcióelegyet vizes telített nátrium-hidrogén-szulfittal és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd vízzel mossuk. A szerves fázist bepároljuk és a visszamaradó olajat 10 ml metanolban vesszük fel, amely néhány csepp koncentrált sósavat tartalmaz, és 1 órát szobahőmérsékleten ke-

verjük. Az oldószert vákuumban eltávolítjuk és a kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk. 20 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva 4-(4'-metil-fenoxi)-fenolt kapunk.

4,75 g, 23,30 mmól 4-(4'-metil-fenoxi)-fenol, 4,17 g, 30,30 mmól kálium-karbonát és 2,22 ml, 25,60 mmól allil-bromid 50 ml DMF-es oldatát 60 °C-on 5 órát keverjük. Hűtés után a reakcióelegyet 1N sósavval semlegesítjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk, 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva 4-(4'-metil-fenoxi)-fenil-allil-étert kapunk.

4,00 g, 16,37 mmól 4-(4'-metil-fenoxi)-fenil-allil-étert felveszünk 50 ml 1,2-diklór-benzolban és visszafolyató hűtő alatt 20 óra hosszat melegítjük. Hűtés után az oldószert vákuumban eltávolítjuk és kapott nyers olajat szilikagélen kromatografáljuk, 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva kapjuk a 4-(4'-metil-fenoxi)-2-allil-fenolt.

2,30 g, 9,42 mmól 4-(4'-metil-fenoxi)-2-allil-fenol és 0,90 g 5 %-os palládium/csontszén 30 ml etil-acetáttal készített oldatát hidrogénatmoszférában szobahőmérsékleten 3 órát keverjük. A reakcióelegyet rövid szilikagél betéten keresztül leszűrjük, vákuumban bepároljuk. A kapott cím szerinti vegyületet úgy ahogy van, használjuk fel.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,19 (d, 2H), 6,86 (d, 1H), 6,83 (dd, 2H), 6,72 (d, 2H), 4,61 (s, 1H), 2,53 (t, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,61 (hex, 2H), 0,96 (t, 3H).

B lépés: Metil-4-(3-(2-propil-4-(4'-metil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B. lépése szerint állítjuk elő 19,0 g, 62,0 mmól 2-propil-4-(4'-metil-fenoxi)-fenol és 19,5 g, 58,9 mmól, 1. példa A lépése szerinti metil-4-(3-bróm-propoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,18 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,85 (m, 5H), 6,76 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (kvintett, 2H), 1,59 (hex, 2H), 0,89 (t, 3H).

C lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-metil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő 19,5 g, 58,9 mmól 4-(3-(2-propil-4-(4'-metil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,32 (széles s, 1H), 7,32 (d, 2H), 7,09 (d, 2H), 6,94 (d, 2H), 6,85 (d, 2H), 6,83 (d, 1H), 6,77 (dd, 2H), 5,33 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 2,55 (t, 2H), 2,31 (s, 3H), 2,00 (kvintett, 2H), 1,59 (hex, 2H), 0,93 (t, 3H).

24. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-klór-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(24) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 23. példa szerint állítjuk elő, 4-klór-fenolt használva az A lépésben 4-metil-fenol kiindulási anyag helyett.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,19 (széles s, 1H), 7,33 (d, 2H), 7,22 (d, 2H), 6,93 (d, 2H), 6,85 (d, 1H), 6,84 (d, 2H), 6,80 (dd, 2H), 5,32 (s, 1H), 4,18 (t, 2H), 4,11 (t, 2H), 2,54 (t, 2H), 2,37 (kvintett, 2H), 1,55 (hex, 2H), 0,89 (t, 3H).

25. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-fenil)-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]- -2,4-tiazolidin-dion

(25) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 23. példa szerint állítjuk elő 4-fenil-fenolt használva 4-metil-fenol helyett kiindulási anyagként az A lépésben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (széles s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,50 (d, 2H), 7,40 (t, 2H), 7,32 (d, 2H), 7,31 (t, 1H), 6,98 (d, 2H), 6,91 (d, 2H), 6,98 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 6,87 (d, 1H), 5,28 (s, 1H), 4,05 (t, 2H), 4,00 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 1,99 (kvintett, 2H), 1,59 (hex, 2H), 0,92 (t, 3H).

26. példa

5-[3-(3-(2-Propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4- -tiazolidin-dion

(26) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 23. példa szerint állítjuk elő, 4-metoxi-fenolt használva 4-metil-fenol helyett az A lépésben és metil-3-(3-bróm-propoxi)-fenil-acetátot a metil-4-(3-bróm-propoxi)-fenil-acetát helyett a B lépésben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (széles s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,26 (kvintett, 2H), 1,54 (hex, 2H), 0,88 (t, 3H).

27. példa

5-[3-(3-(2-Propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-
-2,4-tiazolidin-dion

(27) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 26. példa szerint állítjuk elő, 4-fluor-fenolt használva 4-metoxi-fenol helyett kiindulási anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,01 (széles s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,95 (átfedő d-k, 2H), 6,87 (d, 1H), 6,85 (dd, 1H), 5,32 (s, 1H), 4,21 (t, 2H), 4,15 (t, 2H), 2,56 (t, 2H), 2,29 (kvintett, 2H), 1,57 (hex, 2H), 0,90 (t, 3H).

28. példa

5-[4-(4-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-butil)-fenil]-2,4-tiazolidin-
-dion

(28) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-bróm-fenil-acetát előállítása

10,0 g, 46,5 mmól 4-bróm-fenil-ecetsav 125 ml metanollal és 5 ml kénsavval készített oldatát visszafolyató hűtő alatt egész éjjel melegítjük. Az elegyet bepároljuk és etil-éterrel és telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal kirázzuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük és bepárolva olajat kapunk, amelyből a cím szerinti vegyület keletkezik.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,42 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,13 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 3,67 (s, 3H), 3,56 (s, 2H).

B lépés: Metil-(4-(4-hidroxil-1-butinil)-fenil-acetát előállítása



1,45 g, 6,35 mmól A lépés szerinti termék, 0,89 g, 12,7 mmól 1-hidroxi-3-butin, 0,293 g, 4 mól% tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0), 0,109 g, 12 mól% réz(I)-bromid 12,5 ml trietil-aminnal készített oldatát nitrogénnel öblítjük és visszafolyatós hűtő alatt 1 órát melegítjük. A reakcióelegyet bepároljuk, metil-éterrel és telített vizes ammónium-kloriddal kirázzuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, majd magnézium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük, bepárolva olajat kapunk, melyet szilikagélen kromatografálunk, kloroform és etil-acetát 10:1 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 7,12 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 3,79 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 3,67 (s, 2H), 3,59 (s, 3H), 2,67 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz).

C lépés: Metil-(4-(4-hidroxi-butil)-fenil)-acetát előállítása

1,38 g, 6,35 mmól B lépés szerinti termék 25 ml etanollal készített oldatát gázmentesítjük és nitrogénnel öblítjük, 10 %-os palládium/csontszenet adunk hozzá és az elegyet gázmentesítjük és hidrogénnel öblítjük. Az elegyet hidrogén alatt szobahőmérsékleten 2 órát keverjük, majd celiten keresztül leszűrjük. A szűrletet bepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,13-7,18 (m, 4H), 3,62-3,66 (m, 5H), 3,57 (s, 2H), 2,60 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 1,59-1,68 (m, 4H), 1,40 (széles s, 1H).

D lépés: Metil-(4-(4-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-butil)-fenil)-acetát előállítása

0,395 g, 1,80 mmól C lépés szerinti termék, 0,470 g, 2,70 mmól metánszulfonsav-anhidrid, 0,001 g katalitikus mennyiségű

4-(dimetil-amino)-piridin és 0,267 ml, 2,70 mmól piridin 2 ml metilén-kloridos oldatát szobahőmérsékleten 1 órát keverjük. A reakcióelegyet bepároljuk, etil-acetáttal hígítjuk, vízzel és telített konyhasóoldattal kétszer mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk.

A kapott olajat hozzáadjuk 0,483 g, 2,12 mmól 4-fenoxi-2-propil-fenolt és 0,749 g, 2,30 mmól cézium-karbonátot 2 ml DMF-ben tartalmazó elegyhez. A kapott elegyet egész éjjel 60 °C-on keverjük, majd etil-acetáttal és 0,45 moláros citromsavval kirázzuk. A szerves fázist egyszer vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük és bepároljuk, a kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk, toluol és hexán 1:1 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,27-7,18 (m, 7H), 6,92-6,75 (m, 5H), 3,93 (széles s, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,67 (széles s, 2H), 2,54 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,81 (széles s, 4H), 1,56 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

E lépés: 5-[4-(4-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-butil)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként metil-(4-(4-(2-propil-4-fenoxi-fenoxi)-butil)-fenil)-acetátot használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,24 8széles s, 1H), 7,34-7,22 (m, 6H), 6,92-6,75 (m, 6H), 5,34 (s, 1H), 3,93 (széles s, 2H), 2,69 (széles s, 2H), 2,52 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 1,82 (széles s, 4H), 1,57 (kvintett, 2H, 7,5 Hz), 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

29. példa

5-[4-(4-(2-Propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-butil)-fenil]-
-2,4-tiazolidin-dion

(29) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 28. példa szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként a D lépésben 2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenolt használunk 2-propil-4-fenoxi-fenol helyett.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,98 (széles s, 1H), 7,34 (m, 2H), 7,24 (m, 3H), 6,71-6,90 (m, 6H), 5,34 (s, 1H), 3,91 (széles s, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,69 (széles s, 2H), 2,52 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 1,81 (széles s, 4H), 1,57 (m, 2H), 0,89 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

CI-MS $m/e = 528,3$ ($M+\text{Na}$).

30. példa

5-[4-(4-(2-Propil-4-(4'-klór-fenoxi)-fenoxi)-butil)-fenil]-2,4-
-tiazolidin-dion

(30) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 28. példa szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként 2-propil-4-(4'-klór-fenoxi)-fenolt használunk 2-propil-4-fenoxi-fenol helyett a D lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,98 (széles s, 1H), 7,32 (m, 2H), 7,19 (m, 3H), 6,75-6,84 (m, 6H), 5,35 (s, 1H), 3,93 (széles s, 2H), 2,69 (széles s, 2H), 2,54 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 1,81 (széles s, 4H), 1,55 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

CI-MS $m/e = 532,2$ ($M+\text{Na}$)

31. példa

5-[3-(4-(2-Propil-4-(4'-klór-fenoxi)-fenoxi)-butil)-fenil]-2,4-
-tiazolidin-dion

(31) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 28. példa szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként metil-(3-bróm)-fenil-acetátot használunk metil-(4-bróm)-fenil-acetát helyett a B lépésben, és 2-propil-4-(4'-klór-fenoxi)-fenolt a 2-propil-4-fenoxi-fenol helyett a D lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (széles s, 1H), 7,32-7,20 (m, 5H), 6,85-6,75 (m, 6H), 5,33 (s, 1H), 3,93 (széles s, 2H), 2,70 (széles s, 2H), 2,54 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 1,81 (széles s, 4H), 1,55 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz):

CI-MS $m/e = 532,2$ ($M+\text{Na}$)

32. példa

5-[3-(5-(2-Propil-4-fenoxi-fenoxi)-pentil)-fenil]-2,4-
-tiazolidin-dion

(32) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 28. példa szerinti módszerrel állítjuk elő, metil-3-bróm-fenil-acetátot használunk metil-4-bróm-fenil-acetát helyett és 4-pentin-1-olt a 3-butin-1-ol helyett a B lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,11 (széles s, 1H), 7,32-7,22 (m, 6H), 7,21-6,7 (m, 6H), 5,33 (s, 1H), 3,91 (t, 2H, 6,3 Hz), 2,65 (t, 2H, 7,6 Hz), 2,52 (t, 2H), 1,83-1,50 (m, 8H), 0,89 (t, 3H, 7,3 Hz).

CI-MS: $m/e = 490,3$ ($M+1$)

33. példa

5-[3-(5-(2-Propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-pentil)-fenil]-
-2,4-tiazolidin-dion

(33) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 28. példa szerinti módszerrel állítjuk elő, metil-3-bróm-fenil-acetátot használunk metil-4-bróm-fenil-acetát helyett és 4-pentin-1-olt a 3-butin-1-ol helyett kiindulási anyagként a B lépésben, és 2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenolt használunk 2-propil-4-fenoxi-fenol helyett kiindulási anyagként a D lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,19 (széles s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,9-6,71 (m, 7H), 5,3 (s, 1H), 3,91 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,76 (s, 3H), 2,64 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,51 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 1,81-1,59 (m, 8H), 0,89 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

CI-MS: $m/e = 519,3$ (M^+)

34. példa

5-[3-(5-(2-Propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenoxi)-pentil)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(34) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 28. példa szerinti módszerrel állítjuk elő, metil-3-bróm-fenil-acetátot használunk metil-4-bróm-fenil-acetát helyett és 4-pentin-1-olt 3-butin-1-ol helyett a B lépésben kiindulási anyagként, és 2-propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenolt használunk 2-propil-4-fenoxi-fenol helyett kiindulási anyagként a D lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,33 (széles s, 1H), 7,34 (m, 1H), 7,21 (m, 3H), 6,9-6,71 (m, 7H), 5,3 (s, 1H), 3,90 (t, 2H, 6,3 Hz), 2,64 (t, 2H, 7,6 Hz), 2,51 (t, 2H, 7,6 Hz), 1,82-1,59 (m, 8H), 0,89 (t, 3H, 7,3 Hz).

CI-MS: $m/e = 507,2$ (M^+)

35. példa

5-[3-(5-(2-Propil-4-(4'-fenil-fenoxi)-fenil)-pentoxi)-fenil]-
-2,4-tiazolidin-dion

(35) képletű vegyület

*A lépés: 5-(2-Propil-4-(4'-fenil-fenoxi)-fenil)-pentin-1-ol elő-
állítás*

1,0 g, 3,30 mmól 4-(4'-fenil-fenoxi)-2-propil-fenol, 0,832 ml, 4,95 mmól trifluor-metánszulfonsav-anhidrid és 0,400 ml, 4,95 mmól piridin 3 ml metilén-kloriddal készített oldatát 0 °C és szobahőmérséklet között egész éjjel keverjük. Az elegyet bepároljuk, etil-acetáttal hígítjuk vízzel kétszer, majd telített konyhasóoldattal egyszer mossuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük és bepárolva olajat kapunk.

1,30 g, 3,03 mmól visszamaradó olaj, 0,567 ml, 6,1 mmól 4-pentin-1-ol, 0,175 g, 0,151 mmól tetrakis(trifenil-foszfín)-palládium(0) 3 ml piridines oldatát nitrogénnel öblítjük és 80 °C-on egész éjjel melegítjük. Az elegyet bepároljuk, etil-acetáttal és telített vizes ammónium-kloriddal kirázzuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk és egész éjjel melegítjük. Az elegyet bepároljuk, etil-acetáttal és telített vizes ammónium-kloriddal kirázzuk. A szerves fázist vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, majd nátrium-szulfát felett szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük, bepároljuk, a kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk, toluol és etil-acetát 10:1 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (m, 5H), 7,41 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,32 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 3,82 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,68 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,55 (t, 2H, $J = 6,9$ Hz), 1,86 (t, 2H, $J = 6,22$ Hz), 1,62 (m, 2H), 0,94 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

B lépés: 5-(2-Propil-4-(4'-fenil-fenoxi)-fenoxi)-pentanol előállítás

A cím szerinti vegyületet a 28. példa C lépése szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként 5-(2-propil-4-(4'-fenil-fenoxi)-fenil)-pentin-1-olt használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (m, 5H), 7,41 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,32 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 3,65 (t, 2H, $J = 6,5$ Hz), 2,61-2,52 (m, 4H), 1,63-1,44 (m, 8H), 0,95 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

C lépés: Metil-(3-(5-(2-propil-4-(4'-fenil-fenoxi)-fenil)-pentoxi)-fenil)-acetát előállítás

A cím szerinti vegyületet a 28. példa D lépése szerint állítjuk elő 5-(4-(4'-fenil-fenoxi)-2-propil-fenil)-1-pentanolból és metil-3-hidroxi-fenil-acetátból mint kiindulási anyagokból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55 (m, 4H), 7,42 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,38 (m, 1H), 7,02-7,11 (m, 4H), 6,79-6,86 (m, 5H), 3,95 (t, 2H, $J = 6,4$ Hz), 3,67 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,60-2,53 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,59-1,52 (m, 6H), 0,95 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

D lépés: 5-[3-(5-(2-Propil-4-(4'-fenil-fenoxi)-fenil)-pentoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő metil-(3-(5-(2-propil-4-(4'-fenil-fenoxi)-fenil)-pentoxi)-fenil)-acetát kiindulási anyagból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,55-7,51 (m, 5H), 7,50-7,38 (m, 2H), 7,29-7,24 (m, 1H), 7,10-7,01 (m, 3H), 6,86-6,81 (m, 6H), 5,25 (s, 1H), 3,95 (széles s, 2H), 2,60-2,52 (m, 4H), 1,80 (m, 2H), 1,60-1,54 (m, 6H), 0,96 (t, 3H, 7,3 Hz).

CI-MS $m/e = 588,3$ ($M+Na$)

36. példa

5-[4-(4-(2-Propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenil)-butoxi)-fenil]-
-2,4-tiazolidin-dion

(36) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 35. példa szerinti módszerrel állítjuk elő. 4-(4'-metoxi-fenoxi)-2-propil-fenolból 4-(4'-fenil-fenoxi)-2-propil-fenol helyett kiindulási anyagként az A lépésben és 3-butin-1-olt használunk 4-pentin-1-ol helyett kiindulási anyagként az A lépésben (második bekezdés).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 (széles s, 1H), 7,31 (d, 2H), 7,24-6,74 (m, 9H), 5,32 (s, 1H), 3,96 (t, 2H, 6,3 Hz), 3,78 (s, 3H), 2,61 (t, 2H), 2,51 (t, 2H), 2,02-1,59 (m, 6H), 0,92 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

37. példa

5-[3-(4-(2-Propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenil)-butoxi)-fenil]-2,4-
-tiazolidin-dion

(37) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 35. példa szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként az A lépésben 4-(4-fluor-fenoxi)-2-propil-fenolt használunk 4-(4-fenil-fenoxi)-2-propil-fenol helyett, és 3-butin-1-olt 4-pentin-1-ol helyett az A lépésben (második bekezdés).

1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,51 (széles s, 1H), 7,27 (t, 2H), 7,08-6,72 (m, 9H), 5,30 (s, 1H), 3,97 (m, 2H), 2,63 (t, 2H), 2,52 (t, 2H), 1,85-1,54 (m, 6H), 0,92 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

CI-MS $m/e = 517,2$ ($M+Na$)

38. példa

5-[3-(5-(2-Propil-4-(4'-klór-fenoxi)-fenil)-pentoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(38) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 35. példa szerint állítjuk elő 4-(4-klór-fenoxi)-2-propil-fenolból 4-(4-fenil-fenoxi)-2-propil-fenol helyett az A lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (széles s, 1H), 7,31-6,71 (m, 11H), 5,31 (s, 1H), 3,96 (t, 2H), 2,61-2,51 (m, 4H), 1,83 (m, 2H), 1,62-1,51 (m, 6H), 0,94 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

CI-MS $m/e = 546,2$ ($\text{M}+\text{Na}$)

39. példa

5-[3-(3-(2-Propil-4-(3'-metil-4'-klór-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(39) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 23. példa szerinti módszerrel állítjuk elő 4-klór-3-metil-fenolból 4-metil-fenol helyett, kiindulási anyagként.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,04 (széles s, 1H), 7,35-7,20 (m, 4H), 7,02-6,67 (m, 6H), 5,32 (s, 3H), 4,19 (m, 4H), 2,55 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,26 (kvintett, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,60 (hex, 2H, $J = 5,6$ Hz), 0,89 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

CI-MS: $m/e = 544$ ($\text{M}+\text{NH}_4$)

40. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-izobutil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(40) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 23. példa szerinti módszerrel állítjuk elő 4-izobutil-fenolból 4-metil-fenol kiindulási anyag helyett az A lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (széles, 1H), 7,34 (d, 2H), 7,06 (d, 2H), 7,04-6,78 (m, 7H), 5,35 (s, 1H), 4,2 (t, 2H), 4,16 (t, 2H), 2,54 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,41 (d, 2H), 2,25 (t, 2H), 1,81 (m, 1H), 1,57 (m, 4H), 1,23 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 0,90 (m, 9H).

CI-MS: $m/e = 533,35$ (M^+)

41. példa

5-[3-(3-(2-Propil-4-(4'-ciklopentil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-
-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(41) számú vegyület

A cím szerinti vegyületet a 23. példában leírt módszerrel állítjuk elő 4-ciklopentil-fenolból 4-metil-fenol kiindulási anyag helyett az A lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,79 (széles s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,16-6,81 (m, 8H), 5,34 (s, 1H), 4,21 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,16 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,95 (kvartett, 1H), 2,56 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,30 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,07 (széles m, 2H), 1,80-1,54 (m, 8H), 0,90 (m, 3H, 7, Hz).

CI-MS: $m/e = 545,38$ (M^+)

42. példa

5-[3-(3-(2-Propil-4-(4'-izopropil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-
-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(42) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 23. példa szerinti módszerrel állítjuk elő 4-izopropil-fenolt alkalmazva 4-metil-fenol kiindulási anyag helyett az A lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,23 (széles s, 1H), 7,27 (d, 2H), 7,16 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,90-6,80 (m, 5H), 5,34 (s, 1H), 4,21 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,98 (kvartett, 1H), 2,57 (t, 2H, $J = 7,8$ Hz), 2,30 (t, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,26 (m, 6H), 0,96 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

CI-MS: $m/e = 521,2$ ($M+H$)

43. példa

5-[3-(3-(2-Propil-4-(naftil-oxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(43) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 23. példa szerinti módszerrel állítjuk elő 2-naftolt használva 4-metil-fenol helyett kiindulási anyagként az A lépésben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,05 (s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,66 (d, 1H), 7,46-7,39 (m, 2H), 7,38-7,20 (m, 2H), 6,92-6,78 (m, H), 5,35 (s, 1H), 4,29 (m, 4H), 2,59 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,35 (t, 2H), 1,69 (kvartett, 4H), 0,99 (t, 3H).

CI-MS: $m/e = 528,3$ ($M+H$).

44. példa

5-[3-(3-(2-Propil-4-(dibenzofurán-2-il-oxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(44) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 23. példa szerinti eljárással állítjuk elő 2-hidroxi-dibenzofuránból 4-metil-fenol kiindulási anyag helyett az A lépésben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,99 (széles s, 1H), 7,87 (d, 1H), 7,66-7,46 (m, 4H), 7,38-7,22 (m, 2H), 6,92-6,78 (m, 3H), 5,35 (s, 1H), 4,22 (t, 2H), 4,17 (t, 2H), 2,59 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,35 (t, 2H), 1,69 (kvartett, 2H), 0,99 (t, 3H).

CI-MS: m/e = 567,3 (M+NH₄).

45. példa

5-[3-(3-(2,6-Bisz-propil-4-fenoxi-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(45) képletű vegyület

A lépés: 2,6-Bisz-propil-4-fenoxi-fenol előállítás

A WO 97/28115 sz. nemzetközi közzétételi irat szerinti 4-fenoxi-2-propil-fenol DMF-es oldatához kálium-karbonátot és allil-bromidot adagolunk. A reakcióelegyet 5 óra hosszat keverjük 50 °C-on, majd hűtés után 1N sósavval semlegesítjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves extraktumot telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk. A kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk, 15 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluálva 2-propil-4-fenoxi-fenil-allil-étert kapunk.

A tiszta 2-propil-4-fenoxi-allil-étert használjuk fel, hogy a 23. példa szerinti módon a cím szerinti vegyületet állítjuk elő (A lépés, 4-es és 5-ös bekezdés).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31-6,69 (ar, 7H), 4,49 (s, 1H), 2,54 (t, 4H J = 7,47 Hz), 1,59 (m, 4H), 0,96 (t, 6H, J = 7,33 Hz).

B lépés: 5-[3-(3-(2,6-Bisz-propil-4-fenoxi-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítás

Kiindulási anyagként metil-3-(3-bróm-propoxi)-mandelátot és az A lépés szerint előállított 2,6-bisz-propil-4-fenoxi-fenolt használunk a 22. példa B lépése szerint; a cím szerinti vegyületet a 22. példa B-D lépésében leírt módszerekkel állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36-6,69 (ar, 11H), 5,35 (s, 1H), 4,26 (t, 2H, $J = 6,04$ Hz), 3,94 (t, 2H, $J = 5,98$ Hz), 2,52 (m, 4H), 2,27 (kvintett, 2H, $J = 6,05$ Hz), 1,54 (m, 4H), 0,86 (t, 6H, $J = 7,36$ Hz).

46. példa

5-[4-(3-(7-Propil-3-neofil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(46) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-(3-(7-propil-3-neofil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet az .1 példa B lépése szerint állítjuk elő a WO 97/28137 sz. nemzetközi közzétételi iratban leírt 7-propil-3-neofil-6-hidroxi-benz[4,5]izoxazolból mint kiindulási anyagból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,38 (d, 2H, $J = 7,32$ Hz), 7,30-7,16 (ar, 9H), 6,85 (d, 2H, $J = 8,67$ Hz), 6,67 (d, 1H, $J = 8,75$ Hz), 6,50 (d, 1H, $J = 8,71$ Hz), 4,15 (m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 3,1 (s, 2H), 2,81 (t, 2H, $J = 7,38$ Hz), 2,25 (kvintett, 2H, $J = 6,06$ Hz), 1,63 (hex, 2H, $J = 7,53$ Hz), 1,44 (s, 6H), 0,91 (t, 3H, $J = 7,36$ Hz).

B lépés: 5-[4-(3-(7-Propil-3-neofil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő metil-4-(3-(7-propil-3-neofil-6-benz[4,5]-izoxazolil-oxi)-propoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,02 (széles s, 1H), 7,38-7,16 (ar, 9H), 6,9 (d, 2H), J = 8,71 Hz), 6,66 (d, 1H, J = 8,79 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 8,78 Hz), 5,32 (s, 1H), 4,15 (m, 4H), 3,17 (s, 2H), 2,79 (t, 2H, J = 7,61 Hz), 2,26 (kvintett, 2H, J = 6,14 Hz), 1,60 (hex, 2H, J = 6,14 Hz), 1,43 (s, 6H), 0,91 (t, 3H, J = 7,45 Hz).

47. példa

5-[3-(4-(7-Propil-3-trifluor-metil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(47) képletű vegyület

A lépés: *Etil-3-(4-(7-propil-3-trifluor-metil-6-benz[4,5]-izoxazolil-oxi)-butoxi)-mandelát előállítása*

A cím szerinti vegyületet a 22. példa C lépése szerint állítjuk elő a WO 97/28137 sz. nemzetközi közzétételi irat szerinti 7-

-propil-3-trifluor-metil-6-hidroxi-benz[4,5]izoxazolból és metil-3-(4-bróm-butoxi)-mandelát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,5 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,27-6,83 (ar, 5H), 4,28-4,24 (m, 2H), 4,17-4,031 (m, 4H), 2,89 (t, 2H, J = 7,41 Hz), 1,22 (t, 3H, J = 7,16 Hz), 0,94 (t, 3H, J = 7,41 Hz).

B lépés: *Etil-α-klór-3-(4-(7-propil-3-trifluor-metil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-butoxi)-fenil-acetát előállítása*

A cím szerinti vegyületet a 22. példa D lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként etil-3-(4-(7-propil-

-3-trifluor-metil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-butoxi)-mandelátot használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,5 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,27-6,83 (ar, 5H), 5,28 (s, 1H), 4,28-4,24 (m, 2H), 4,17-4,031 (m, 4H), 2,89 (t, 2H, $J = 7,41$ Hz), 1,22 (t, 3H, $J = 7,16$ Hz), 0,94 (t, 3H, $J = 7,41$ Hz).

C lépés: *5-[3-(4-(7-Propil-3-trifluor-metil-6-benz[4,5]-izoxazolil-oxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása*

A cím szerinti vegyületet a 22. példa E lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként etil- α -klór-3-(4-(7-propil-3-trifluor-metil-6-benz[4,5]izoxazolil-oxi)-butoxi)-fenil-acetátot használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (széles s, 1H), 7,5 (d, 1H, $J = 8,14$ Hz), 7,32-6,88 (ar, 5H), 5,31 (s, 1H), 4,16 (t, 2H, 5,78 Hz), 4,04 (t, 2H, 4,28 Hz), 2,89 (t, 2H, $J = 7,41$ Hz), 2,03 (m, 4H), 1,67 (szextett, 2H, 7,45), 0,94 (t, 3H, $J = 7,36$ Hz).

48. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-3-propil-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(48) képletű vegyület

A lépés: *4-(3-Bróm-propoxi)-3-propil-fenil-fenil-éter előállítása*

A cím szerinti vegyületet a 11. példa A lépése szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként a 23. példa A lépése szerint és 4-metoxi-fenol segítségével előállított 2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenolt használjuk.

B lépés: *Metil-4-(3-(2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-3-propil-fenil-acetát előállítása*

A cím szerinti vegyületet a 11. példa B lépése szerint állítjuk elő metil-4-hidroxi-3-propil-fenil-acetátból és az A lépésben előállított 4-(3-bróm-propoxi)-3-propil-fenil-fenil-éterből.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,09-6,74 (ar, 10H), 4,19-4,14 (m, 4H), 3,81 (s, 3H), 3,70 (s, 3H), 3,56 (s, 2H), 2,60-2,54 (kvintett, 4H, $J = 7,6$ Hz), 2,29 (kvintett, 2H, $J = 6$ Hz), 1,59 (kvintett, 4H, $J = 7,7$), 0,93 (kvartett, 6H, $J = 6,7$ Hz).

C lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-3-propil-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő metil-4-(3-(2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-3-propil-fenil-acetát kiindulási anyagból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,89 (széles s, 1H), 7,29-6,74 (ar, 10H), 5,34 (s, 1H), 4,20 (t, 2H), $J = 6,1$ Hz), 4,15 (t, 2H, 5,8 Hz), 3,81 (s, 3H), 2,61-2,53 (m, 4H), 2,3 (kvintett, 2H, $J = 6,1$ Hz), 1,57 (m, 4H), 0,92 (m, 6H).

49. példa

5-[4-(4-(2-Propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(49) képletű vegyület

A lépés: Etil-4-(4-(2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-mandelát előállítása

A cím szerinti vegyületet a 22. példa C lépése szerint állítjuk elő etil-4-(4-bróm-butoxi)-mandelát és 2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenol használatával, melyet a 23. példa A lépése szerint 4-metoxi-fenolból állítottunk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,31-7,29 (m, 2H), 7,02-6,76 (m, 9H), 5,09-5,07 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 4,27-4,04 (m, 2H), 4,02-

3,96 (m, 4H), 3,36 (d, 1H, $J = 5,8$ Hz), 2,53 (t, 2H, $J = 7,41$ Hz), 0,90 (t, 3H, $J = 7,32$ Hz).

B lépés: *Etil- α -klór-4-(4-(2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetát előállítása*

A cím szerinti vegyületet a 22. példa D lépése szerint állítjuk elő etil-4-(4-(2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-mandelátból, amelyet az A lépés szerint állítunk elő, és ezt kiindulási anyagként használjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40-7,38 (d, 2H, $J = 8,78$ Hz), 6,91-6,72 (ar, 9H), 5,28 (s, 1H), 4,23-4,17 (m, 2H), 4,04-3,96 (m, 4H), 2,53 (t, 2H, $J = 7,61$ Hz), 0,90 (t, 3H, $J = 7,36$ Hz).

C lépés: *5-[4-(4-(2-Propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása*

A cím szerinti vegyületet a 22. példa E lépése szerint állítjuk elő a B lépés szerint előállított etil- α -klór-4-(4-(2-propil-4-(4'-metoxi)-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,18 (széles s, 1H), 7,40-7,38 (d, 2H, $J = 8,78$ Hz), 6,91-6,72 (ar, 9H), 5,32 (s, 1H), 4,04-3,95 (m, 4H), 2,53 (t, 2H, $J = 7,61$ Hz), 1,95 (m, 4H), 1,56 (szextett, 2H, 7,5), 0,90 (t, 3H, $J = 7,36$ Hz).

50. példa

5-[4-(4-(2-Propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(50) képletű vegyület

A lépés: *Etil-4-(4-(2-propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-mandelát előállítása*

A cím szerinti vegyületet a 22. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő a 26. példa szerint 4-fluor-fenol alkalmazásával előállított 2-propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenolból és etil-4-(4-bróm-butoxi)-mandelátból mint kiindulási anyagból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,31 (d, 2H), 6,98-6,74 (ar, 9H), 5,10 (d, 1H, $J = 5,78$ Hz), 4,25-4,11 (m, 2H), 4,09-3,97 (m, 4H), 3,36 (d, 1H, $J = 5,77$ Hz), 2,54 (t, 2H, $J = 7,57$ Hz), 0,90 (t, 3H, $J = 7,37$ Hz).

B lépés: Etil- α -klór-4-(4-(2-propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti a 22. példa D lépése szerinti módszerrel állítjuk elő az A lépés szerint előállított kiindulási etil-4-(4-(2-propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-mandelátból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,4 (d, 2H), 6,98-6,75 (ar, 9H), 5,28 (s, 1H), 4,25-4,15 (m, 2H), 4,05-3,97 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, $J = 7,33$ Hz), 0,90 (t, 3H, $J = 7,33$ Hz).

C lépés: 5-[4-(4-(2-Propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet a 22. példa E lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, a B lépés szerint előállított kiindulási etil- α -klór-4-(4-(2-propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetátból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,08 (széles s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,98-6,74 (ar, 9H), 5,33 (s, 1H), 4,04 (t, 2H, $J = 5,82$ Hz), 3,98 (t, 2H, $J = 7,68$ Hz), 2,54 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,28 (q, 2H, $J = 6,4$ Hz), 1,55 (hex, 2H, $J = 7,4$ Hz), 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

51. példa

5-[3-(4-2-Propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil]-
-2,4-tiazolidin-dion

(51) képletű vegyület

A lépés: 4-(4-Bróm-butoxi)-3-propil-(4'-metoxi-fenil)-fenil-éter előállítása

A cím szerinti vegyületet a 15. példa A lépése szerinti módszerrel állítjuk elő a 23. példa A lépése szerint 4-metoxi-fenol felhasználásával előállított 2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenol kiindulási anyag alkalmazásával.

B lépés: Metil-3-(4-(2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet a 15. példa B lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként metil-3-hidroxifenil-acetátot és 4-(4-bróm-butoxi)-3-propil-fenil-4-metoxi-fenil-étert használva.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,24-7,19 (m, 2H), 6,91-6,73 (ar, 9H), 4,02-3,96 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 3,67 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,54 (t, 2H, J = 7,41 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,33 Hz).

C lépés: 5-[3-(4-(2-Propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módon állítjuk elő, kiindulási anyagként metil-3-(4-(2-propil-4-(4'-metoxi-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetátot használunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,14 (széles s, 1H), 7,3 (m, 1H), 6,98-6,69 (m, 10H), 5,31 (s, 1H), 4,00 (m, 4H), 3,77 (s, 3H), 2,53 (t, 2H, J = 7,52 Hz), 2,03 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

52. példa

5-[3-(4-(2-Propil-4-(4'-klór-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(52) képletű vegyület

A lépés: 4-(4-Bróm-butoxi)-3-propil-fenil-4-klór-fenil-éter előállítása

A cím szerinti vegyületet a 15. példa A lépése szerinti módszerrel állítjuk elő a 23. példa A lépése szerint 4-klór-fenol felhasználásával kapott 2-propil-4-(4'-klór-fenoxi)-fenolból mint kiindulási anyagból.

B lépés: Metil-3-(4-(2-propil-4-(4'-klór-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet a 15. példa B lépése szerinti módon állítjuk elő 4-(4-bróm-butoxi)-3-propil-fenil-4-klór-fenil-éterből és metil-3-hidroxi-fenil-acetátból mint kiindulási anyagból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,23-7,19 (m, 2H), 6,86-6,78 (ar, 9H), 4,04 (m, 4H), 3,68 (s, 3H), 3,58 (s, 2H), 2,55 (t, 2H, $J = 7,33$ Hz), 0,90 (t, 3H, $J = 7,36$ Hz).

B lépés: 5-[3-(4-(2-Propil-4-(4'-klór-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő, kiindulási anyagként metil-3-(4-(2-propil-4-(4'-klór-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetátot használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,22 (széles s, 1H), 7,32-7,20 (m, 2H), 6,99-6,77 (m, 9H), 5,31 (s, 1H), 4,00 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, $J = 7,32$ Hz), 2,00 (m, 4H), 1,59 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, $J = 7,33$ Hz).

53. példa

5-[3-(3-(2-Propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(53) képletű vegyület

A lépés: Metil-3-(3-(2-propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-mandelát előállítás

A cím szerinti vegyületet a 22. példa C lépése szerint állítjuk elő metil-3-(3-bróm-propoxi)-mandelát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,81 (m, 2H), 7,00-6,84 (ar, 9H), 5,13 (d, 1H, J = 5,58 Hz), 4,19-4,13 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3,41 (d, 1H, J = 5,62 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,56 (t, 3H, J = 7,52 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,33 Hz).

B lépés: Metil-α-klór-3-(3-(2-propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítás

A cím szerinti vegyületet a 22. példa D lépése szerint állítjuk elő az A lépésben előállított metil-3-(3-(2-propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-mandelát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (m, 2H), 7,27-6,85 (ar, 9H), 5,30 (s, 1H), 4,20-4,13 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, 7,49), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

C lépés: 5-[3-(3-(2-Propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítás

A cím szerinti vegyületet a 22. példa E lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként etil-α-klór-3-(3-(2-propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetátot használunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,20 (széles s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,30-6,83 (ar, 9H), 5,35 (s, 1H), 4,16 (t, 2H, J = 6,71 Hz),

4,06 (t, 2H, J = 6,43 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, 6,8 Hz), 2,28 (kvintett, 2H, J = 6,02 Hz), 1,55 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

54. példa

5-[3-(4-(2-Propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(54) képletű vegyület

A lépés: Metil-3-(4-(2-propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-mandelát előállítása

A cím szerinti vegyületet a 22. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő metil-3-(4-bróm-butoxi)-mandelát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,82 (m, 2H), 7,26-6,83 (ar, 9H), 5,13 (d, 1H, J = 5,58 Hz), 4,07-4,02 (m, 4H), 3,74 (s, 3 H), 3,41 (d, 1H, J = 5,62 Hz), 3,02 (s, 3H), 2,57 (t, 3H, J = 7,24 Hz), 2,0 (m, 4H), 0,90 (t, 3H, J = 7,33 Hz).

B lépés: Metil-α-klór-3-(3-(2-propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet a 22. példa D lépése szerint állítjuk elő metil-3-(4-(2-propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-mandelát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (m, 2H), 7,27-6,85 (ar, 9H), 5,30 (s, 1H), 4,07-4,02 (m, 4H), 3,75 (s, 3H), 3,02 (s, 3H), 2,57 (t, 2H, J = 7,24 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

C lépés: 5-[3-(4-(2-Propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet a 22. példa E lépése szerinti módszerrel állítjuk elő etil- α -klór-3-(3-(2-propil-4-(4'-metil-szulfonil-fenoxi)-fenoxi)-butoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,20 (széles s, 1H), 7,84 (m, 2H), 7,30-6,83 (ar, 9H), 5,35 (s, 1H), 4,16 (t, 2H, $J = 6,71$ Hz), 4,06 (t, 2H, $J = 6,43$ Hz), 3,02 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, 6,8 Hz), 2,28 (kvintett, 2H, $J = 6,02$ Hz), 2,0 (m, 4H), 0,90 (t, 3H, $J = 7,32$ Hz).

55. példa

5-[4-(3-(2-Propil-5-fenoxi)-fenoxi-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(55) képletű vegyület

A lépés: 2-Propil-5-fenoxi-fenol előállítása

29,0 g 1-fenoxi-(3-propoenil-oxi)-benzol 200 ml orto-diklór-benzolos oldatát visszafolyató hűtő alatt 24 órát melegítjük. Az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük és kromatografáljuk. 3,33 g 1-es jelzésű és 2,81 g 2-es jelzésű intermediert kapunk. Az 1-es vegyületet palládium/csontszén katalizátoron (0,8 g) metanolban hidrogénezzük. A reakcióelegyet celiten keresztül leszűrjük és az illékony anyagokat eltávolítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,16-7,01 (m, 6H), 6,54 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz és $J = 2,3$ Hz), 6,45 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 4,72 (s, 1H), 2,56 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,64 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

B lépés: Metil-3-(3-(2-propil-5-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerinti módszerrel állítjuk elő 2-propil-5-fenoxi-fenol kiindulási anyagból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,31-6,82 (m, 10H), 6,55 (d, 1H, $J = 2,3$ Hz), 6,52 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz és $J = 2,3$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,05 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,66 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,52 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,23 (kvintett, 2H, $J = 6,2$ Hz), 1,54 (hex, 2H, $J = 7,4$ Hz), 0,9 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

C lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-5-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő a B lépésben előállított metil-3-(3-(2-propil-5-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (széles s, 1H), 7,31-6,87 (m, 10H), 6,55 (d, $J = 2,3$ Hz), 6,52 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz és $J = 2,3$ Hz), 5,32 (s, 1H), 4,13 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,05 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,52 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,23 (kvit, 2H, $J = 6,2$ Hz), 1,54 (hex, 2H, $J = 7,4$ Hz), 0,9 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

56. példa

5-[4-(3-(2-Propil-3-(fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(56) képletű vegyület

A lépés: 2-Propil-3-fenoxi-fenol előállítása

2,81 g 2-es intermediert, amelyet az 55. példa A lépése szerint állítunk elő, 0,61 g palládium/csontszén katalizátoron metanolban hidrogénezünk. Az elegyet celiten keresztül leszűrjük és az illékony anyagokat eltávolítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,34-6,95 (m, 6H), 6,6 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 6,48 (d, 1H, J = 8,0 Hz), 4,8 (s, 1H), 2,65 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 1,64 (m, 2H), 0,97 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

B lépés: Metil-3-(3-(2-propil-3-(fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil)-acetát előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerinti módszerrel állítjuk elő 2-propil-3-fenoxi-fenol kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,29-6,85 (m, 10H), 6,65 (d, 1H, J = 7,7 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 4,17-4,13 8m, 4H), 3,66 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,6 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,27 (kvit, 2H, J = 6,1 Hz), 1,5 (hex, 2H, J = 7,6 Hz), 0,87 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

C lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-3-(fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil)]-2,4-tiazolidin-dion előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő a B lépés szerint előállított metil-3-(3-(2-propil-3-fenoxi-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,05 (széles s, 1H), 7,32-6,88 (m, 10H), 6,64 (d, 1H, J = 7,4 Hz), 6,49 (d, 1H, J = 7,3), 5,32 (s, 1H), 4,2-4,13 (m, 4H), 2,6 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,28 (kvit, J = 6,0 Hz), 1,49 (hex, 2H, J = 7,5 Hz), 0,86 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

57. példa

5-[3-(4-(2-Propil-3-(fenoxi-fenoxi)-butoxi)-fenil)]-2,4-tiazolidin-dion

(57) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 22. példa B-E lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként az 56. példa A lé-

pése szerinti etil-3-(4-bróm-butoxi)-mandelátot és 2-propil-3-fenoxi-fenolt használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,96 (széles s, 1H), 7,36-6,93 (m, 10H), 6,8 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,53 (d, 1H, $J = 8,3$), 5,35 (s, 1H), 4,08 (m, 4H), 2,66 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,03 (m, 4H), 1,56 (m, 2H), 0,92 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

58. példa

5-[3-(3-(2-(2-Propenil)-4-(fenoxi-fenoxi)-propoxi-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(58) képletű vegyület

A lépés: 2-(2-Propenil)-4-fenoxi-fenol előállítása

11,0 g 1-fenoxi-(4-propenil-oxi)-benzol 150 ml orto-diklór-benzolos oldatát visszafolyató hűtő alatt 24 órát melegítjük. Az elegyet szobahőmérsékletre lehűtjük, szilikagélen kromatografáljuk és 10,3 g cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,4-6,76 (m, 8H), 6,06-5,96 (m, 1H), 5,21-5,15 (ddt, 2H), 4,86 (s, 1H), 3,4 (d, 2H, $J = 1,4$ Hz).

B lépés: 5-[3-(3-(2-(2-Propenil)-4-(fenoxi-fenoxi)-propoxi-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet a 22. példa B-E lépése szerinti módszerrel állítjuk elő etil-3-(3-bróm-propoxi)-mandalátból és 2-(2-propenil)-4-fenoxi-fenolból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,25 (széles s, 1H), 7,35-6,83 (m, 12H), 5,97-5,88 (m, 1H), 5,32 (s, 1H), 5,05-5,0 (m, 4H), 4,17 (dt, 4H), 2,28 (m, 2H).

59. példa

5-[3-(3-(1'-Fluor-propil)-4-fenoxi-fenoxi)-propoxi-fenil]-2,4-
-tiazolidin-dion

(59) képletű vegyület

A lépés: 2-(1'-Fluor-propil)-4-fenoxi-fenol előállítása

5,0 g, az 58. példa A lépése szerinti 2-(2-propenil)-4-fenoxi-fenol 40 ml THF-es oldatához 0 °C-on hozzáadjuk 1,25 mól ekvivalens borán-metil-szulfid THF-es oldatát. Az oldatot 3 órát keverjük, ezalatt a hőmérséklet szobahőmérsékletre emelkedik. 10 ml abszolút etanolt adunk hozzá, majd hozzáadunk 2,27 g nátrium-hidroxidot 10 ml vízben. Az oldatot ezután 0 °C-ra hűtjük és óvatosan hozzáadunk 4,5 ml 30 %-os hidrogén-peroxid oldatot. Az elegyet vízzel és éterrel kirázzuk. Az éteres extraktumokat vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk. Csökkentett nyomáson bepároljuk, majd szilikagélen kromatografálva a kívánt intermediert kapjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33-6,9 (m, 8H), 4,12 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 3,68 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,77 (t, 2H, J = 6,8 Hz), 1,89 (hex, 2H, J = 5,9 Hz).

2,2 g intermediert feloldunk 30 ml tetrahidrofuránban és 4,76 ml DAST dietil-amino-kén-trifluoriddal kezeljük 0 °C-on. Az oldatot 4 órát keverjük, majd vizes nátrium-hidrogén-karbonát hozzáadásával befagyasztjuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk, szilikagélen kromatografáljuk. 2-(1'-Fluor-propil)-4-fenoxi-fenolt kapunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,33-6,75 (m, 8H), 4,69 (s, 1H), 4,45 (dt, 2H, J = 47,3 Hz és 5,9 Hz), 2,74 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 2,05 (m, 2H).

B lépés: 5-[3-(3-(1'-Fluor-propil)-4-(fenoxi-fenoxi)-propoxi-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet a 22. példa B-E lépése szerinti módszerrel állítjuk elő etil-3-(3-bróm-propoxi)-mandalát és 2-(1'fluor-propil)-4-fenoxi-fenol alkalmazásával.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,94 (széles s, 1H), 7,4-6,8 (m, 12H), 5,35 (s, 1H), 4,44 (dt, 2H, J = 47,3 Hz és 5,9 Hz), 4,22 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 4,17 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 2,73 (t, 2H, J = 7,2 Hz), 2,3 (m, 2H), 1,95 (m, 2H).

60. példa

5-[3-(3-(2-Propil-4-(4'-etoxi-karbonil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(60) képletű vegyület

A lépés. 2-Propil-4-(4'-etoxi-karbonil)-fenoxi-fenol előállítása

10,0 g 4-allil-oxi-fenol, 12,33 g 4-fluor-etil-benzoát és 2,93 g nátrium-hidrid 60 %-os ásványolajos diszperziója 50 ml dimetil-szulfoxiddal készített oldatát 150 °C-on 24 óra hosszat keverjük. Az oldatot lehűtjük és a felesleget vízzel óvatosan elbontjuk. A reakcióelegyet etil-acetáttal extraháljuk, vízzel mossuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk. A szerves fázist leszűrjük és bepárolva olajat kapunk, melyet szilikagélen kromatografálva 4-(4'-etoxi-karbonil-fenoxi)-fenil-allil-étert kapunk.

3,9 g 4-(4'-etoxi-karbonil-fenoxi)-fenil-allil-étert 50 ml 1,2-diklór-benzollal képezett oldatát visszafolyató hűtő alatt 30 óra hosszat melegítjük. Lehűtjük szobahőmérsékletre és az elegyet szilikagélen kromatografáljuk. 3,46 g intermediert kapunk, melyet 0,3 g palládium/csontszélen hidrogénezünk 130 ml etanol-

ban. A reakcióelegyet celiten keresztül leszűrjük és vákuumban bepárolva 2-propil-4-(4'-etoxi-karbonil-fenoxi)-fenolt kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,93 (d, 2H, $J = 9,0$ Hz), 6,87 (s, 1H), 6,8 (dd, 2H), 4,36 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 2,59 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 1,68-1,60 (m, 2H), 0,98 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

B lépés: 5-[3-(3-(2-Propil-4-(4'-etoxi-karbonil-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítás

A cím szerinti vegyületet a 22. példa B-E lépése szerinti módszerrel állítjuk elő etil-3-(3-bróm-propoxi)-mandalát és 2-propil-4-(4'-etoxi-karbonil)-fenoxi-fenol alkalmazásával.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,0 (d és széles s, 3H), 7,4-6,8 (m, 9H), 5,35 (s, 1H), 4,36 (q, 2H, $J = 7,0$ Hz), 4,22 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 4,18 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,59 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,32 (hex, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,6 (m, 2H), 1,39 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz), 0,93 (t, 3H, $J = 7,2$ Hz).

61. példa

5-[4-(3-(4-(1,2-Benzizoxazol-3-il)-2-propil-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(61) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 22. példa B-E lépése szerint állítjuk elő etil-4-(3-bróm-propoxi)-mandelát és 4-(1,2-benzizoxazol-3-il)-2-propil-fenol felhasználásával (WO 97/28115 sz. PCT szabadalmi bejelentés).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,91 (széles s, 1H), 7,9-6,9 (m, 11H), 5,33 (s, 1H), 4,21 (q, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,22 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,66 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,32 (hex, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,64 (m, 2H), 0,95 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

62. példa

5-[3-(4-((1,2-Benzizoxazol-3-il)-2-propil-fenoxi)-butoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(62) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 22. példa szerinti módszerrel állítjuk elő etil-3-(4-bróm-butoxi)-mandelátból és 4-(1,2-benzizoxazol-3-il)-2-propil-fenolból a WO 97/28115 sz. nemzetközi közzétételi irat szerint.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,31 (széles s, 1H), 7,9-6,9 (m, 11H), 5,31 (s, 1H), 4,12 (t, 2H, J = 5,2 Hz), 4,06 (t, 2H, J = 5,0 Hz), 2,67 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,0 (m, 4H), 1,66 (m, 2H), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

63. példa

5-[4-(3-(3-(2-Fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-6-il)-oxi)-1-propoxil]-fenil-2,4-tiazolidin-dion

(63) képletű vegyület

A lépés: 1-Diazo-4-fenil-2-butanon előállítása

10,00 g, 100 ml vízmentes dietil-éterben oldott hidrocinnamoil-klorid oldatot óvatosan hozzáadunk 85,6 g Diazald 100 ml vízmentes etil-éterrel készített, frissen előállított éteres diazometános oldatához 0 °C-on. A reakcióelegyet addig tartjuk 0 °C-on, ameddig a gázfejlődés meg nem szűnik (15 perc), majd a hőmérsékletet 15 perc alatt szobahőmérsékletre emeljük. Hozzáadunk 5 ml ecetsavat és a reakcióelegyet pH 4 értékű ftalát pufferral és metil-terc-butil-éterrel kirázzuk. A szerves fázist vízzel mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük, bepárlás után a cím szerinti vegyületet tartalmazó

olajat kapunk. A nyersterméket további tisztítás nélkül azonnal felhasználjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,32-7,18 (mult, 5H), 5,19 (v, széles s, 1H), 3,04-2,92 (mult, 4H).

B lépés: 1-Bróm-4-fenil-2-butanon előállítása

12,89 g, 150 ml vízmentes diklór-metánnal készített A lépés szerinti nyerstermék 0 °C-os oldatához hozzácsepegtetünk 36,0 ml 48 %-os hidrogén-bormidot. A gázfejlődés megszűnése után az oldatot szobahőmérsékletre melegítjük. 15 perc múlva a reakcióelegyet izopropil-acetáttal és vízzel kirázzuk. Vízzel kétszer mossuk és magnézium-szulfáttal szárítjuk. Szűrés és bepárlás után a cím szerinti vegyületet olaj formájában kapjuk, amely állás hatására kristályosodik.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,30-7,16 (mult, 5H), 3,83 (s, 2H), 2,97-2,91 (mult, 4H).

C lépés: 1-(3-Metoxi-fenil)-tio-4-fenil-2-butanon előállítása

20,212 g B lépés szerinti termék 225 ml vízmentes DMF-es oldatát 16,22 ml diizopropil-etil-aminnal, majd 11,424 g 3-metoxi-tio-fenollal kezeljük. Szobahőmérsékleten 6 órát keverjük, majd izopropil-acetáttal és pH 4-értékű ftalát pufferrel kirázzuk. A szerves anyagot vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk és leszűrjük. Bepároljuk, szilikagélen kromatografáljuk, hexán és diklór-metán 5:1 arányú elegyével eluálva izoláljuk a cím szerinti vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,26-7,12 (mult, 6H), 6,83 (dd, 2H, $J = 4,7, 2,2$ Hz), 6,73 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,4$ Hz), 3,76 (s, 3H), 3,63 (s, 2H), 2,88 (okt, 4H, $J = 5,8$ Hz).

D lépés: 3-(2-Fenil-etil)-6-metoxi-benzotiofén előállítása

8,495 g C lépés szerinti terméket feloldunk 85 ml vízmentes diklór-metánban és cseppenként hozzáadjuk 34 ml 0 °C-os diklór-metán 17 ml metánszulfonsavas oldatához. A reakcióelegyet 20 percig 0 °C-on tartjuk, majd lassan szobahőmérsékletre melegítjük. A reakcióelegyet gyorsan hozzáöntjük 5N nátrium-hidroxid feleslegének és metil-terc-butil-éternek intenzíven kevert hideg elegyéhez. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk és leszűrjük. Bepároljuk, szilikagélen kromatografáljuk, hexán és diklór-metán 5:1 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet tiszta olaj formájában kapjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,66 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,37-7,20 (mult, 6H), 7,05 (dd, 1H, J = 8,8, 2,4 Hz), 6,91 (t, 1H, J = 0,9 Hz), 3,90 (s, 3H), 3,16-3,02 (mult, 4H).

E lépés: 3-(2-Fenil-etil)-6-hidroxi-benzotiofén előállítása

5,483 g D lépés szerinti termék 60 ml vízmentes metilén-kloriddal készített -10 °C-os kevert oldatát 20,81 ml 1 mólos bór-tribromid metilén-kloridos oldatával kezeljük. 2 óra múlva a reakcióelegyet azonnal felmelegítjük szobahőmérsékletre. Izopropil-acetáttal és vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal kirázzuk, vízzel egyszer mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Leszűrjük és bepárlással félig szilárd terméket kapunk. Szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 2,5:1 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk halványsárga szilárd anyag formájában.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,60 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 7,35-7,23 (mult, 6H), 6,94 (dd, 1H, J = 8,7, 2,3 Hz), 6,88 (s, 1H), 5,40 (s, 1H), 3,13-3,02 (mult, 4H).

F lépés. 3-(2-Fenil-etil)-6-allil-oxi-benzotiofén előállítása

4,651 g E lépés szerinti termék 40 ml vízmentes dimetil-formamidos kevert oldatát 1,66 ml allil-bromiddal, majd 6,26 g cézium-karbonáttal kezeljük. 2,5 óra múlva szobahőmérsékleten a reakcióelegyet izopropil-acetáttal és pH 4-értékű ftalát pufferrel kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és leszűrjük. Bepárolva maradékot kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk, hexán és diklór-metán 3:1 arányú elegyével eluálva tiszta olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,73 (d, 1H, $J = 8,8$ Hz), 7,47-7,34 (mult, 6H), 7,19 (dd, 1H, $J = 8,8, 2,3$ Hz), 6,99 (s, 1H), 6,22 (d kvintett, 1H, $J = 4,3$ Hz), 5,62 (d kvartett, 1H, $J = 17,3, 1,6$ Hz), 5,44 (d, kvartett, 1H, $J = 10,5, 1,4$ Hz), 4,69 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 4,67 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 3,25-3,12 (mult, 4H).

G lépés: 3-(2-Fenil-etil)-6-hidroxi-7-allil-benotiofén előállítása

4,373 g F lépés szerinti terméket feloldunk 45 ml 1,2-diklór-benzolban és nitrogénáramban 8,5 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Az oldatot lehűtjük kb. 50 °C-ra, majd magas vákuumot alkalmazunk és az oldószert eltávolítjuk, ameddig a maradék meg nem szilárdul. A szilárd anyagot 100 ml diklór-metánban feloldjuk, kinyerjük, újra bepároljuk és szilikagélen kromatografáljuk, diklór-metánnal eluáljuk. A megfelelő frakciók bepárlásával halványsárga szilárd cím szerinti vegyületet kapunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,53 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 7,35-7,20 (mult, 5H), 6,95 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 6,93 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,06 (látható d pent, 1H, $J = 7,1, 3,9$ Hz), 5,23 (d kvartett,



1H, J = 15,7, 1,7 Hz), 5,17 (d kvartett, 1H, J = 11,5, 1,8 Hz), 5,09 (s, 1H), 3,67 (dt, 2H, J = 6,3, 1,6 Hz), 3,13-3,01 (mult, 4H), 1,27 (t, 3H, J = 7,2 Hz).

H lépés: 3-(2-Fenil-etil)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofén előállítás

3,062 g G lépés szerinti terméket feloldunk 60 ml metil-terc-butyl-éterben és hidrogénező edénybe helyezzük. Hozzáadunk 306 mg 5%-os palládium/csontszén katalizátort és az elegyet 1 óra hosszat Parr készüléken 14 psi nyomáson hidrogénezük. Celiten keresztül leszűrjük és bepárolva sárga olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Állás hatására halványsárga szilárd anyagot kapunk, amely további tisztítást nem igényel.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,45 (d, 1H, J = 8,5 Hz), 7,32-7,20 (mult, 6H), 6,89 (d, 1H, J = 8,4 Hz), 5,28 (s, 1H), 3,10-3,01 (mult, 4H), 2,84 (dd, 2H, J = 7,7, 1,6 Hz), 1,74 (hex, 2H, J = 6,0 Hz), 1,02 (t, 3H, J = 7,4).

I lépés: Metil-4-[3-(3-(2-fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-6-il-oxi)-1-propoxi]-fenil-acetát előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként 3-(2-fenil-etil)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofént használunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 8t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz).



J lépés: 5-[4-(3-(3-(2-Fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-6-il-oxi)-1-propoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként az I lépés szerinti metil-[4-(3-(7-propil-3-(2-fenil-etil)-benzotiofen-6-il-oxi)-2-propoxi)]-fenil-acetátot használunk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,46 (széles s, 1H), 7,59 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 7,38-7,24 (m, 4H), 7,09 (d, 1H, J = 8,8 Hz), 6,98 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,26 (bd kvartett, 4H, J_{avg} = 5,5 Hz), 3,11 (vbd kvintett, 4H), 2,91 (bdd, 2H, J = 7,4, 1,4 Hz), 2,34 (kvintett, 2H, J = 6,0 Hz), 1,76 (hex, 2H, J = 7,5 Hz), 1,03 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

64. példa

5-[3-(4-(3-(2-Fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-1,1-dioxid-6-il-oxi)-1-butoxi))-fenil-2,4-tiazolidin-dion

(64) képletű vegyület

A lépés: 3-(2-Fenil-etil)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofén-1,1-dioxid előállítás

3,515 g 63. példa H lépése szerinti terméket 40 ml diklórmetánban feloldunk és az oldatot 0 °C-on keverjük és részletekben 5,457 g 75 %-os szilárd m-klór-perbenzoesavval kezeljük. 15 perc múlva a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük és egy órát tovább keverjük. Izopropil-acetáttal és vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal kirázva a szerves fázist egyszer vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd vízzel mossuk. Magnezium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk. A kapott szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk. Hexán és etil-



acetát 5:1 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,19 (m, 4H), 7,04 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,89 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,63 (v széles s, 1H), 6,29 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 2,97-2,78 (m, 6H), 1,74 (d szextett, 2H, $J = 7,2, 2,9$ Hz), 1,03 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

B lépés: *Metil-3-(4-(7-propil-3-(2-fenil-etil)-benzotiofén-1,1-dioxid-6-il-oxi)-1-butoxi)-fenil-acetát előállítása*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként a fenti A lépés szerinti 3-(2-fenil-etil)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofén-1,1-dioxidot használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,29 (kvintett, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,71 (hex, 2H, $J = 5,9$ Hz), 1,01 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

C lépés: *5-[3-(4-(3-(2-Fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-1,1-dioxid-6-il-oxi)-1-butoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion előállítása*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, metil-3-((4-(7-propil-3-(2-fenil-etil)-benzotiofen-1,1-dioxid-6-il)-oxi)-1-butoxi)-fenil-acetátot használunk. (B lépés).

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,42 (széles s, 1H), 7,32-7,19 (m, 6H), 7,12 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,98 (d, 1H, $J = 8,1$ Hz), 6,91-6,85 (m, 4H), 6,30 (s, 1H), 5,30 (s, 1H), 4,04 (széles kvartett, 4H, $J = 6,3$ Hz), 2,94-2,88 (m, 4H), 2,02-1,98 (m, 4H), 1,69 (hex, 2H, $J = 5,2$ Hz), 0,99 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).



65. példa

5-[4-(3-(7-Propil-3-(2-fenil-etil)-benzotiofen-1,1-dioxid-6-il-
-oxi)-1-propoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion

(65) képletű vegyület

A lépés: Metil-4-(3-(7-propil-3-(2-fenil-etil)-benzotiofen-1,1-dioxid-6-il-oxi)-1-propoxi)-fenil-acetát előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerinti módszerrel állítjuk elő a 64. példa A lépése szerinti 3-(2-fenil-etil)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofén-1,1-dioxid kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: 5-[4-(3-(3-(2-Fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-1,1-dioxid-6-il-oxi)-1-propoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő a fenti A lépés szerinti metil-4-(3-(3-(2-fenil-etil)-7-propoil-benzotiofen-1,1-dioxid-6-il-oxi)-1-propoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,87 (széles s, 1H), 7,32-7,24 (m, 6H), 7,21 (t, 2H, J = 7,1 Hz), 7,12 (d, 1H, J = 8,1 Hz), 6,90 (d, 2H, J = 8,7 Hz), 6,89 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,30 (s, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,16 (kvartett, 4H, J = 5,9 Hz), 2,95-2,87 (m, 4H), 2,81 (t, 2H, J = 7,7 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,0 Hz), 1,67 (hex, 2H, J = 7,7 Hz), 0,98 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

66. példa



5-[3-(4-(3-(2-Fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-1-oxid-6-il-
-oxi)-1-butoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion

(66) képletű vegyület

A lépés: 3-(2-Fenil-etil)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofén-1-oxid előállítás

2,017 g 63. példa H lépése szerinti termék 40 ml diklórmetánnal készített oldatához, amelyet 0 °C-on keverünk, hozzáadunk részletekben 75 %-os szilárd 1,567 g m-klórperbenzoesavat. A reakcióelegy 15 perc múlva szobahőmérsékletre melegszik és 1,5 órát keverjük. Izopropil-acetáttal és vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal kirázzuk, majd szerves vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal, majd vízzel mossuk. Magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk. A kapott szilárd anyagot szilikagélen kromatografáljuk, 2-lépéses gradienssel, azaz hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyével, hexán és etil-acetát 5:2 arányú elegyével, majd hexán, etil-acetát és metanol 5:2:0,35 arányú elegyével eluáljuk. A cím szerinti vegyületet fehér szilárd anyag formájában kapjuk.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,53 (széles s, 1H), 7,33-7,18 (mult, 5H), 7,01 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,88 (d, 1H, J = 8,2 Hz), 6,50 (s, 1H), 2,99-2,77 (mult, 4H), 1,67 (hex, 2H, J = 7,6 Hz), 0,95 (t, 3H, J = 6,7 Hz).

B lépés: Metil-3-(4-(3-(2-fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-1-oxid-6-il-oxi)-1-butoxi)-fenil-acetát előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerinti módszerrel állítjuk elő a fenti A lépés szerinti 3-(2-fenil-etil)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofén-1-oxid kiindulási anyagból.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,29 (kvintett, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,71 (hex, 2H, $J = 5,9$ Hz), 1,01 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

C lépés: *5-[3-(4-(3-(2-Fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-1-oxid-6-il-oxi)-1-butoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion előállítása*

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként a fenti B lépés szerinti metil-3-(4-(3-(2-fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-1-oxi-6-il-oxi)-1-butoxi)-fenil-acetátot használjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 diasztereomer pár): δ 9,62-9,53 (v széles s, 1H), 7,32-7,17 (m, 6H), 6,96-6,86 (m, 4H), 6,60 (s, 0,5H), 6,59 (s, 0,5H), 5,26 (s, 0,5H), 5,25 (s, 0,5H), 4,09-4,03 (m, 4H), 3,01-2,84 (m, 6H), 2,05-2,00 (m, 4H), 1,70 (bhex, 2H, $J = 8,5$ Hz), 0,98 (t, 1,5H, $J = 7,4$ Hz), 0,95 (t, 1,5H, $J = 7,3$ Hz).

67. példa

5-[4-(3-(3-(2,2-Dimetil-propil)-7-propil-benzofurán-6-il-oxi)-1-propoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion

(67) képletű vegyület

A lépés: *1-Diazo-4,4-dimetil-2-pentanon előállítása*

1,136 g terc-butil-acetil-klorid 10 ml vízmentes etil-éterrel készített oldatát lassan hozzáadjuk 20 g Diazaldból kapott frissen generált diazometán 20 ml, 0 °C-os dietil-éterrel készített oldatát. 30 percig keverjük, majd az elegyet további 30 percig szobahőmérsékletre melegítjük. Hozzáadunk 2 ml ecetsavat és a reakcióelegyet metil-terc-butil-éterrel és vízzel kirázzuk. A szerves fázist vízzel egyszer mossuk, magnézium-



-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük. Bepárlás után a cím szerinti vegyületet tartalmazó olajat kapunk, amelyet további tisztítás nélkül azonnal felhasználunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 5,18 (széles s, 1H), 2,15 (széles s, 2H), 1,01 (s, 9H).

B lépés: 1-Bróm-4,4-dimetil-2-pentanon előállítása

1,233 g A lépés szerinti nyertermék 12 ml metilén-kloriddal készített kevert $-10\text{ }^\circ\text{C}$ -os oldatához 1,14 ml 48 %-os hidrogén-bromidot csepegtetünk. A gázfejlődés befejeződése után a reakcióelegyet szobahőmérsékleten 15 percig keverjük. A reakcióelegyet izopropil-acetáttal és vízzel kirázzuk. A szerves fázist vízzel egyszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük. Bepárlás hatására a cím szerinti vegyületet tartalmazó olajat kapunk, amelyet további feldolgozás nélkül használunk fel.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 3,85 (s, 2H), 2,50 (s, 2H), 1,01 (s, 9H).

C lépés: 1-(3-Metoxi-fenoxi)-4,4-dimetil-2-pentanon előállítása

1,626 g B lépés szerinti termék 18 ml vízmentes DMF-fel készített kevert oldatát 1,256 g 3-metoxi-fenollal és 3,299 g cézium-karbonáttal egyesítjük és az elegyet 2,5 órát keverjük. A reakcióelegyet izopropil-acetáttal és pH 4-értékű ftalát pufferrel kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük. Bepárlás után olajat kapunk, amelyből a cím szerinti vegyületet szilikagélen kromatográfiásan izoláljuk, hexán és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluáljuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (ddd, 1H, $J = 7,7, 6,9, 0,7$ Hz), 4,47 (s, 2H), 3,78 (s, 3H), 2,44 (s, 2H), 1,05 (s, 9H).

D lépés: 3-(2,2-Dimetil-propil)-6-metoxi-benzofurán előállítása

1,408 g C lépés szerinti terméket feloldunk 15 ml vízmentes metilén-kloridban, hozzáadjuk 30 ml foszforoxi-kloridhoz és az elegyet 40 °C-on 2 órát keverjük. Az oldatot 30 ml xilollal kétszer hígítjuk és magas vákuumban bepároljuk. A nem illékony anyagokat izopropil-acetáttal és vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal kirázzuk. A szerves fázist vizes hidrogén-karbonáttal újra mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük. Az oldószerek eltávolítása után a kapott maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Hexán és diklór-metán 3:1 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,40 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,31 (s, 1H), 7,00 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,88 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,4$ Hz), 3,85 (s, 3H), 2,52 (s, 2H), 0,98 (s, 9H).

E lépés: 3-(2,2-Dimetil-propil)-6-hidroxi-benzofurán előállítása

2,379 g D lépés szerinti termék 35 ml vízmentes metilén-kloridos -10 °C-os oldatához 3,70 ml 1 mólos bór-tribromid diklór-metános oldatot adunk. Szobahőmérsékletre melegítjük, majd 1 órát keverjük. Az elegyet izopropil-acetáttal és vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk. Leszűrjük, az illékony anyagokat eltávolítjuk és a kapott maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,34 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,28 (s, 1H), 6,93 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,76 (dd, 1H, $J = 8,4, 2,2$ Hz), 4,98 (s, 1H), 2,49 (s, 2H), 0,95 (s, 9H).

F lépés: 3-(2,2-Dimetil-propil)-6-allil-oxi-benzofurán előállítás

2,880 g E lépés szerinti termék 30 ml vízmentes DMF-es kevert oldatát 1,282 ml allil-bromiddal, majd 4,828 g cézium-karbonáttal kezeljük. 2 óra múlva az elegyet izopropil-acetáttal és pH 4-értékű ftalát pufferrel kirázzuk. A szerves anyagot vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és leszűrjük. A cím szerinti vegyületet olyan tisztaságban kapjuk bepárlás után, hogy további feldolgozásra nincs szükség.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,28 (s, 1H), 6,99 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,87 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,2$ Hz), 6,07 (mult, 1H), 5,43 (d kvartett, 1H, $J = 17,3, 1,6$ Hz), 5,29 (d kvartett, 1H, $J = 10,5, 1,6$ Hz), 4,56 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 4,55 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 2,49 (s, 2H), 0,95 (s, 9H).

G lépés: 3-(2,2-Dimetil-propil)-6-hidroxi-7-allil-benzofurán előállítás

65 ml 1,2-diklór-benzolból és 3,226 g F lépés szerinti termékből oldatot készítünk, melyet 8 órát visszafolyató hűtő alatt forralunk. A reakcióelegyet kb. 50 °C-ra lehűtjük, majd magas vákuumban az oldószert ledesztilláljuk. A visszamaradó szilárd anyagot refluxáló ciklohexánban digeráljuk, szobahőmérsékletre hűtjük és leszűrjük. Az anyalúgot bepároljuk, szilikagélen kromatografáljuk. Hexán és etil-acetát 2,5:1 arányú elegyével eluálva további szilárd anyagot kapunk, amelyet az előzőhöz adunk és így kapjuk az összes cím szerinti terméket.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,32 (s, 1H), 7,26 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,80 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 6,09 (t kvartett, 1H, $J = 13,3, 1,0$ Hz), 5,26 (kvartett, 1H, $J = 1,7$ Hz), 5,20 (hex, 1H, $J = 2,5$ Hz), 5,16 (kvartett, 1H, $J = 1,5$ Hz), 3,72 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 3,70 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 2,51 (s, 2H), 0,98 (s, 9H).

H lépés: 3-(2,2-Dimetil-propil)-6-hidroxi-7-propil-benzofurán előállítása

1,912 g G lépés szerinti termék 20 ml metil-terc-butyl-éteres oldatát 200 mg 5 %-os palládium/csontszén katalizátorral összekeverjük egy hidrogénező edényben. Az elegyet Parr készüléken hidrogénezzük 1 óra hosszat 14 psi nyomáson. A katalizátort celiten keresztül leszűrve eltávolítjuk és a szűrletet lepároljuk. A kapott szilárd anyagot további tisztítás nélkül használjuk fel.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,28 (s, 1H), 7,17 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 6,72 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 4,82 (s, 1H), 2,83 (t, 2H, $J = 7,7$ Hz), 2,48 (s, 2H), 1,70 (hex, 2H, $J = 9,2$ Hz), 0,99 (t, 3H, $J = 7,5$ Hz), 0,95 (s, 9H).

I lépés: Metil-4-(3-(3-(2,2-dimetil-propil)-7-propil-benzofurán-6-il-oxi)-1-propoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerinti módszerrel a fenti H lépés szerinti 3-(2,2-dimetil-1-propil)-6-hidroxi-7-propil-benzofurán kiindulási anyagból állítjuk elő.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,29 (kvintett, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,71 (hex, 2H, $J = 5,9$ Hz), 1,01 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).



J lépés: 5-[4-(3-(3-(2,2-Dimetil-propil)-7-propil-benzofurán-6-il-oxi)-1-propoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő metil-4-(3-(3-(2,2-dimetil-1-propil)-7-propil-benzofurán-6-il-oxi)-1-propoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,43 (széles s, 1H), 7,32-7,23 (m, 5H), 6,92 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 6,84 (d, 1H, J = 8,6 Hz), 5,32 (s, 1H), 4,19 (látható kvartett, 4H, J_{avg} = 6,0 Hz), 2,82 (dd, 2H, J = 7,6, 1,5 Hz), 2,27 (kvintett, 2H, J = 6,1 Hz), 1,64 (hex, 2H, J = 7,3 Hz), 0,94 (s, 9H), 0,92 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

68. példa

5-[3-(4-(3-(2,2-Dimetil-propil)-7-propil-benzofurán-6-il-oxi)-1-butoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion

(68) képletű vegyület

A lépés: Metil-3-(4-(3-(2,2-dimetil-propil)-7-propil-benzofurán-6-il-oxi)-1-butoxi)-fenil-acetát előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerinti módszerrel állítjuk elő a 67. példa H lépése szerinti 3-(2,2-dimetil-1-propil)-6-hidroxi-7-propil-benzofurán kiindulási anyagból.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, J = 8,8 Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, J = 8,3 Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, J = 7,4 Hz), 2,29 (kvintett, 2H, J = 6,3 Hz), 1,71 (hex, 2H, J = 5,9 Hz), 1,01 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

B lépés: 5-[4-(3-(2,2-Dimetil-propil)-7-propil-benzofurán-6-il-oxi)-1-butoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerint állítjuk elő a fenti A lépés szerinti metil-3-(4-(7-propil-3-(2,2-dimetil-1-propil)-benzofurán-6-il-oxi)-1-butoxi)-fenil-acetát kiindulási anyagból.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,41 (széles s, 1H), 7,31-7,24 (m, 3H), 6,90 (dd, 1H, $J = 8,3, 1,8$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 5,27 (s, 1H), 4,08-4,04 (m, 4H), 2,87 (dd, 2H, $J = 7,5, 1,4$ Hz), 2,50 (s, 2H), 2,00 (m, 4H), 1,69 (hex, 2H, $J = 7,5$ Hz), 0,97 (s, 9H), 0,95 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

69. példa

5-[3-(4-(3-(2-Fenil-etil)-7-propil-benzofurán-6-il-oxi)-1-butoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion

(69) képletű vegyület

1-(3-Metoxi-fenoxi)-4-fenil-2-butanon előállítása

5,519 g 63. példa B lépése szerinti termék 80 ml vízmentes DMF-es oldatát 3,608 g 3-metoxi-fenollal, majd 9,481 g cézium-karbonáttal kezeljük. Szobahőmérsékleten 2 órát keverjük, majd a reakcióelegyet izopropil-acetáttal és pH 4-értékű ftalát pufferrel kirázzuk. A szerves anyagot vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük. Bepároljuk, szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet sárga szilárd anyag formájában izoláljuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,29-7,14 (mult, 6H), 6,54 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,3$ Hz), 6,42 (t, 1H, $J = 2,4$ Hz), 6,39 (dd, 1H, $J = 8,1, 2,5$ Hz), 4,49 (s, 2H), 3,76 (s, 3H), 2,93 (s, 2H, átfedő a dt, 1H), 2,70 (dt, 1H, $J = 7,9, 10,5$ Hz).

B lépés: 3-(2-Fenil-etil)-6-metoxi-benzofurán előállítása

2,368 g A lépés szerinti terméket 25 ml vízmentes diklór-metánban feloldunk és az oldatot hozzácsepegtetjük 10 ml diklór-metán 5,68 ml metánszulfonsavval készített $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os oldatához. A reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, 30 percig keverjük, majd gyorsan beleöntjük 5N nátrium-hidroxid felesleg és metil-terc-butil-éter intenzíven kevert hideg elegyéhez. A szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, leszűrjük, bepároljuk, szilikagélen kromatografáljuk, hexán és diklór-metán 4:1 – hexán és diklór-metán 1:1 arányú gradiensevel eluálva tiszta olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

^1H -NMR (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (d, 1H, $J = 8,5\text{ Hz}$), 7,31-7,19 (mult, 6H), 7,00 (d, 1H, $J = 2,2\text{ Hz}$), 6,87 (dd, 1H, $J = 8,5, 2,2\text{ Hz}$), 3,84 (s, 3H), 3,02-2,91 (mult, 4H).

C lépés: 3-(2-Fenil-etil)-6-hidroxi-benzofurán előállítása

2,066 g B lépés szerinti termék 20 ml vízmentes metilén-kloriddal készített $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os kevert oldatát 8,40 ml 1 mólos bór-tribromid metilén-kloridos oldatával kezeljük. 15 perc múlva a reakcióelegyet szobahőmérsékleten melegítjük és még 15 percig keverjük. Izopropil-acetáttal és pH 7-értékű foszfát pufferrel kirázzuk, majd kétszer pH 7-értékű pufferrel még mossuk és magnézium-szulfát felett szárítjuk. Leszűrjük, bepároljuk, a kapott olajat szilikagélen kromatografáljuk. Diklór-metán – diklór-metán és etil-acetát 40:1 arányú elegyének gradiensevel eluálva a cím szerinti vegyületet halványsárga szilárd anyag formájában izoláljuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,32 (d, 1H, $J = 8,4$ Hz), 7,30-7,19 (mult, 6H), 6,93 (d, 1H), $J = 2,2$ Hz), 6,76 (dd, 1H, $J = 8,4$, 2,2 Hz), 4,88 (v széles s, 1H), 3,01-2,90 (mult, 4H).

D lépés: 3-(2-Fenil-etil)-6-allil-oxi-benzofurán előállítása

1,128 g C lépés szerinti termék 15 ml vízmentes DMF-es kevert oldatát 0,43 ml allil-bromiddal, majd 1,620 g cézium-karbonáttal kezeljük. Egész éjjel szobahőmérsékleten keverjük, majd az elegyet izopropil-acetáttal és pH 4-értékű ftalát pufferrel kirázzuk. A szerves fázist vízzel kétszer mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és leszűrjük. Bepárolva a cím szerinti vegyületet kapjuk, amely nem igényel további tisztítást.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36 (d, 1H, $J = 8,6$ Hz), 7,30-7,18 (multi, 6H), 7,00 (d, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,89 (dd, 1H, $J = 8,6$, 2,3 Hz), 6,13-6,03 (multi, 1H), 5,43 (d kvartettek, 1H, $J = 17,3$, 1,6 Hz), 5,30 (d kvartettek, 1H, $J = 10,5$, 1,4 Hz), 4,57 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 4,56 (t, 1H, $J = 1,5$ Hz), 3,01-2,91 (multi, 4H).

E lépés: 3-(2-Fenil-etil)-6-hidroxi-7-allil-benzofurán előállítása

1,245 g D lépés szerinti terméket feloldunk 20 ml 1,2-diklór-benzolban, majd visszafolyató hűtő alatt nitrogénáramban 11 órát forraljuk. Az oldatot kb. 50 °C-ra hűtjük, magas vákuumot alkalmazunk és az oldószert eltávolítjuk, ameddig a maradék meg nem szilárdul. A szilárd anyagot 100 ml diklór-metánban feloldjuk, kinyerjük, újra bepároljuk, szilikagélen kromatografáljuk, hexán és etil-acetát 5:1 arányú elegyével eluáljuk. A megfelelő frakciókat bepárolva halványsárga szilárd anyag formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35-7,19 (mult, 7H), 6,82 (d, 1H, $J = 8,2$ Hz), 6,12 (multi, 1H), 5,25-5,14 (átfedő d kvartettek, 2H, alsó mező $J = 17,2, 1,7$ Hz; felső mező $J = 10,1, 1,6$ Hz), 3,73 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 3,70 (t, 1H, $J = 1,6$ Hz), 3,06-2,92 (multi, 4H).

F lépés: 3-(2-Fenil-etil)-6-hidroxi-7-propil-benzofurán előállítás

1,116 g E lépés szerinti terméket feloldunk 12 ml metil-terc-butil-éterben és hidrogénező edénybe helyezzük. 110 mg 5 %-os palládium/csontszén katalizátort adunk hozzá és az elegyet Parr-féle készüléken 14 psi nyomáson 0,5 óra hosszat hidrogénezzük. Celiten keresztül leszűrjük és bepárlással sárga olaj formájában kapjuk a cím szerinti vegyületet. Állás hatására halványsárga szilárd anyag képződik, amely további tisztítást nem igényel.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,36-7,22 (multi, 7H), 6,78 (d, 1H, $J = 8,3$ Hz), 5,17 (s, 1H), 3,06-2,95 (multi, 4H), 2,91 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 1,79 (hex, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,04 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

G lépés: Metil-3-(4-(3-(2-fenil-etil)-7-propil-benzofurán-6-il-oxi)-1-butoxi)-fenil-acetát előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként az F lépés szerinti 3-(2-fenil-etil)-6-hidroxi-7-propil-benzofuránt használjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,50-7,42 (m, 4H), 7,31 (d, 2H, $J = 8,8$ Hz), 7,19-7,16 (d, 2H, $J = 8,3$ Hz), 6,92-6,83 (m, 3H), 6,46 (s, 1H), 4,21-4,16 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,95 (t, 2H, $J = 7,4$ Hz), 2,29 (kvintett, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,71 (hex, 2H, $J = 5,9$ Hz), 1,01 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

H lépés: 5-[3-(4-(3-(2-Fenil-etil)-7-propil-benzofurán-6-il-oxi)-1-butoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként a fenti G lépés szerinti metil-3-(4-(3-(2-fenil-etil)-7-propil-benzofurán-6-il-oxi)-1-butoxi)-fenil-acetátot használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,67 (széles s, 1H), 7,32-7,18 (m, 4H), 6,90 (dd, 1H, $J = 8,3, 2,5$ Hz), 6,85 (d, 1H, $J = 8,5$ Hz), 5,29 (s, 1H), 4,14-4,04 (m, 4H), 2,96 (m, 4H), 2,85 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,00 (bm, 4H), 1,67 (hex, 2H, $J = 5,6$ Hz), 0,94 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

70. példa

5-[3-(4-(3-(2-Fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-6-il-oxi)-1-butoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion

(70) képletű vegyület

A lépés: Metil-3-(4-(3-(2-fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-6-il-oxi)-1-butoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa B lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként a 63. példa H lépése szerinti 3-(2-fenil-etil)-6-hidroxi-7-propil-benzotiofént használjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,57 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 7,34 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 7,28-7,24 (multi, 4H), 7,06 (d, 1H, $J = 8,7$ Hz), 6,92-6,84 (multi, 4H), 4,14 (széles t, 2H, $J = 5,2$ Hz), 4,08 (széles t, 2H, $J = 5,5$ Hz), 3,71 (s, 3H), 3,62 (s, 2H), 3,13-3,06 (multi, 4H), 2,91 (dd, 2H, $J = 9,2, 7,6$ Hz), 2,05 (széles pent, 4H, $J = 2,7$ Hz), 1,77 (hex, 2H, $J = 7,5$ Hz), 1,04 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).



B lépés: 5-[3-(4-(3-(2-Fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-6-il-oxi)-1-butoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion előállítás

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként a fenti A lépés szerinti 3-(4-(3-(2-fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-6-il-oxi)-1-butoxi)-fenil-acetátot használjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,41 (széles s, 1H), 7,56 (d, 1H), $J = 8,8$ Hz), 7,35-7,20 (multi, 6H), 7,05 (d, 1H), $J = 8,8$ Hz), 6,99-6,85 (multi, 4H), 5,26 (széles s, 1H), 4,12 (széles s, 2H), 4,07 (széles s, 2H), 3,08 (széles kvartett, 4H), 2,90 (széles t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,04 (széles s, 4H), 1,76 (széles hex, 2H, $J = 7,6$ Hz), 1,02 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

71. példa

5-[4-(3-(3-(2-Fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-1-oxid-6-il-oxi)-1-propoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-dion

(71) képletű vegyület

A cím szerinti vegyületet a 66. példa A lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként 5-[3-(4-(3-(2-fenil-etil)-7-propil-benzotiofen-6-il-oxi)-1-butoxi)]-fenil-2,4-tiazolidin-diont használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3 , diasztereomer pár): δ 8,83 (széles s, 1H), 7,36-7,32 (multi, 4H), 7,28-7,20 (multi, 4H), 6,99-6,93 (multi, 3H), 6,64 (d, 1H, $J = 1,4$ Hz), 5,34 (s, 1H), 4,21 (széles t, 4H, $J = 5,9$ Hz), 3,07-2,92 (multi, 4H), 2,87 (széles t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,33 (pent, 2H, $J = 5,8$ Hz), 1,70 (széles hex, 2H, $J = 7,8$ Hz), 1,01 (dt, 3H, $J = 7,3, 1,7$ Hz).

72. példa



5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-
-2,4-tiazolidin-dion

(72) képletű vegyület

A lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenoxi)-
-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet a 22. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként a 4-fluor-fenol felhasználásával a 23. példa A lépése szerint előállított 2-propil-4-(4'-fluor-fenoxi)-fenolt használunk, majd a 23. példa D lépése szerint járunk el.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (széles s, 1H), 7,32 (d, 2H, J = 8,66 Hz), 6,9 (m, 6H), 6,76 (m, 3H), 5,37 (s, 1H), 4,17 (t, 2H, J = 4,14 Hz), 4,09 (t, 2H, J = 5,94 Hz), 2,52 (q, 2H, 7,5 Hz), 2,26 (t, 2H, J = 6,02 Hz), 1,54 (m, 2H, 7,5 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

73. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-tolil-szulfonamido-fenoxi)-fenoxi)-
propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

A lépés: 2-Propil-4-(4'-tolil-szulfonamido-fenoxi)-fenol előállítása

5,0 g, 33,3 mmól 4-allyl-oxi-fenol (a 22. példa A lépése első bekezdése szerint állítjuk elő), 5,17 g, 36,6 mmól 4-fluor-1-nitro-benzol, 6,9 g, 49,9 mmól kálium-karbonát és 20 ml dimetil-acetamid oldatát egész éjjel visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az elegyet etil-acetáttal és vízzel kirázzuk. A szerves fázist nátrium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk, metilén-klorid és hexán 20-50



%-os elegyével eluálva 7,3 g kívánt terméket kapunk sárga olaj formájában.

A 7,3 g sárga olajat feloldjuk 30 ml diklór-benzolban és egész éjjel visszafolyató hűtő alatt forraljuk. Az oldatot bepárolva fekete olajat kapunk, amelyet szilikagélen kromatografálunk. 10 % acetont tartalmazó hexánnal eluálva 4,9 g narancsszínű olajat kapunk.

1 g, 3,68 mmól narancsszínű olajat feloldunk 5 ml DMF-ben, amely 626 mg, 9,2 mmól imidazolt tartalmaz. Ehhez 468 mg, 4,42 mmól t-butil-dimetil-klór-szilánt adunk és az elegyet 4 órát keverjük. Az oldatot ezután etil-acetáttal és vízzel kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepárolva kb. 1,5 g sárga olajat kapunk. Ezt feloldjuk 10 ml etil-acetátban és hozzáadunk 250 mg 10 %-os palládium/csontszenet, majd az elegyet 45 percig hidrogénatmoszférában keverjük. A reakcióelegyet ezután celiten keresztül leszűrjük és a szűrletet bepárolva 1,42 g narancsszínű olajat kapunk.

700 mg, 1,96 mmól narancsszínű olajat 5 ml metilén-kloridban és 0,4 ml, 4,9 mmól piridinben felveszünk. Az oldathoz hozzáadunk 448 mg, 2,35 mmól tozil-kloridot és 10 mg n,n-dimetil-amino-piridint és az elegyet egész éjjel keverjük, majd etil-acetáttal és vízzel kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfáttal szárítjuk és bepárolva 800 mg narancsszínű olajat kapunk, amelyet felveszünk 5 ml THF-ben és 0 °C-ra lehűtünk. Az oldathoz terc-butil-ammonium-fluoridot adunk és az elegyet 2 órát keverjük. Az elegyet etil-acetáttal és vízzel kirázzuk. A szerves fázist elválasztjuk, nátrium-szulfát felett szárítjuk és bepárolva 440 mg narancsszínű olajat kapunk.



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,85 (m, 3H), 6,79 (bs, 2H), 4,71 (bs, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

B lépés: Etil-4-(3-(2-propil-4-(4'-tolil-szulfonamido-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-mandelát előállítása

A cím szerinti vegyületet a 22. példa C lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, 19,0 g, 62,0 mmól 2-propil-4-(4'-tolil-szulfonamido-fenoxi)-fenolt és 19,5 g, 58,9 mmól 22. példa B lépése szerint előállított etil-4-(3-bróm-propoxi)-mandelátot használunk kiindulási anyagként.

C lépés: Etil- α -klór-4-(3-(2-propoil-4-(4'-tolil-szulfonamido-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát

A cím szerinti vegyületet a 22. példa D lépése szerint állítjuk elő és kiindulási anyagként 16,8 g, 30,18 mmól etil-4-(3-(2-propil-4-(4'-tolil-szulfonamido-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-mandelátot használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,37 (d, 2H), 7,23 (m, 6H), 6,91 (d, 2H), 6,82 (m, 3H), 6,73 (bs, 2H), 5,27 (bs, 1H), 4,73 (bs, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,95 (t, 3H).

D lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-4-(4'-tolil-szulfonamido-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépésének második bekezdése szerinti módszerrel állítjuk elő és kiindulási anyagként etil- α -klór-4-(3-(2-klór-4-(4'-tolil-szulfonamido-fenoxi)-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetátot használunk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,06 (bs, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (m, 6H), 6,89 (m, 2H), 6,85 (m, 3H), 6,72 (bs, 2H), 5,3 (s, 1H), 4,67 (bs, 1H), 4,01 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,88 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 1,98 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

74. példa

5-[4-(3-(2-Propil-4-pirazinil-oxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(74) képletű vegyület

A lépés: 2-Propil-4-pirazinil-oxi-fenol előállítása

A cím szerinti vegyületet a 73. példa A lépése szerinti módszerrel állítjuk elő, kiindulási anyagként klór-pirazint használunk 4-fluor-nitro-benzol helyett.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,36 (s, 1H), 8,21 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 6,90 (d, 1H), 6,82 (m, 1H), 6,74 (d, 1H), 5,67 (bs, 1H), 2,55 (t, 2H), 1,59 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

B lépés: Etil-4-(3-propil-4-pirazinil-oxi-fenoxi)-propoxi-mandelát előállítása

A cím szerinti vegyületet a 22. példa C lépése szerint állítjuk elő 19,0 g, 62,0 mmól 2-propil-4-pirazinil-oxi-fenolból és a 22. példa C lépése szerinti 19,5 g, 58,9 mmól etil-4-(3-bróm-propoxi)-mandelátból.

C lépés: Etil- α -klór-4-(3-(2-propil-4-pirazinil-oxi-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetát előállítása

A cím szerinti vegyületet a 22. példa D lépése szerinti módszerrel állítjuk elő és 16,8 g, 30,18 etil-4-(3-(2-propil-4-



pirazinil-oxi-fenoxi)-propoxi)-mandelátot használunk kiindulási anyagként.

D lépés: 5-[4-(3-(2-Propil-4-pirazinil-oxi-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítása

A cím szerinti vegyületet az 1. példa C lépése második bekezdése szerinti módszerrel állítjuk elő és kiindulási anyagként etil- α -klór-4-(3-(2-propil-4-pirazinil-oxi-fenoxi)-propoxi)-fenil-acetátot használunk.

75. példa

5-[3-(3-(2-Ciklopropil-metil-4-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion

(75) képletű vegyület

A lépés: 2-Ciklopropil-metil-4-fenoxi-fenol előállítása

1,0 g, 4,45 mmól, WO 97/28115 sz. nemzetközi közzétételi irat szerinti 2-allyl-oxi-4-fenoxi-fenol etiléteres oldatához, amelyet 0 °C-ra lehűtünk, hozzáadunk 20 ml, 0,70 moláros, dietil-éteres diazometán oldatot. Nitrogénatmoszférában 5 percig keverjük, majd hozzáadunk 2 mg palládium-acetát katalizátort. 10 perc múlva további 6 ml 0,70 moláros, dietil-éteres diazometán oldatot adunk hozzá. Az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig keverjük, majd celit betéten keresztül leszűrjük és az étert vákuumban lepároljuk. A maradékot szilikagélen gyorskromatográfiásan oszlopkromatografáljuk, 10 % etil-acetátot tartalmazó hexánnal eluáljuk. A tisztított frakciókat bepárolva és az oldószert vákuumban eltávolítva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,32-6,77 (ar, 8H), 4,82 (s, 1H), 2,53 (d, 2H, $J = 6,65$ Hz), 0,55 (m, 2H).



B lépés: 5-[3-(3-(2-Ciklopropil-metil-4-fenoxi)-propoxi)-fenil]-2,4-tiazolidin-dion előállítás

Az A lépés szerint előállított metil-3-(3-bróm-propoxi)-mandelát és 2-ciklopropil-metil-4-fenoxi-fenol kiindulási anyag alkalmazásával (a 22. példa B lépése szerinti kiindulási anyagok) a 22. példa B-D lépése szerint állítjuk elő a cím szerinti vegyületet.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,35-6,83 (ar, 12H), 5,33 (s, 1H), 4,16 (m, 4H), 2,52 (d, 2H), $J = 6,87$ Hz), 2,27 (kvintett, 2H, $J = 6,04$ Hz), 0,47 (m, 2H), 0,12 (m, 2H).

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület - ahol

Ar^1 jelentése

- (3) arilén- vagy
- (4) heteroarilén-csoport, ahol az arilén- és heteroarilén-csoport adott esetben 1-4 R^a csoporttal lehetnek szubsztituálva;

Ar^2 jelentése

- (1) orto-szubsztituált aril- vagy
- (2) orto-szubsztituált heteroarilcsoport, ahol az orto-szubsztituens lehet R; és az aril- és heteroarilcsoport adott esetben szubsztituálva lehet egymástól független 1-4 R^a csoporttal;

X és Y jelentése egymástól függetlenül O, S, N-R^b vagy CH_2 ;

Z jelentése oxigén- vagy kénatom;

n értéke 0-3;

R jelentése

- (1) adott esetben 1-4 halogénatommal és/vagy 3-6 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált 3-10 szénatomos alkilcsoport,
- (2) 3-10 szénatomos alkenilcsoport, vagy
- (3) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport;

R_a jelentése

- (1) 1-15 szénatomos alkanoilcsoport,
- (2) 1-15 szénatomos alkilcsoport,
- (3) 2-15 szénatomos alkenilcsoport,
- (4) 2-15 szénatomos alkinilcsoport,
- (5) halogénatom,
- (36) OR_b,
- (37) arilcsoport vagy
- (38) heteroarilcsoport,

ahol az alkil-, alkenil-, alkinil- és alkanoilcsoport adott esetben 1-5 R^c-vel lehet szubsztituálva, és az aril- és heteroarilcsoport adott esetben 1-5 R^d-vel lehet szubsztituálva;

R^b jelentése

- (1) hidrogénatom,
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (3) 2-10 szénatomos alkenilcsoport,
- (4) 2-10 szénatomos alkinilcsoport,
- (5) arilcsoport,
- (6) heteroarilcsoport,
- (7) aril-(1-15 szénatomos alkil)-csoport,



- (8) heteroaril-(1-15 szénatomos alkil)-csoport,
 - (9) 1-15 szénatomos alkanoilcsoport,
 - (10) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,
- ahol az alkil-, alkenil-, alkinilcsoport adott esetben egy-
négy egymástól független R^c -vel lehet szubsztituálva, és a
cikloalkil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben egy-
négy, egymástól független R^d -vel lehet szubsztituálva; vagy

R^c jelentése

- (1) halogénatom,
- (2) arilcsoport,
- (3) heteroarilcsoport,
- (4) cianocsoport,
- (5) nitrocsoport,
- (6) OR^f ,
- (7) $S(O)_mR^f$, ahol $m = 0, 1$ vagy 2 , feltéve, hogy R^f nem
hidrogénatom, ha $m = 1$ vagy 2 ,
- (8) NR^fR^f ,
- (9) NR^fCOR^f ,
- (10) $NR^fCO_2R^f$,
- (11) $NR^fCON(R^f)_2$,
- (12) $NR^fSO_2R^f$, feltéve, hogy R^f nem hidrogénatom,
- (13) COR^f ,
- (14) CO_2R^f ,
- (15) $CON(R^f)_2$,
- (16) $SO_2N(R^f)_2$,
- (17) $OCON(R^f)_2$, vagy
- (18) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,

ahol a cikloalkil-, aril- és heteroarilcsoport adott esetben 1-3 halogénatommal vagy 1-6 szénatomos alkilcsoporttal lehet szubsztituálva;

R^d jelentése

- (1) R^c ,
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (3) 2-10 szénatomos alkenilcsoport,
- (4) 2-10 szénatomos alkinilcsoport,
- (5) aril-(1-10 szénatomos alkil)-csoport, vagy
- (6) heteroaril-(1-10 szénatomos alkil)-csoport,

ahol az alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroarilcsoport adott esetben egymástól független R^e csoporttal lehet szubsztituálva;

R^e jelentése

- (1) halogénatom,
- (2) aminocsoport,
- (3) karboxilcsoport,
- (4) 1-4 szénatomos alkilcsoport,
- (5) 1-4 szénatomos alkoxics csoport,
- (6) hidroxilcsoport,
- (7) arilcsoport,
- (8) aril-(1-4 szénatomos alkil)-csoport, vagy
- (9) aril-oxi-csoport;

R^f jelentése

- (1) hidrogénatom,
- (2) 1-10 szénatomos alkilcsoport,
- (3) 2-10 szénatomos alkenilcsoport,
- (4) 2-10 szénatomos alkinilcsoport,

- (5) arilcsoport,
- (6) heteroarilcsoport,
- (7) aril-(1-15 szénatomos alkil)-csoport,
- (8) heteroaril-(1-15 szénatomos alkil)-csoport,
- (9) 1-15 szénatomos alkanoilcsoport,
- (10) 3-8 szénatomos cikloalkilcsoport,

ahol az alkil-, alkenil-, alkinil-, aril-, heteroaril-, alkanoil- és cikloalkilcsoport adott esetben egy-négy R^e -vel lehet szubsztituálva –

vagy gyógyászatiilag elfogadható sója.

2. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol Z kénatom.

3. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol Ar^1 adott esetben 1-4 R^a -val szubsztituált arilénecsoport.

4. A 3. igénypont szerinti vegyület, ahol Ar^1 jelentése adott esetben 1-2 halogénatommal vagy 1-4 szénatomos alkilcsoporttal szubsztituált fenilénecsoport.

5. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol X és Y egymástól függetlenül metilénecsoport, oxigén- vagy kénatom.

6. Az 5. igénypont szerinti vegyület, ahol X és Y egyaránt oxigénatom.

7. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol Ar^2 jelentése a) képletű csoport, ahol $R^{a'}$ jelentése R^a , vagy 2 $R^{a'}$ a szomszédos szénatomokon együtt 5- vagy 6-tagú, 0-2 heteroatomot, azaz nitrogén-, oxigén- és/vagy $S(O)_m$ csoportot, ahol $m=0-2$, tartalmazó aromás gyűrűt képez, ahol a gyűrű adott esetben 1-2 R^a -val lehet szubsztituálva.

8. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol R jelentése 3-4 szénatomos alkilcsoport.

9. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol $R^{a'}$ jelentése OR^b vagy 1-5 egymástól független R^d -vel szubsztituált arilcsoport, vagy adott esetben 1-5 egymástól független R^c -vel szubsztituált 1-15 szénatomos alkilcsoport.

10. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol 2 $R^{a'}$ a szomszédos szénatomokon együtt 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt képez, amely 1-2 heteroatomot, azaz nitrogén-, oxigén- és/vagy $S(O)_m$ csoportot képez, ahol m értéke 0-2, és a gyűrű adott esetben egy-két R^a -val van szubsztituálva.

11. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol $R^{a'}$ jelentése O-fenil-csoport, amelyben a fenilcsoport adott esetben 1-4 R^d -vel lehet szubsztituálva vagy adott esetben 1-2 halogénatommal lehet szubsztituálva, vagy adott esetben 1-5 egymástól független halogénatommal, fenilcsoporttal vagy 3-8 szénatomos cikloalkilcsoporttal szubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport.

12. A 7. igénypont szerinti vegyület, ahol 2 $R^{a'}$ a szomszédos szénatomokon együtt 5-6-tagú aromás gyűrűt képez, amely izoxazol-, tiofén-S-oxid vagy -S-dioxid lehet, vagy furángyűrű, és mindegyik adott esetben egy-két R^a -val lehet szubsztituálva.

13. Az 1. igénypont szerinti vegyület, ahol n értéke 1 vagy 2.

14. Az 1. igénypont szerinti (Ia) általános képletű vegyület – ahol $R^{a'}$ jelentése R^a , vagy 2 $R^{a'}$ a szomszédos szénatomokon együtt 5- vagy 6-tagú, 0-2 heteroatomot, mégpedig N, O és/vagy $S(O)_m$ -et tartalmazó aromás gyűrűt képez, ahol m értéke 0-2, és a gyűrű adott esetben egy-két R^a -val van szubsztituálva; és X, Y, Z, n , R és R^a jelentése az 1. igénypont szerinti.

15. A 14. igénypont szerinti vegyület, ahol Z jelentése kénatom.

16. A 14. igénypont szerinti vegyület, ahol Y jelentése kén- vagy oxigénatom és X jelentése oxigénatom.

17. A 14. igénypont szerinti vegyület, ahol R jelentése 3-4 szénatomos alkilcsoport.

18. A 14. igénypont szerinti vegyület, ahol n értéke 1 vagy 2.

19. A 14. igénypont szerinti vegyület – ahol

Z jelentése kénatom;

X jelentése oxigénatom;

Y jelentése

(1) oxigénatom vagy

(2) kénatom;

R jelentése 3-4 szénatomos alkilcsoport;

R^a jelentése

(1) halogénatom vagy

(2) 1-5 szénatomos alkilcsoport;

R^{a'} jelentése

(1) adott esetben 1-3 egymástól független R^d-vel szubsztituált O-aril-csoport,

(2) adott esetben 1-3 R^d-vel szubsztituált arilcsoport,

(3) adott esetben 1-5 R^c-vel szubsztituált 1-5 szénatomos alkilcsoport; vagy

2 R^{a'} a szomszédos szénatomokon együtt 5- vagy 6-tagú aromás gyűrűt képez, amely 0-2 heteroatomot, mégpedig nitrogén- vagy oxigénatomot és/vagy S(O)_m csoportot tartalmaz, ahol m értéke 0-2, és a gyűrű adott esetben 1-2 R^d-vel van szubsztituálva.



20. Az 1. igénypont szerinti (IA)-(IC) általános képletű vegyület, amely lehet

1. táblázat – (IA) általános képletű vegyületek

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

* Y kapcsolódási helye a fenilgyűrűhöz.

** c-Hex ciklohexilcsoport

2. táblázat – (IB) általános képletű vegyületek

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

Z	R ^a	*	Y-L-X	R	**	R ^d
S	H	3	O(CH ₂) ₅	propil	4'	4-Cl
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	3-CH ₃ -4-Cl
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-CH ₂ CH(CH ₃) ₂
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-c-pentil
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-CH(CH ₃) ₂
S	3-propil	4	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-OCH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propil	4'	4-OCH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₄ O	propil	4'	4-F
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propil	4'	4-OCH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propil	4'	4-Cl
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-SO ₂ CH ₃
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propil	4'	4-SO ₂ CH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propil	5'	H
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propil	3'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₄ O	propil	3'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	allil	4'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	3-F-propil	4'	H
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-CO ₂ CH ₂ CH ₃
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-F
S	H	4	O(CH ₂) ₃ O	propil	4'	4-(4'-tolil-szulfonamid)
S	H	3	O(CH ₂) ₃ O	c-pr-CH ₂ †	4'	H

*az Y kapcsolódási helye a fenilgyűrűhöz

**a fenoxicsoport kapcsolódási helye a fenilgyűrűhöz

† c-pr ciklopropilcsoport

3. táblázat – (IC) általános képletű vegyületek

*	n	R ^{a(1)}	R ^{a(2)}
4	3	4-F-Ph	H
3	3	2-naftil-oxi	H
3	3	2-dibenzofuranil	H
3	3	fenoxi	propil
4	3	3-izoxazolil	H
3	4	3-izoxazolil	H
4	3	pirazinil-oxi	H

*Az O kapcsolódási helye a fenilgyűrűhöz.

21. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1. igénypont szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

22. Az (1) általános képletű vegyületek alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amellyel a diabetes mellitus kezelhető, szabályozható vagy megelőzhető.

23. Az (I) általános képletű vegyület alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amellyel emlősök hiperglikémiája kezelhető, megelőzhető vagy szabályozható.

24. Az (I) általános képletű vegyület alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amely hiperlipidémia kezelhető, szabályozható vagy megelőzhető.

25. Az (I) általános képletű vegyület alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amellyel az elhízás kezelhető, szabályozható vagy megelőzhető.

26. Az (I) általános képletű vegyület alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amellyel hiperkoleszterinémia kezelhető, szabályozható vagy megelőzhető.

27. Az 1. igénypont szerinti vegyület alkalmazása olyan gyógyszer előállítására, amellyel hipertrigliceridémia kezelhető, szabályozható vagy megelőzhető.

A meghatalmazott:

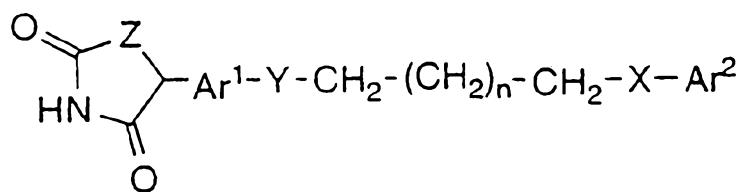
DANUBIA

Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

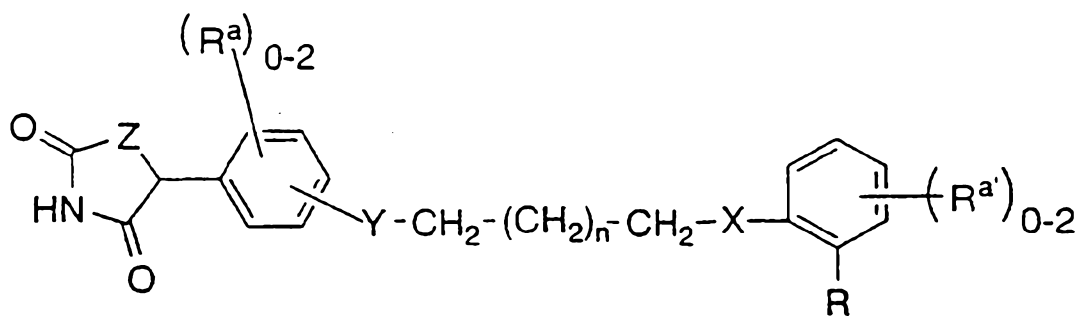
Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő

21.000.000.000
2001.06.14
IV

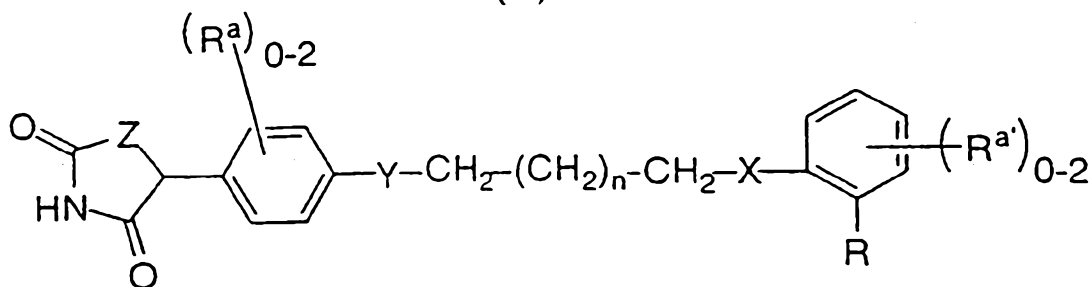
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY



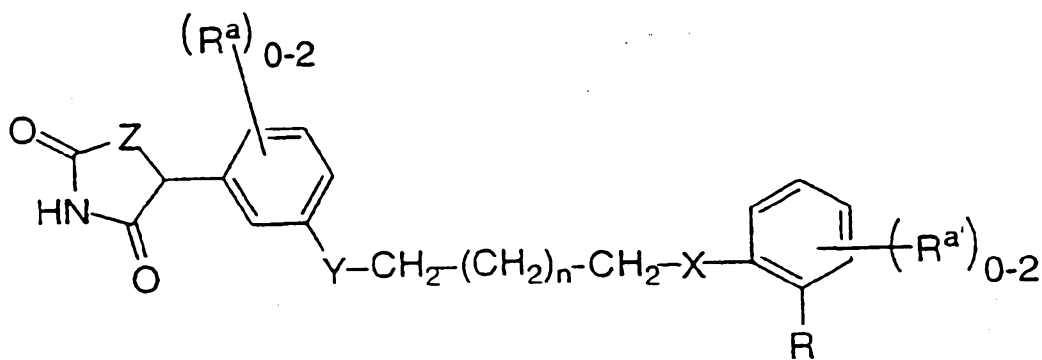
(I)



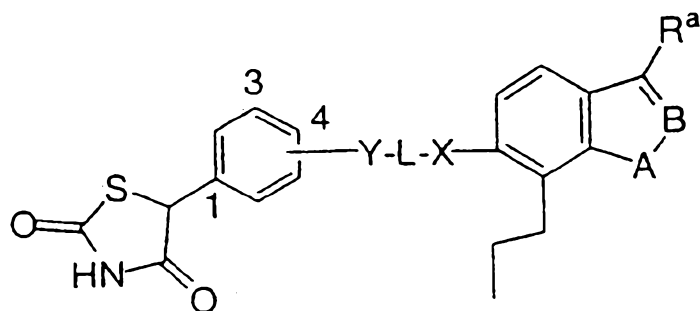
(Ia)



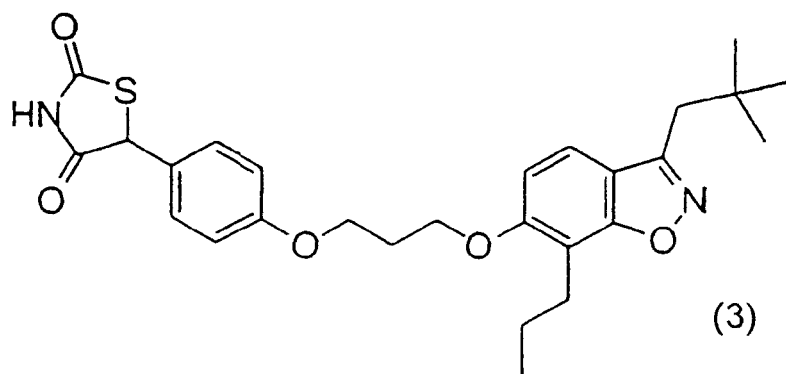
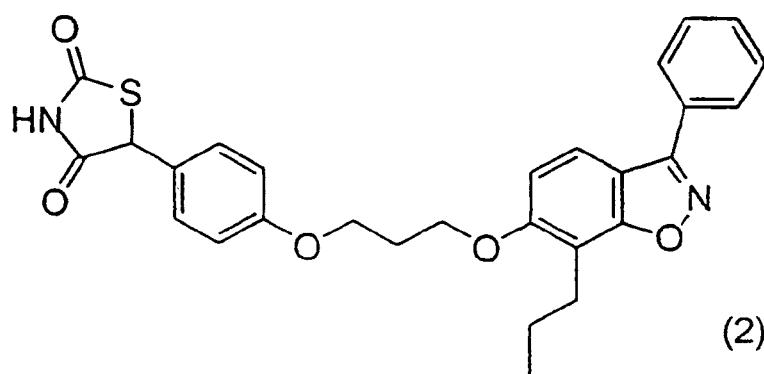
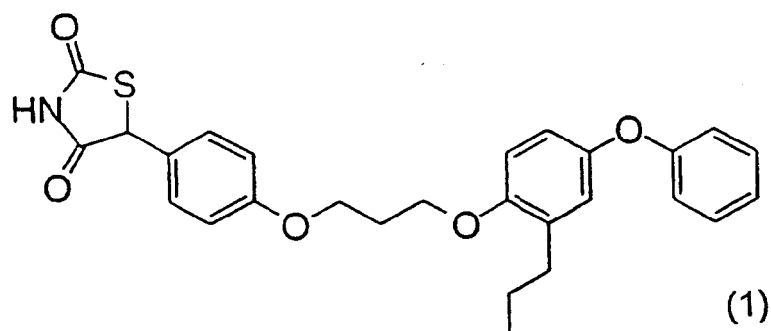
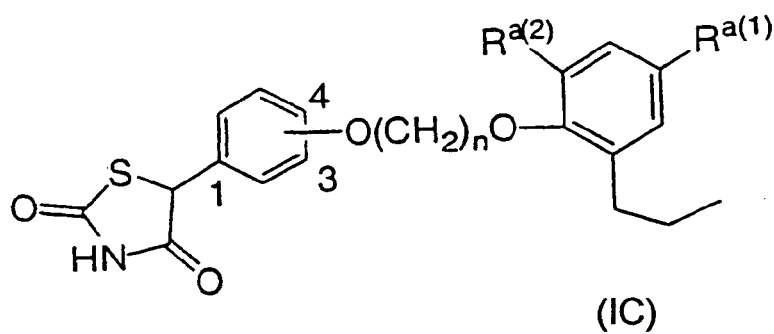
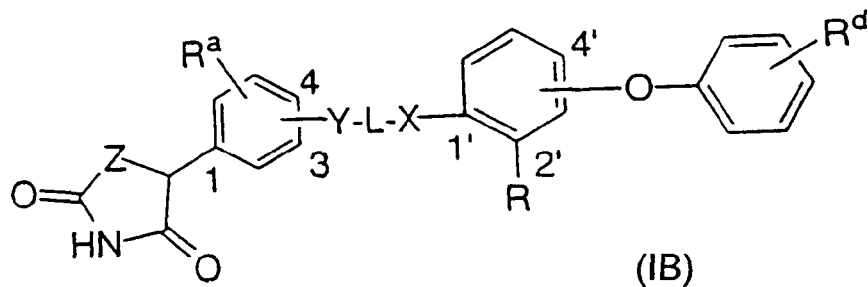
(Ia)(i)

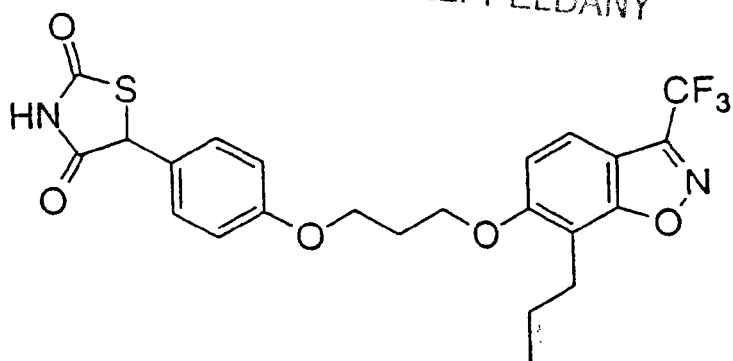


(Ia)(ii)

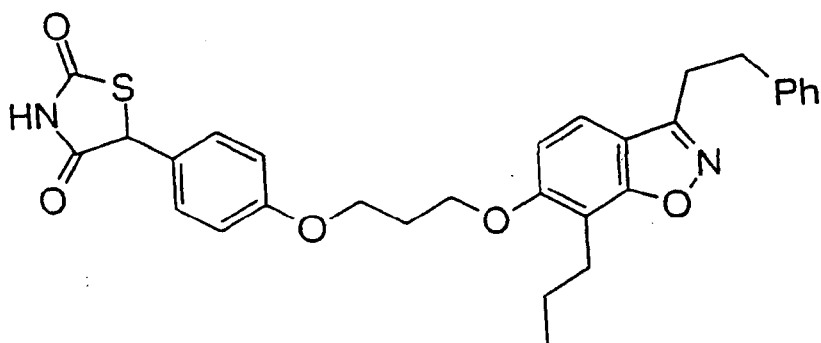


(IA)

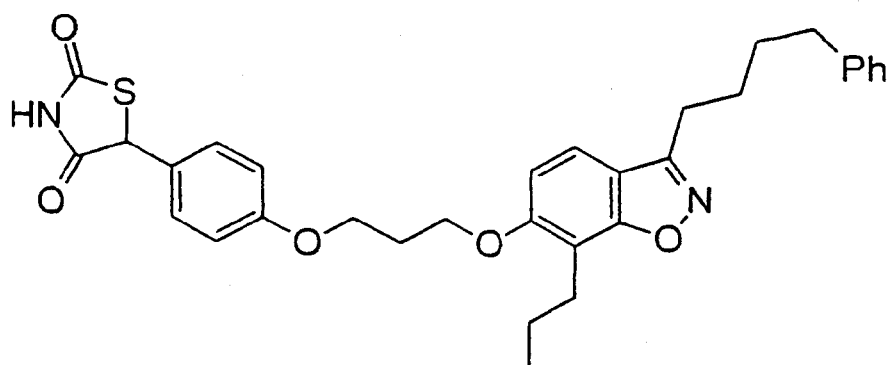




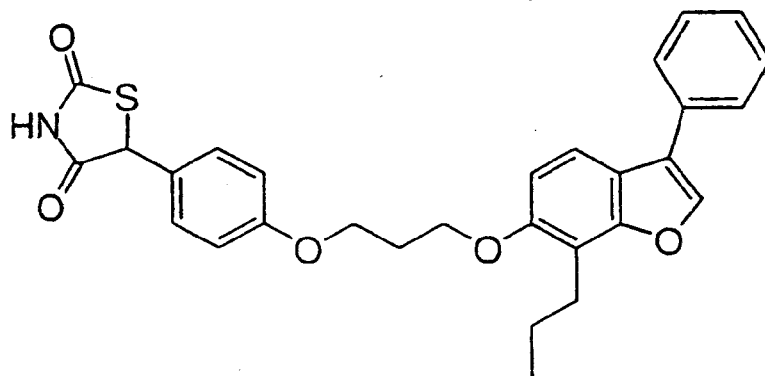
(4)



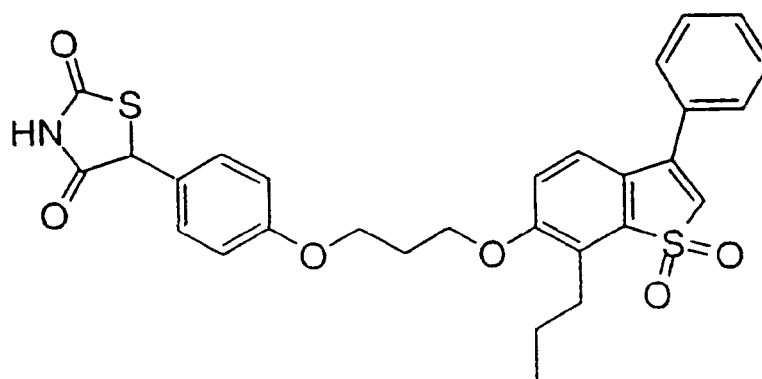
(5)



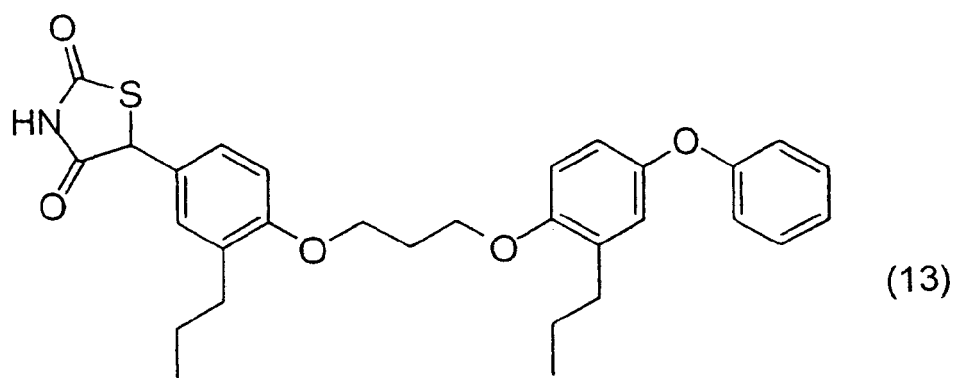
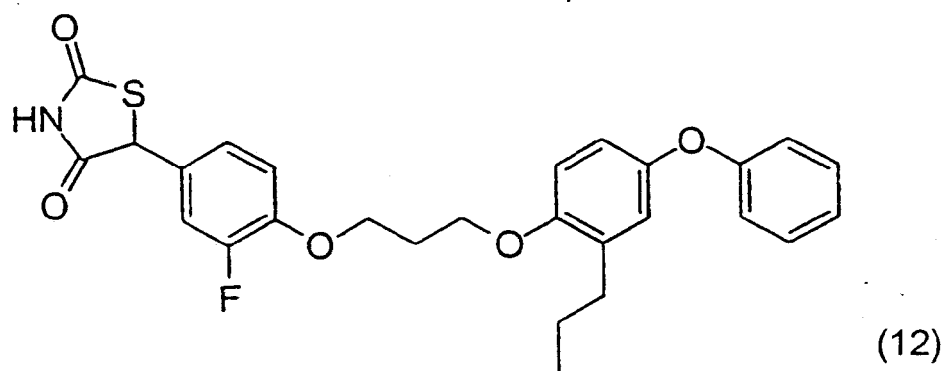
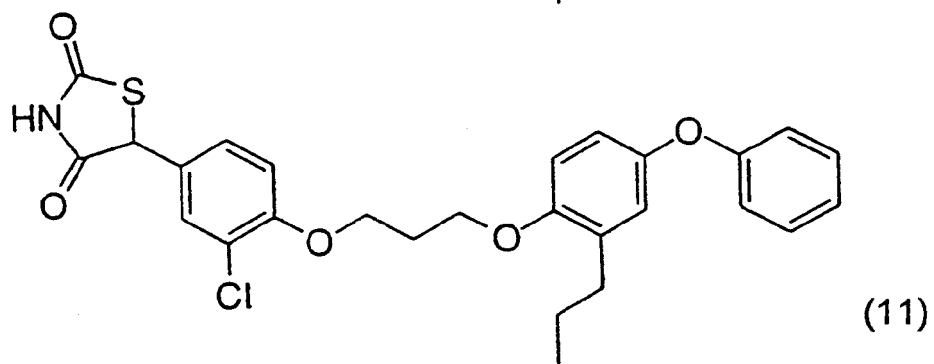
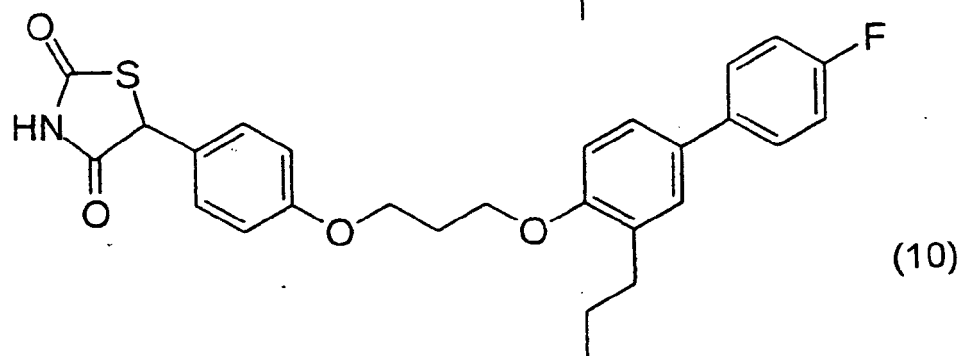
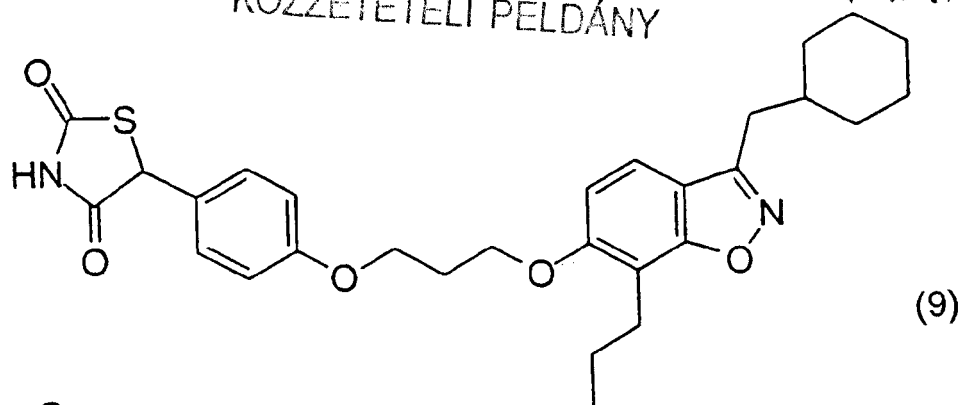
(6)



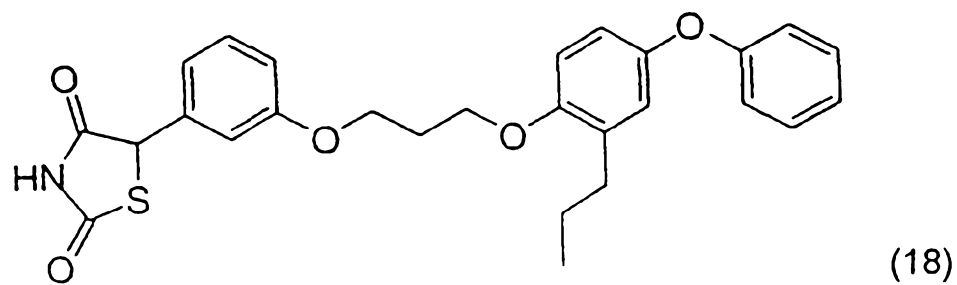
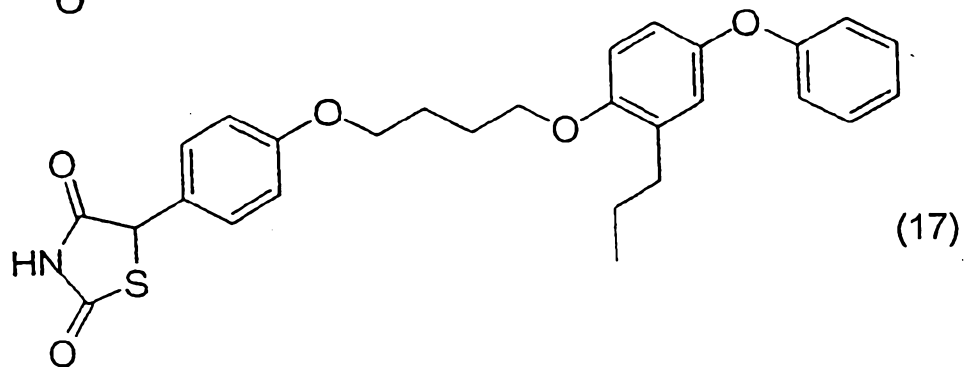
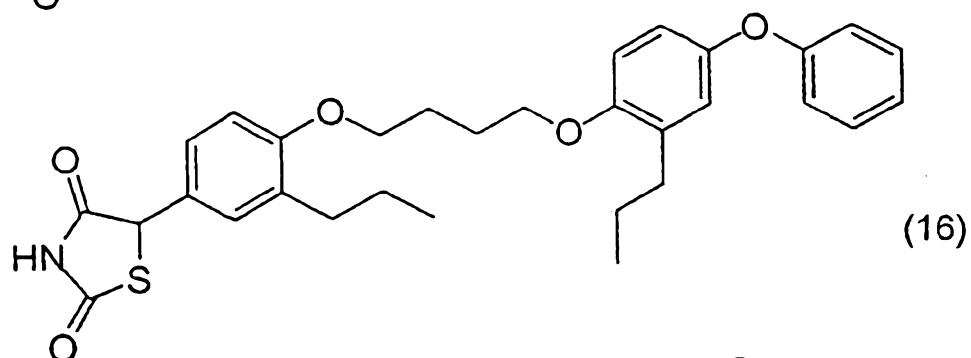
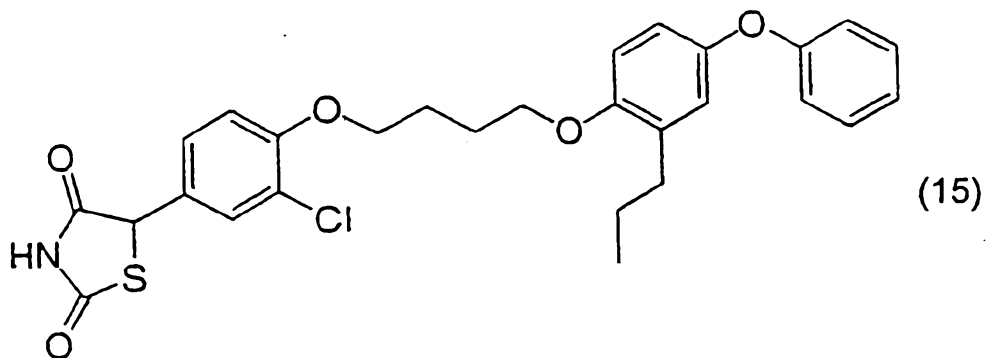
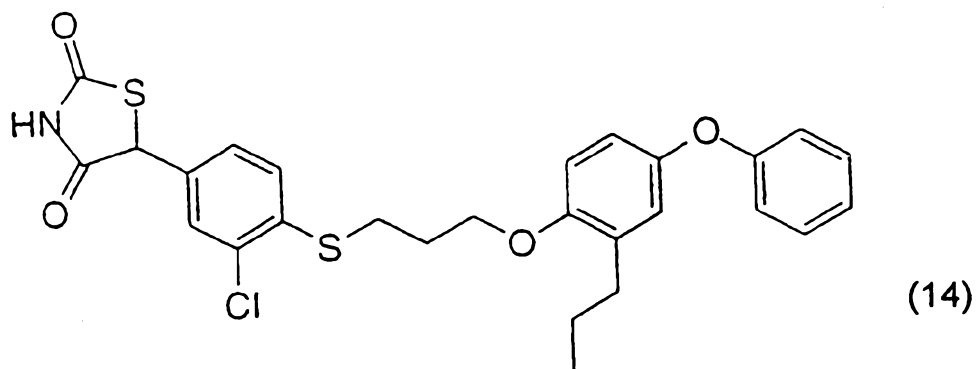
(7)

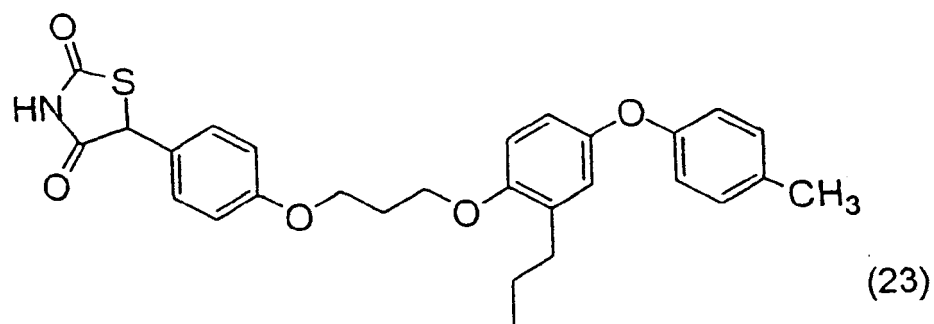
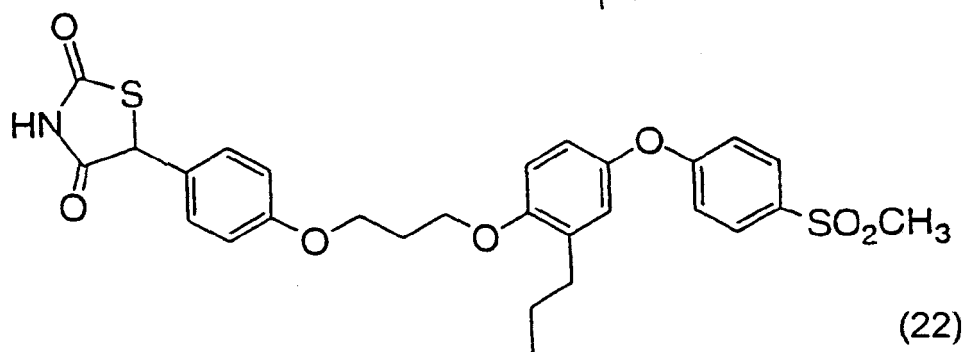
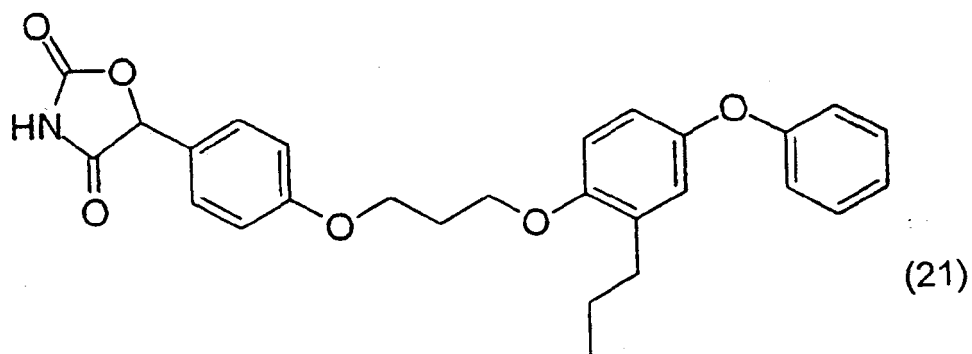
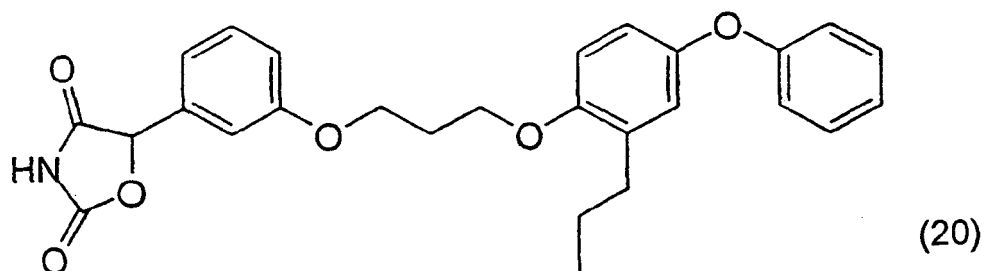
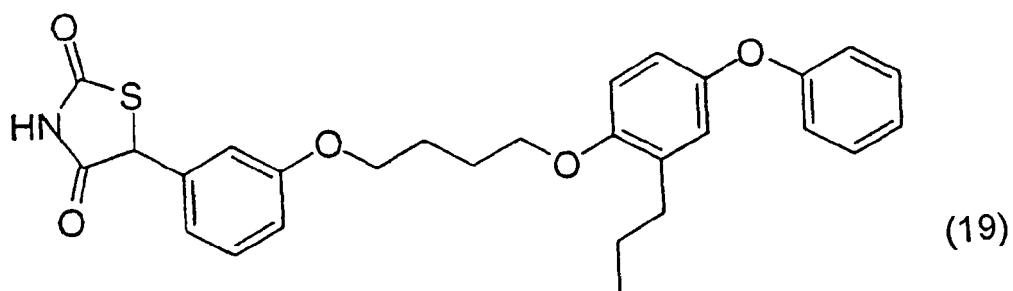


(8)

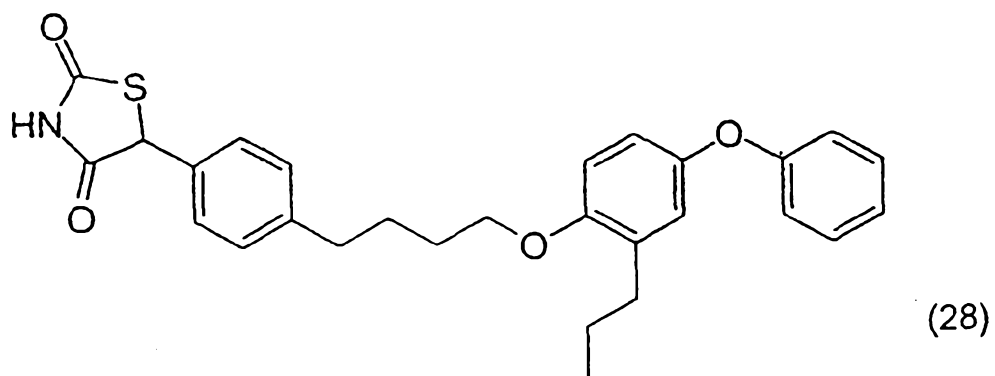
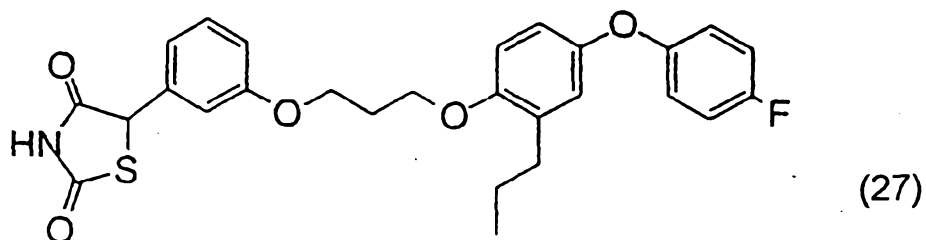
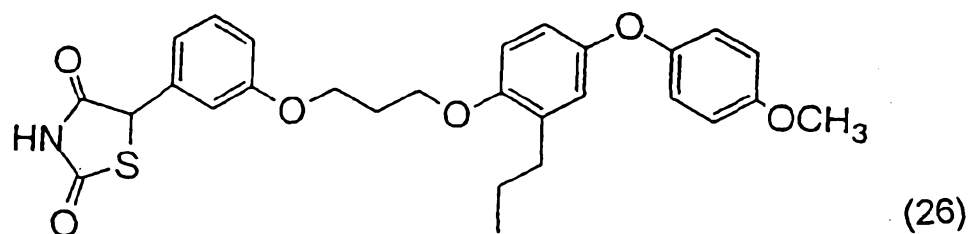
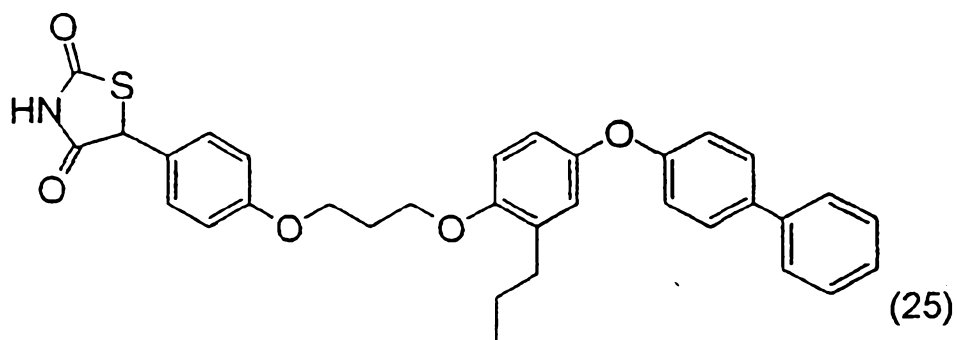
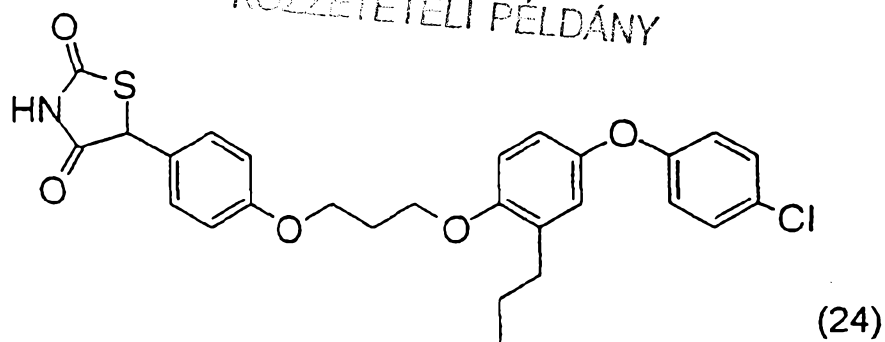


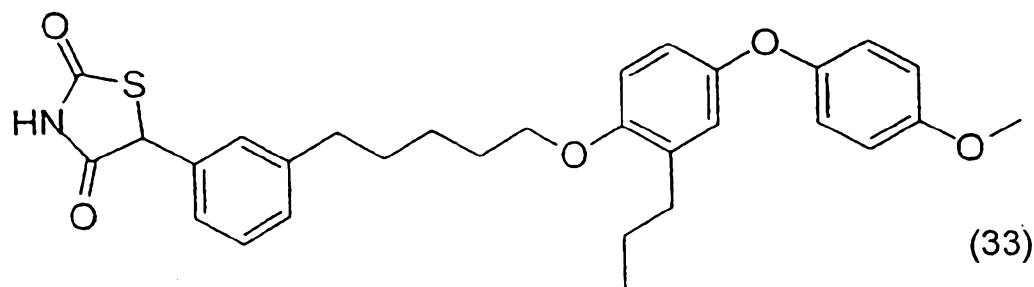
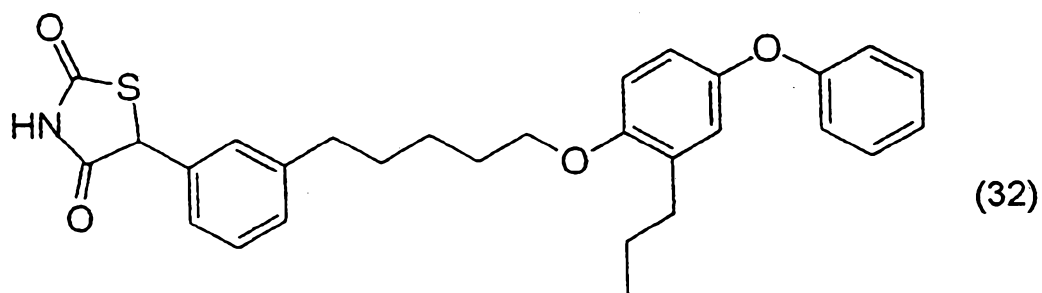
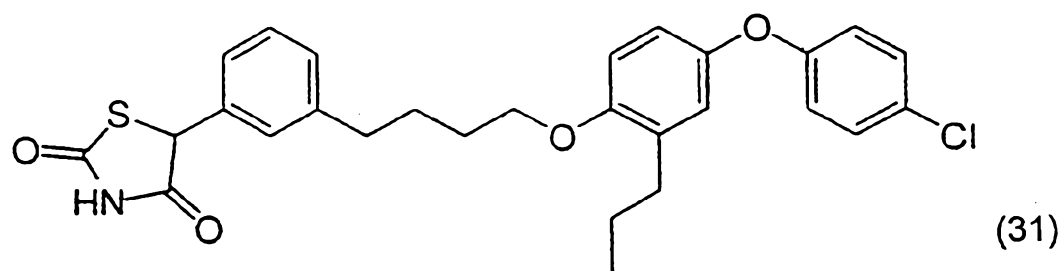
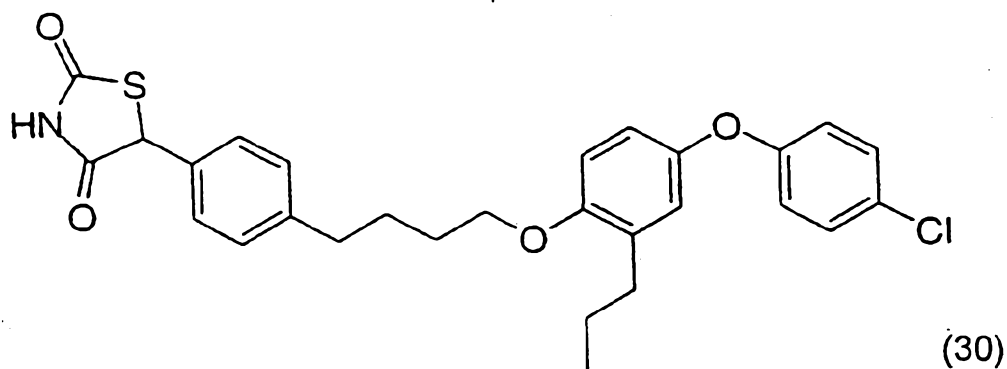
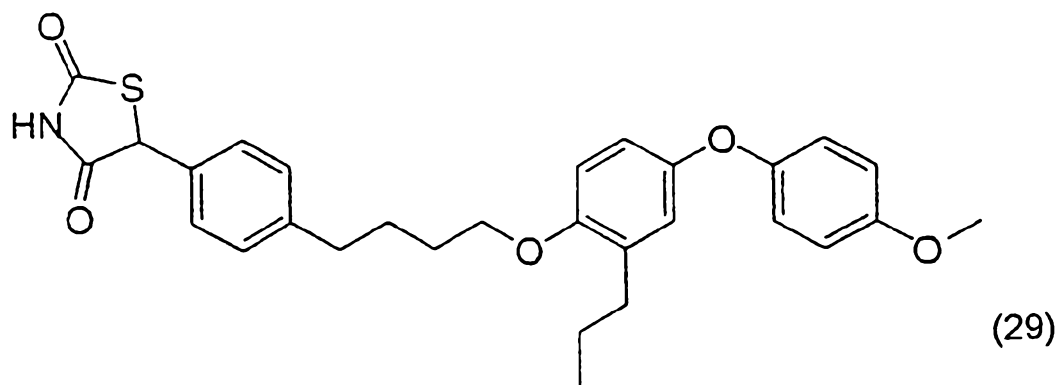
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

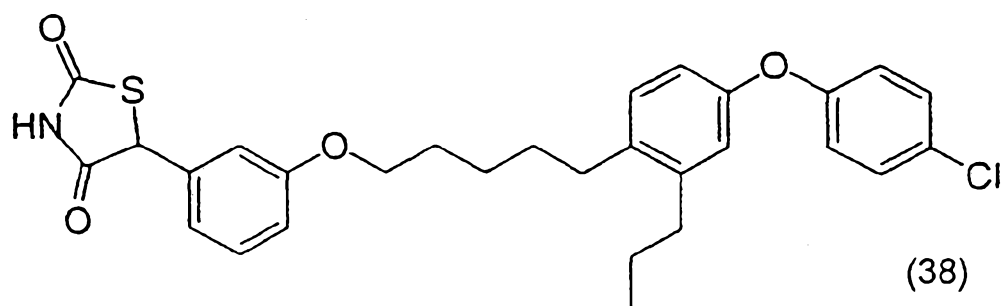
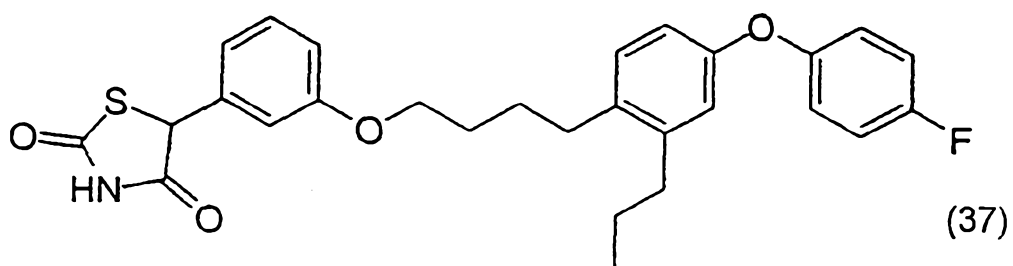
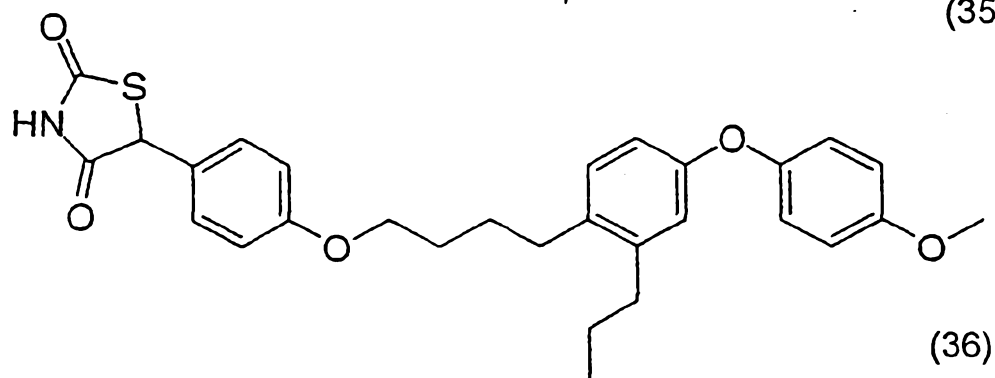
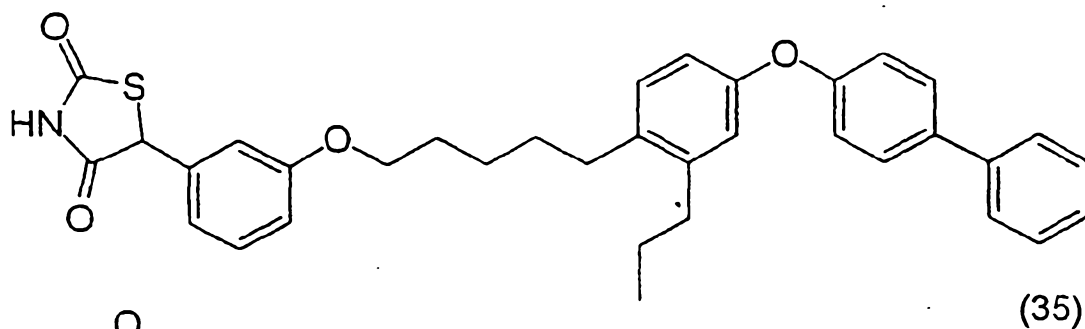
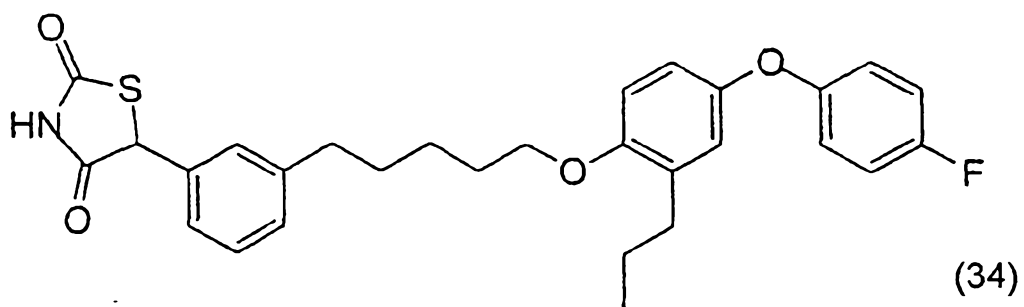


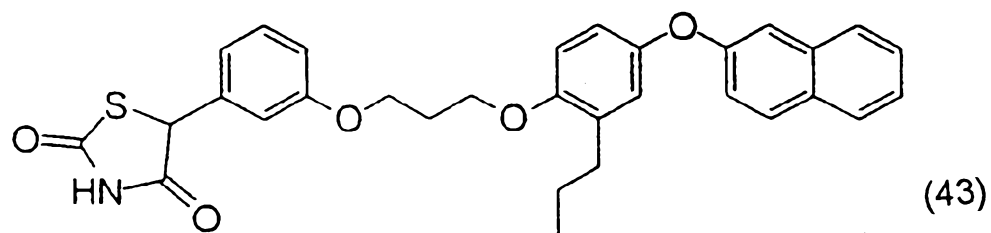
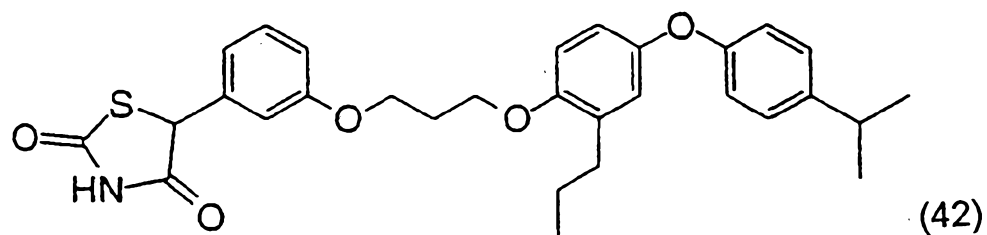
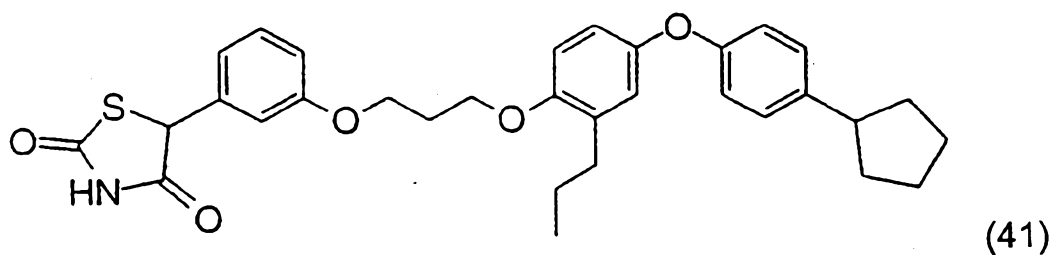
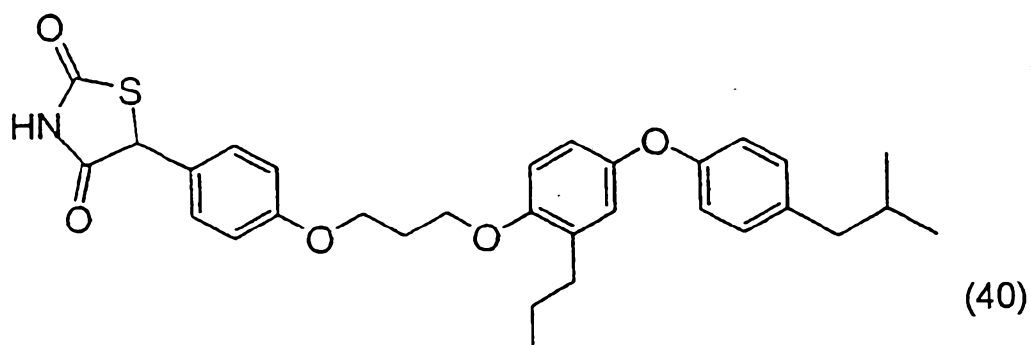
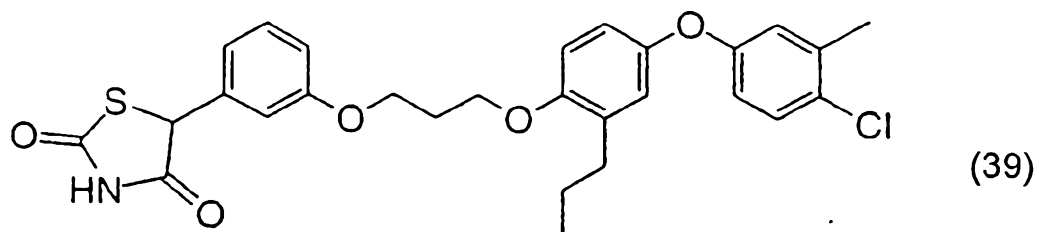


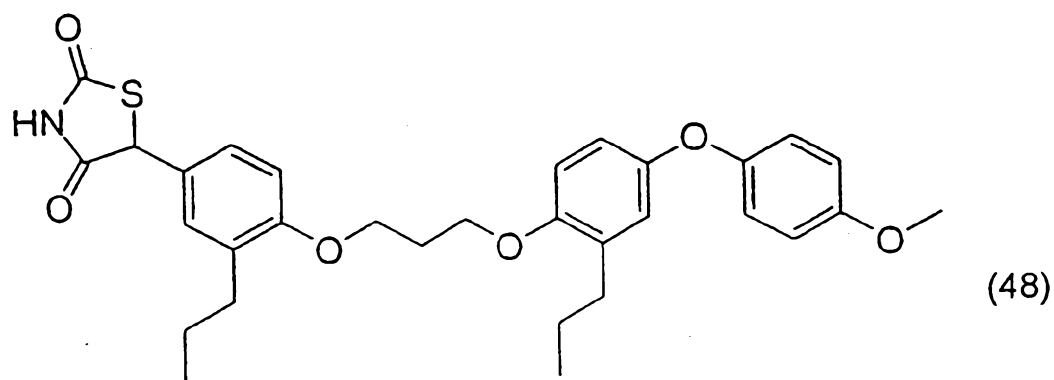
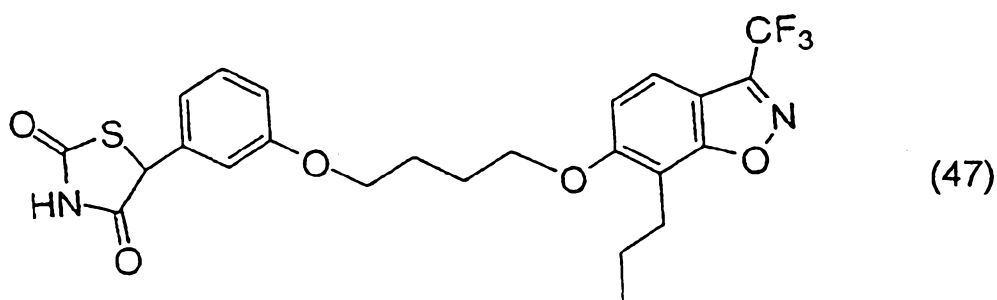
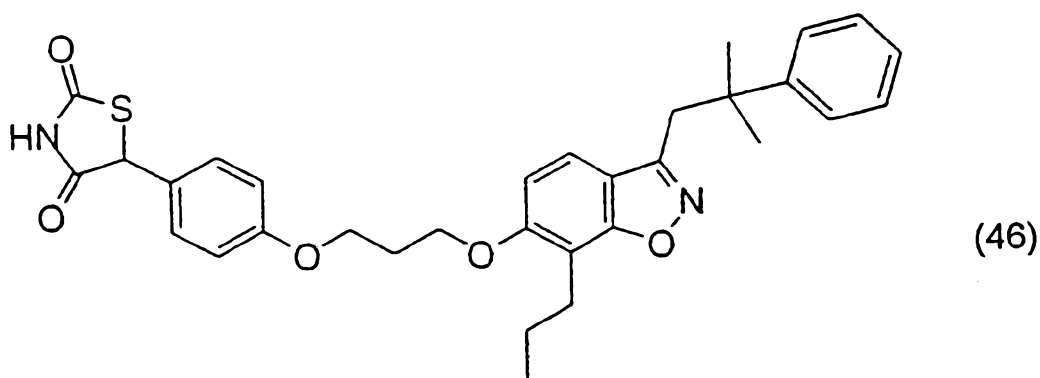
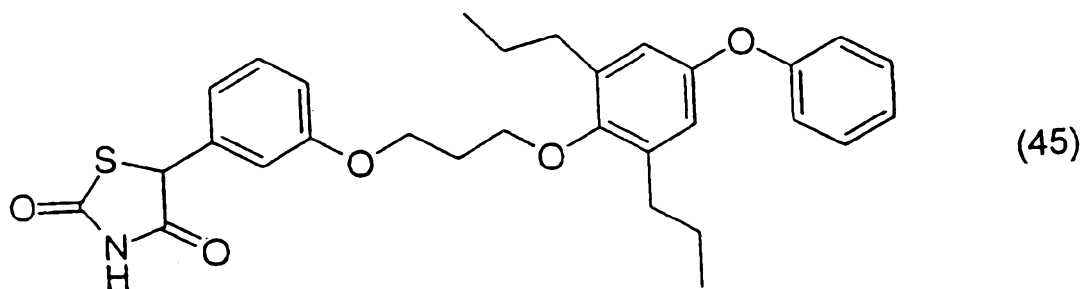
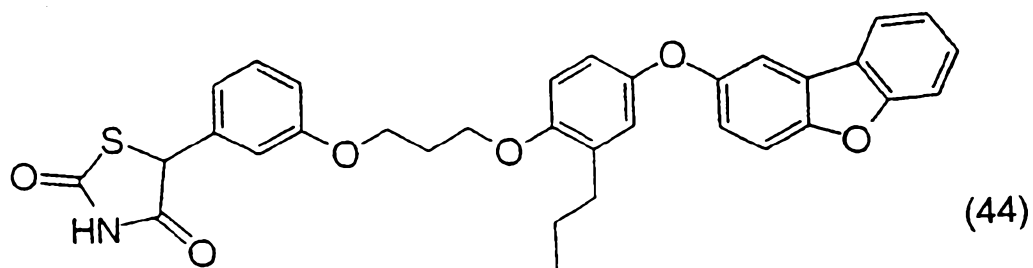
KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

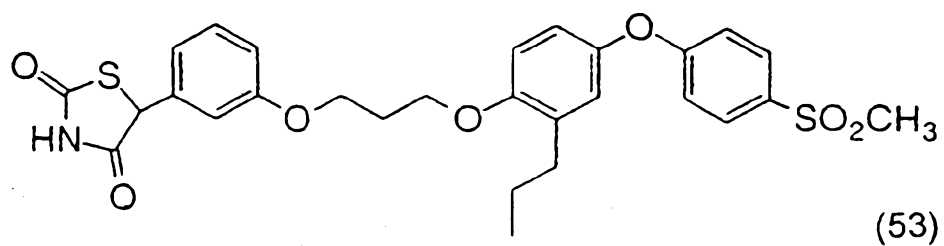
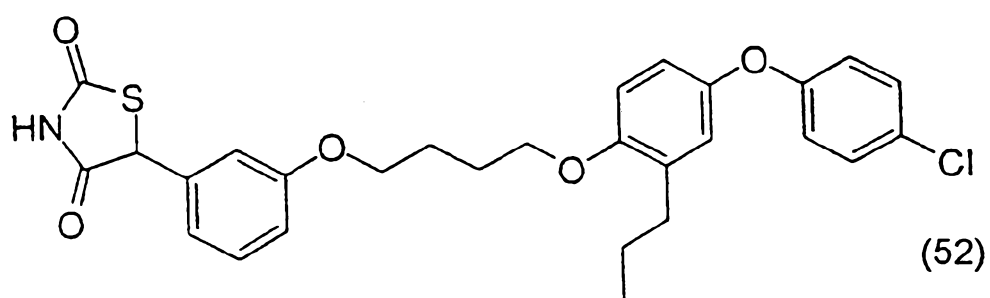
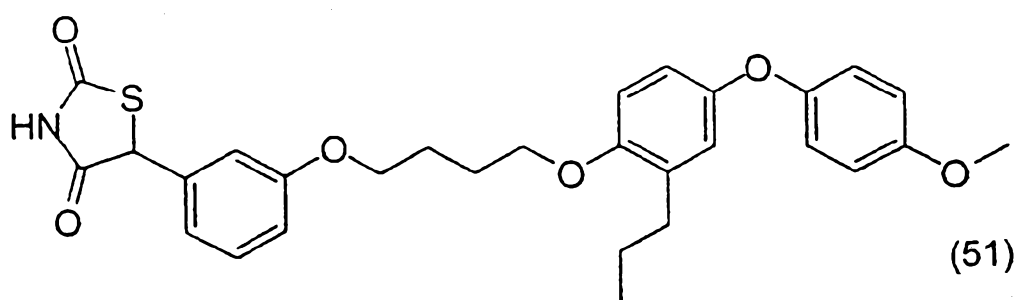
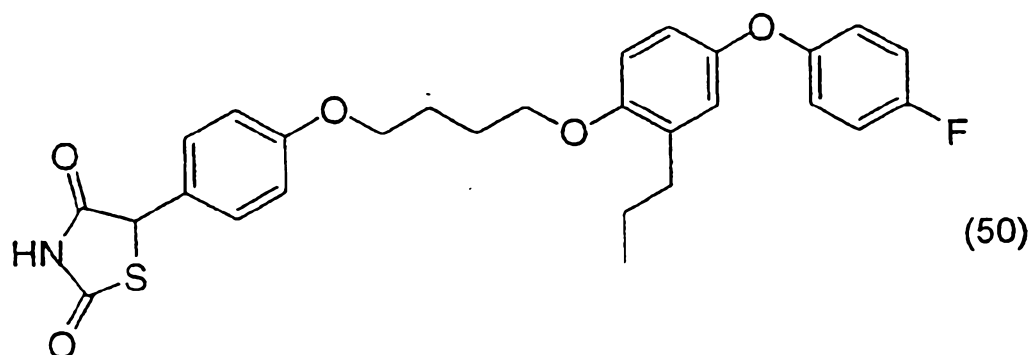
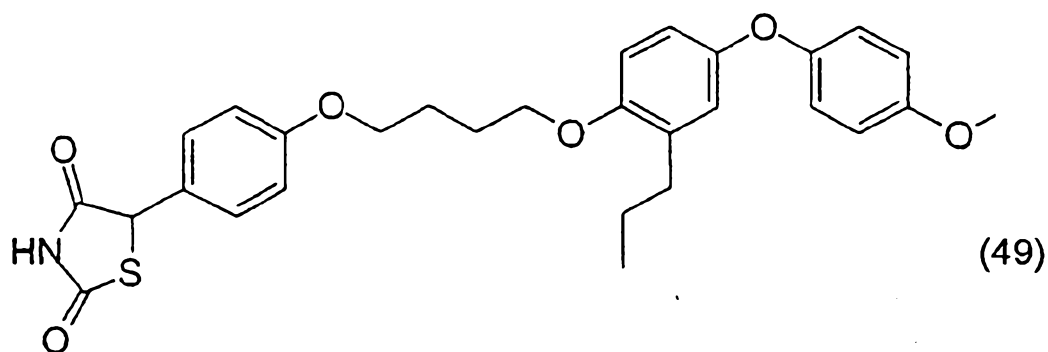


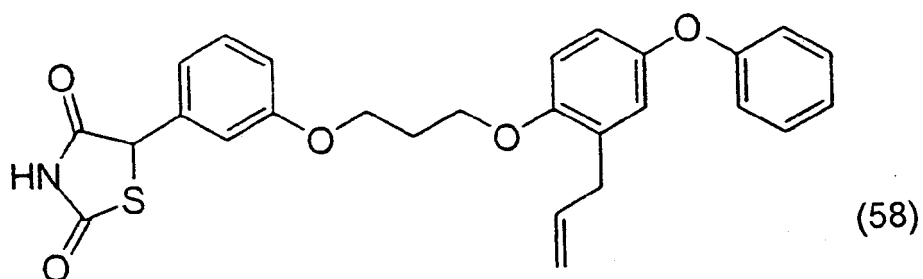
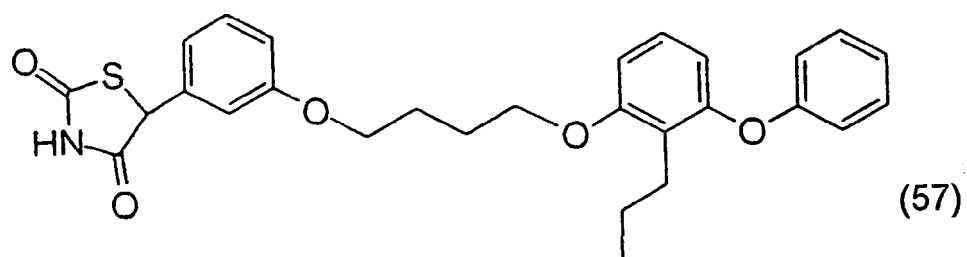
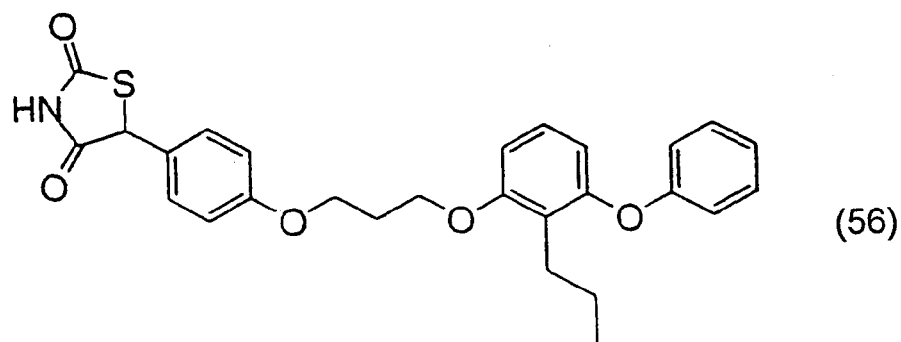
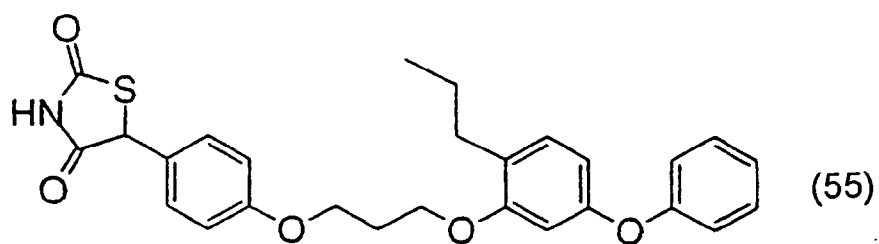
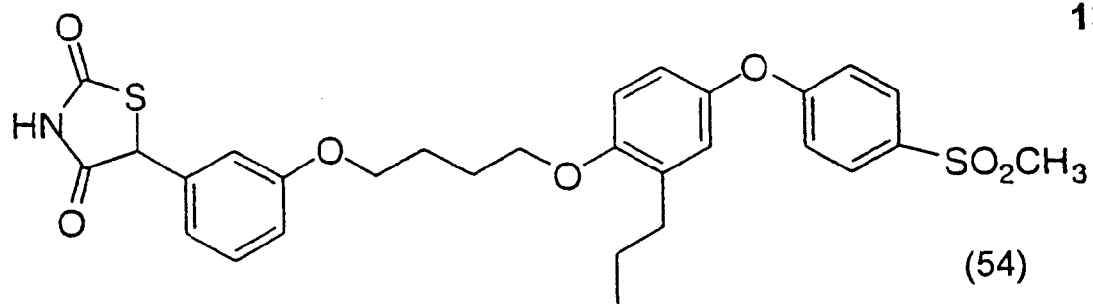


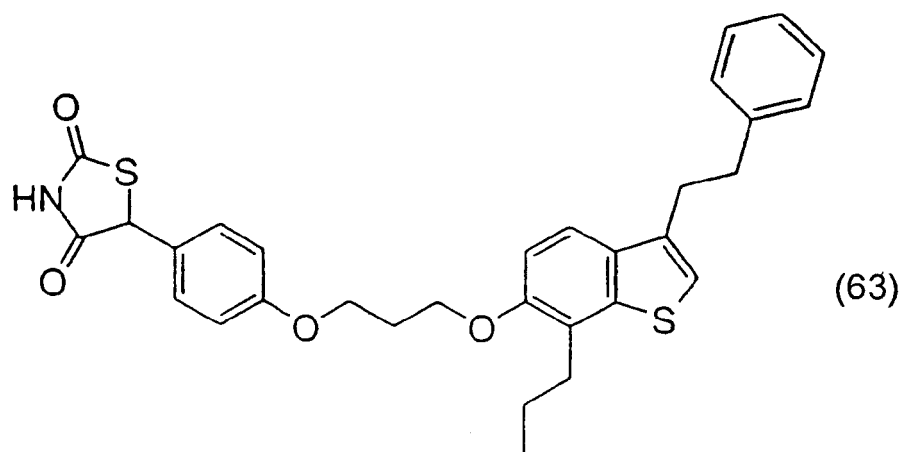
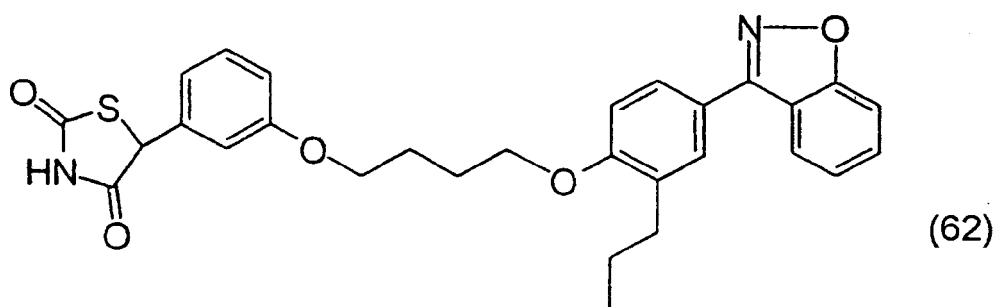
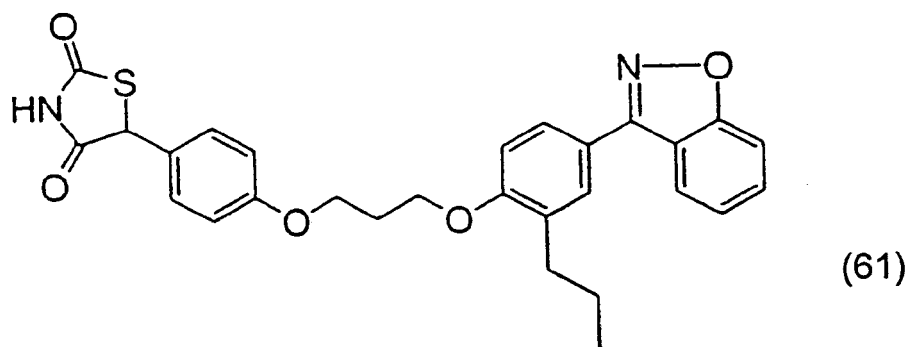
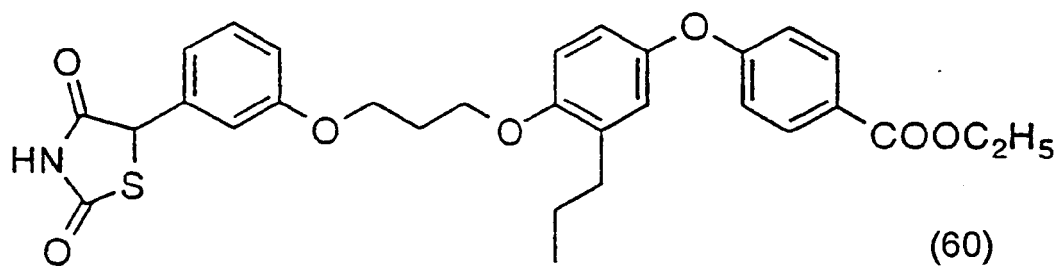
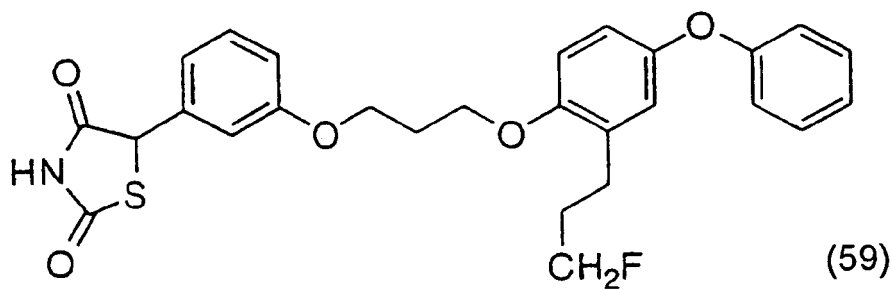


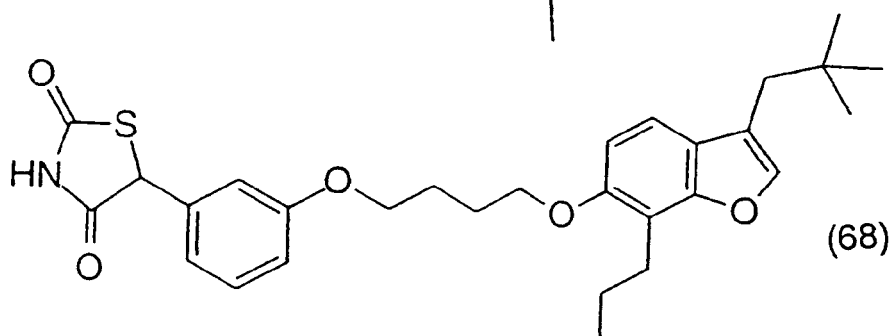
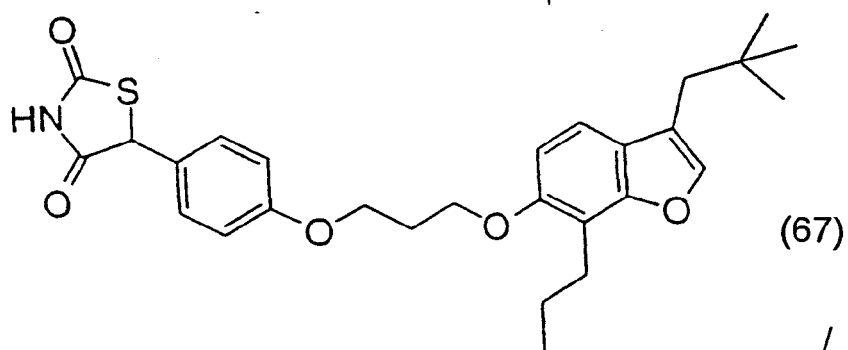
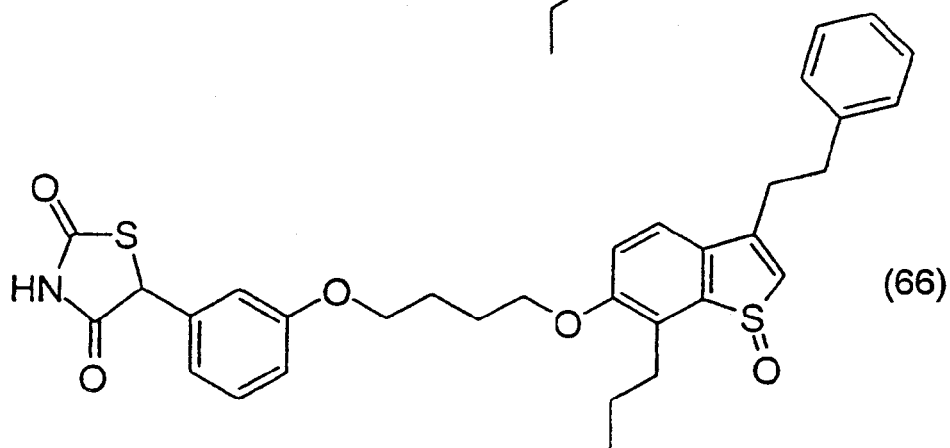
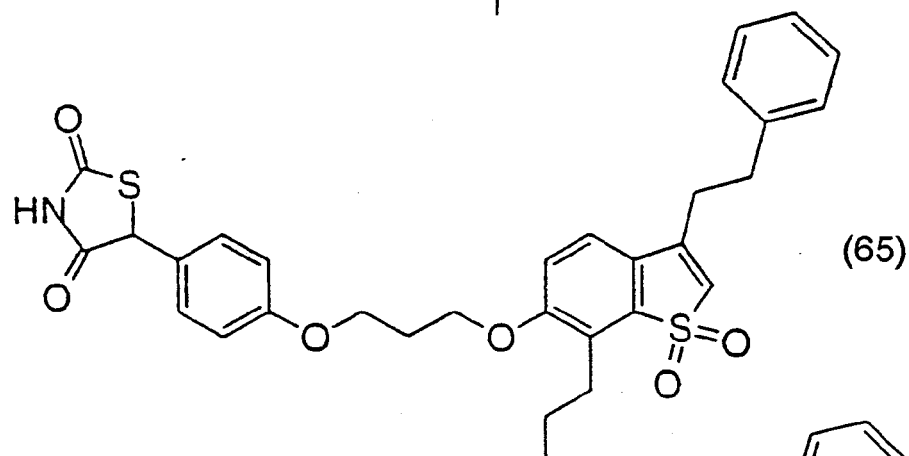
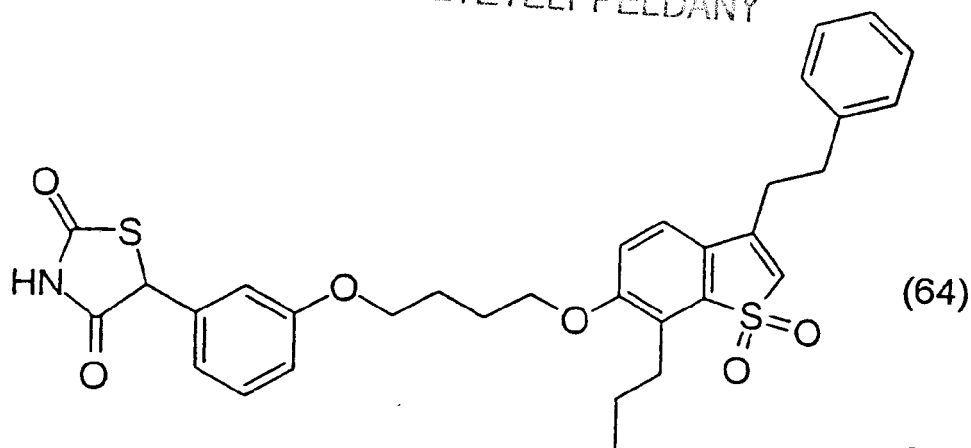


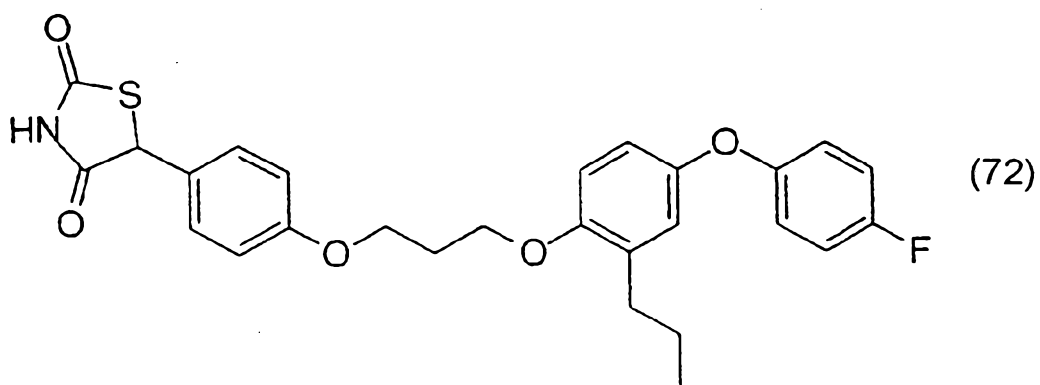
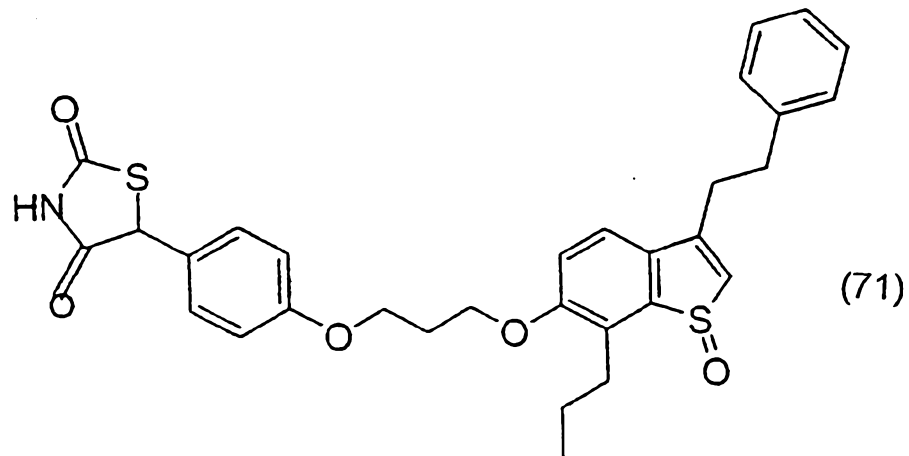
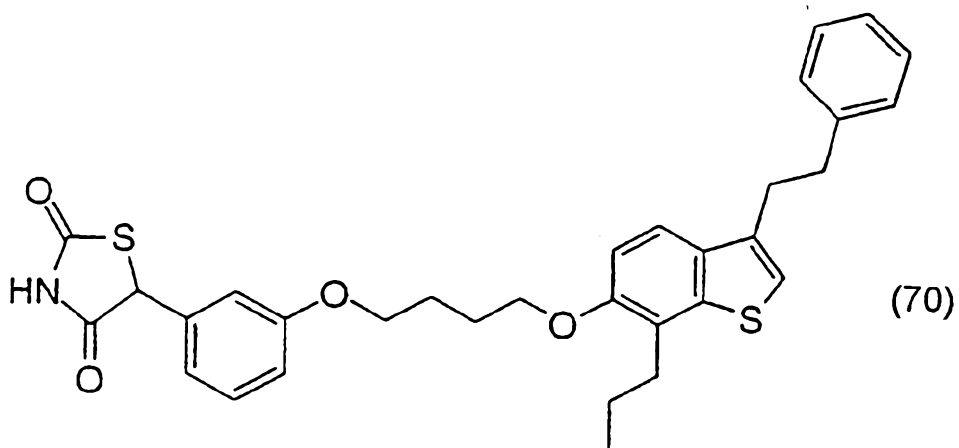
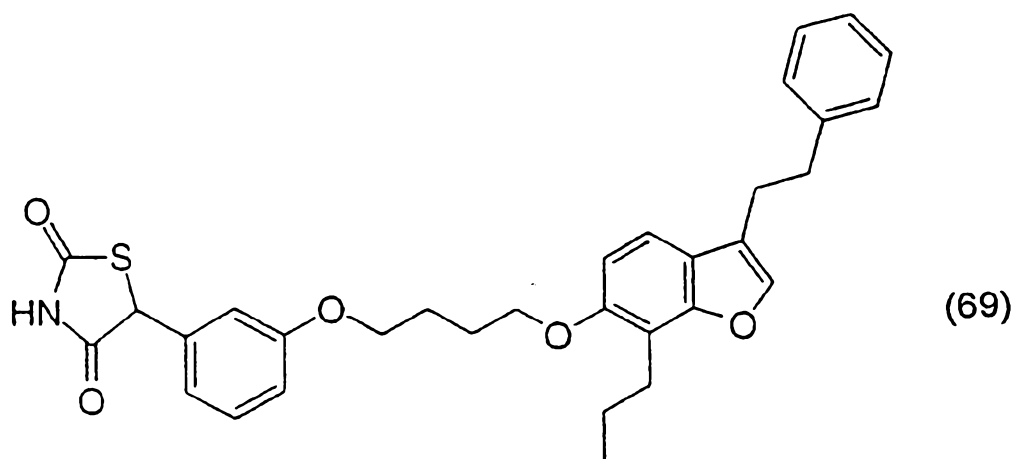




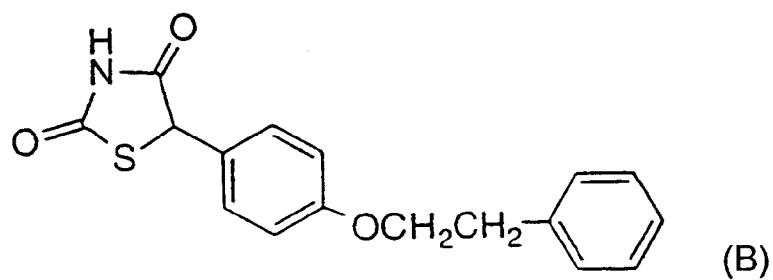
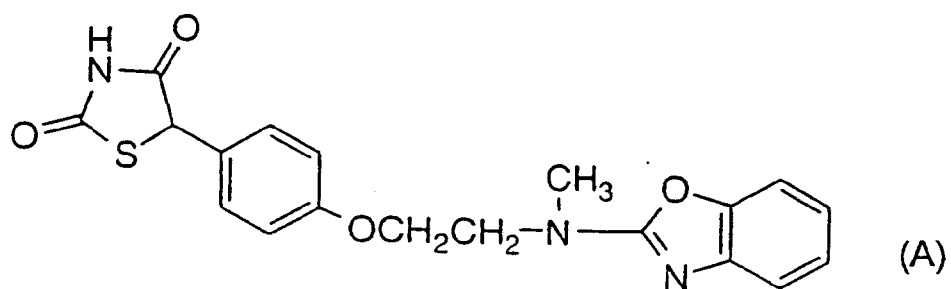
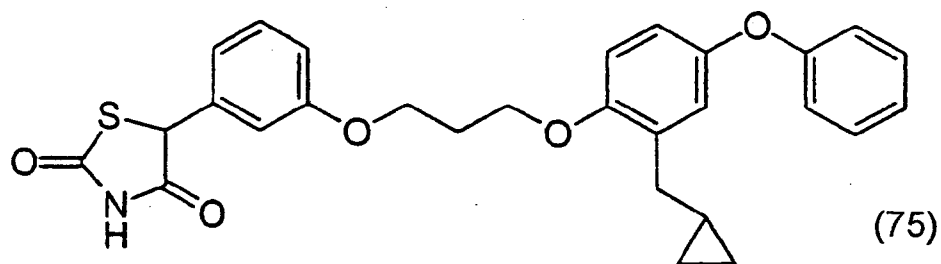
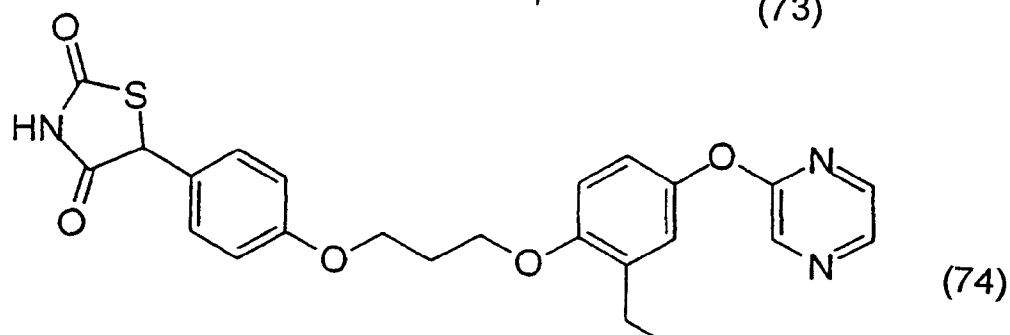
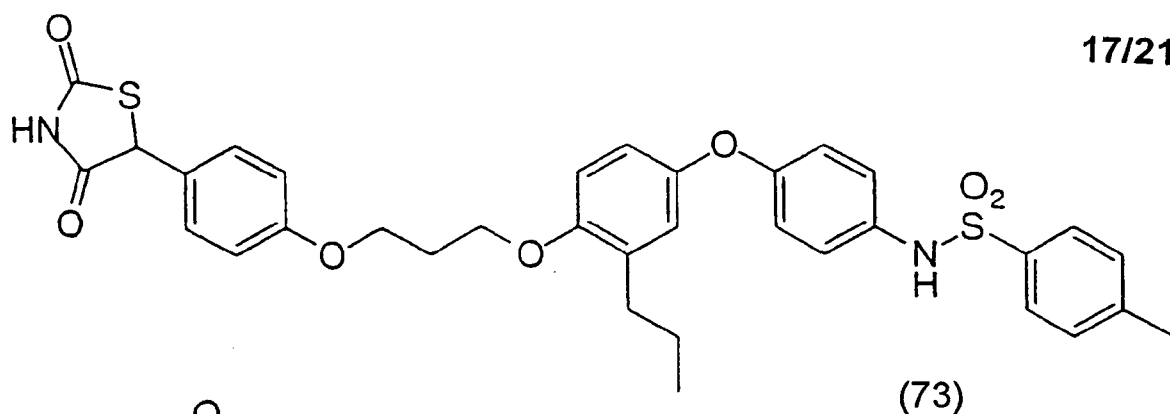


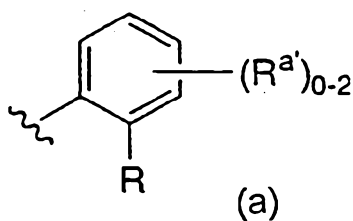
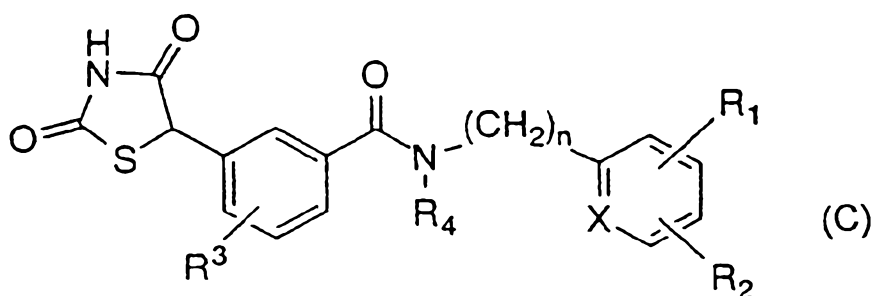




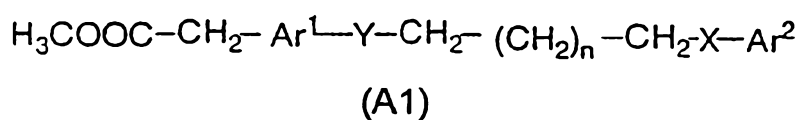


17/21

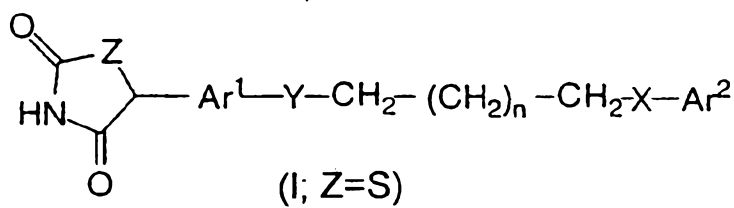




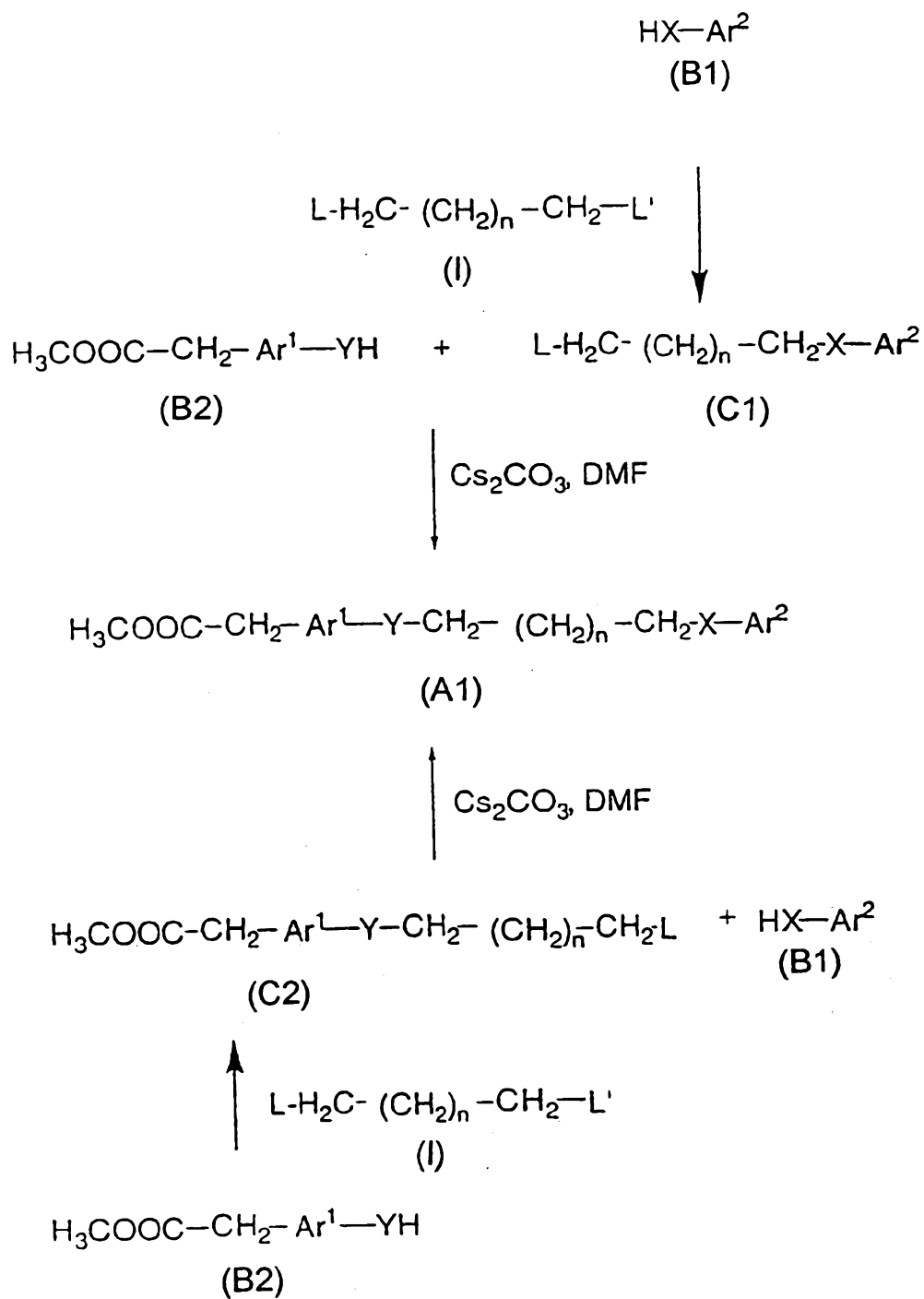
1. reakcióvázlat



a) LiHMDS, THF, TMSCl, NBS
b) ha Z=S, tiokarbamid, metoxi-etanol, HCl, reflux

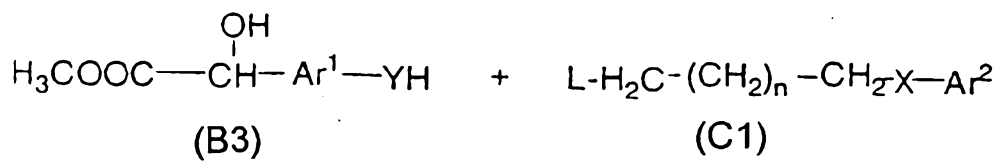


2. reakcióvázlat

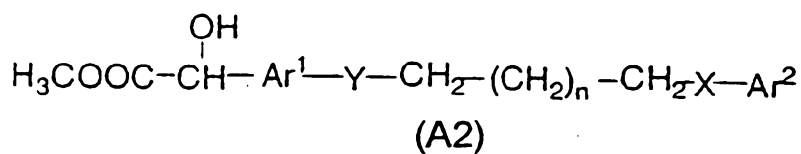


L és L' azonos vagy különböző kilépőcsoport

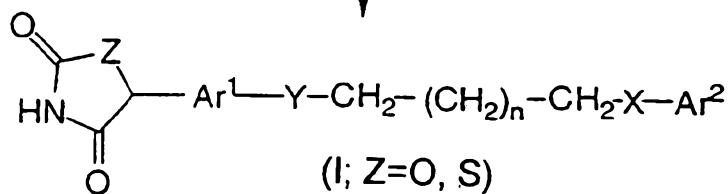
3. reakcióvázlat



Cs_2CO_3 , DMF



ha $\text{Z}=\text{O}$
 karbamid, nátrium-metoxid
 metanol, reflux
 ha $\text{Z}=\text{S}$
 a) tionil-klorid, piridin, toluol
 b) tiokarbamid, nátrium-acetát, etanol
 reflux és 2N HCl, reflux



4. reakcióvázlat

