



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 602 05 481 T2 2006.05.24

(12)

Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 392 674 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 602 05 481.8

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/GB02/02152

(96) Europäisches Aktenzeichen: 02 722 506.9

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 02/092590

(86) PCT-Anmeldetag: 09.05.2002

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 21.11.2002

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 03.03.2004

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 10.08.2005

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 24.05.2006

(51) Int Cl.⁸: C07D 333/16 (2006.01)

C07D 333/18 (2006.01)

C07D 307/42 (2006.01)

C07D 405/04 (2006.01)

C07D 409/04 (2006.01)

A61K 31/381 (2006.01)

A61P 3/10 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

0111523 11.05.2001 GB

(73) Patentinhaber:

SmithKline Beecham Corp., Philadelphia, Pa., US

(74) Vertreter:

HOFFMANN & EITLE, 81925 München

(72) Erfinder:

BESWICK, Paul John, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB; HAMLETT, Christopher Charles Frederick, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB; PATEL, Vipulkumar, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB; SIERRA, Michael Lawrence, 25, 91940 Les Ulis, FR; RAMSDEN, Nigel Grahame, Stevenage, Hertfordshire SG1 2NY, GB

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(54) Bezeichnung: FURAN AND THIOPHEN-DERIVATE DIE MENSCHLICHE PEROXISOME PROLIFERATOR AKTIVIEREN
VIERTE REZEPTOREN AKTIVIEREN

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

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

Beschreibung

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft bestimmte neue Verbindungen. Insbesondere betrifft die vorliegende Erfindung Verbindungen, die humane Peroxisomproliferator-aktivierte Rezeptoren ("hPPARs") aktivieren. Die vorliegende Erfindung betrifft ebenfalls Verfahren zur Herstellung der Verbindungen, ihre Verwendung in der Medizin, sie enthaltende pharmazeutische Zusammensetzungen und Verfahren zur Prävention oder Behandlung von PPAR-vermittelten Krankheiten oder Zuständen.

[0002] Mehrere unabhängige Risikofaktoren wurden mit kardiovaskulärer Krankheit in Verbindung gebracht. Diese schließen Hypertonie, erhöhte Fibrinogenspiegel, hohe Spiegel an Triglyceriden, erhöhtes LDL-Cholesterin, erhöhtes Gesamt-Cholesterin und niedrige Spiegel an HDL-Cholesterin ein. HMG CoA-Reduktaseinhibitoren ("Statine") sind nützlich zur Behandlung von Zuständen, die durch hohe LDL-c-Spiegel gekennzeichnet sind. Es wurde jetzt gezeigt, dass die Senkung von LDL-c nicht ausreichend zur Reduzierung des Risikos für kardiovaskuläre Krankheit bei manchen Patienten ist, insbesondere bei denjenigen mit normalen LDL-c-Spielen. Diese Bevölkerungsgruppe wird durch den unabhängigen Risikofaktor von niedrigem HDL-c identifiziert. Das erhöhte Risiko für kardiovaskuläre Krankheit, das mit niedrigen HDL-c-Spielen verbunden ist, wurde noch nicht erfolgreich durch eine Wirkstofftherapie angegangen (d.h. derzeit gibt es keine Wirkstoffe auf dem Markt, die nützlich zum Erhöhen von HDL-c sind). (C. L. Bisgaier, M. E. Pape, Curr. Pharm. Des. 1998, 4, 53–70).

[0003] Syndrom X (einschließlich Metabolismussyndrom) wird frei definiert als eine Sammlung von Abnormalitäten, die Hyperinsulinämie, Fettsucht, erhöhte Spiegel von Triglyceriden, Harnsäure, Fibrinogen, kleinen dichten LDL-Partikeln und Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1) und erhöhte Spiegel von HDL-c einschließen.

[0004] NIDDM wird als Insulinresistenz beschrieben, die wiederum einen abnormalen Glukoseausstoß und eine Abnahme der Glukoseaufnahme durch die Skelettmuskulatur verursacht. Diese Faktoren führen schließlich zu beeinträchtigter Glukosetoleranz (IGT) und Hyperinsulinämie.

[0005] Peroxisomproliferator-aktivierte Rezeptoren (PPARs) sind Orphan-Rezeptoren, die zur Steroid/Retinoidrezeptor-Superfamilie von Ligand-aktivierten Transkriptionsfaktoren gehören. Siehe z.B. T. M. Willson und W. Wahli, Curr. Opin. Chem. Biol. (1997) Bd. 1, S. 235–241 und T. M. Willson et. al., J. Med. Chem. (2000) Bd. 43, S. 527–549. Die Bindung von Agonistenliganden an den Rezeptor führt zu Veränderungen der Expressionsstärke von mRNAs, die durch PPAR-Zielgene kodiert werden.

[0006] Drei Säugetier-Peroxisomproliferator-aktivierte Rezeptoren wurden isoliert und mit PPAR-alpha, PPAR-gamma und PPAR-delta (ebenfalls als NUC1 oder PPAR-beta bekannt) bezeichnet. Diese PPARs regulieren die Expression von Zielgenen durch Bindung an DNA-Sequenzelemente, die als PPAR-Response-Elemente (PPRE) bezeichnet werden. Bis heute wurden PPREs in den Verstärkern einer Anzahl von Genen identifiziert, die Proteine kodieren, die den Lipidstoffwechsel regulieren, was nahelegt, dass PPARs eine Schlüsselrolle in der adipogenen Signalkaskade und Lipidhomöostase spielen (H. Keller und W. Wahli, Trends Endocrin. Metab., 291–296, 4 (1993)).

[0007] Es wurde jetzt berichtet, dass Thiazolidindione hochwirksame und selektive Aktivatoren von PPAR-gamma sind und direkt an den PPAR-gamma-Rezeptor binden (J. M. Lehmann et. al., J. Biol. Chem. 12953–12956, 270 (1995)), was einen Nachweis liefert, dass PPAR-gamma ein mögliches Ziel für die therapeutischen Wirkungen der Thiazolidindione ist.

[0008] Es wurde gezeigt, dass Aktivatoren des Kernrezeptors PPAR γ , z.B. Troglitazon, in der Klinik die Insulinwirkungen steigern, Serumglukose reduzieren und kleine, aber signifikante Wirkungen auf die Reduzierung von Serumtriglyceridspiegeln bei Patienten mit Typ 2 Diabetes haben. Siehe z.B. D. E. Kelly et al., Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes, 90–96, 5 (2), (1998); M. D. Johnson et al., Ann. Pharmacother., 337–348, 32 (3), (1997); und M. Leutenegger et al., Curr. Ther. Res., 403–416, 58 (7), (1997).

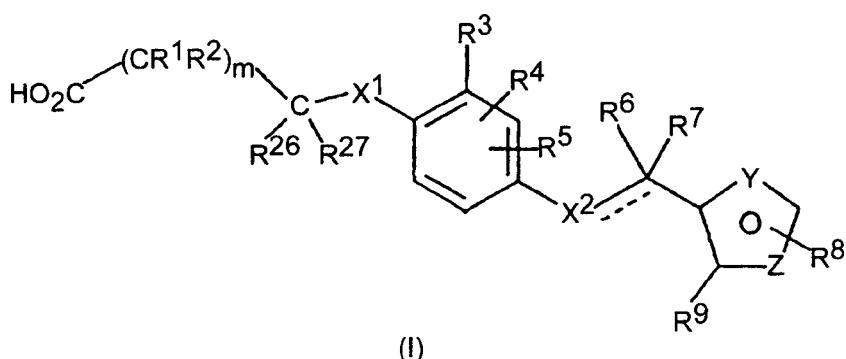
[0009] Der Mechanismus für diese Triglycerid-senkende Wirkung scheint vorherrschend eine erhöhte Clearance von Lipoproteinen sehr niedriger Dichte (VLDL) durch Induktion von Lipoproteinlipase-(LPL)-Gengenexpression zu sein. Siehe z.B. B. Staels et al., Arterioscler. Thromb., Vasc. Biol., 1756–1764, 17 (9), (1997).

[0010] Fibrate sind eine Klasse von Wirkstoffen, die Serumtriglyceride um 20–50% senken, LDLc um 10–15% senken, die LDL-Teilchengröße vom stärker atherogenen kleinen dichten zum normalen dichten LDL verschie-

den und HDLc um 10–15% erhöhen können. Experimentelle Nachweise zeigen, dass die Wirkungen von Fibronectin auf Serumlipide durch Aktivierung von PPAR α vermittelt werden. Siehe z.B. B. Staels et al., Curr. Pharm. Des., 1–14, 3 (1), (1997). Die Aktivierung von PPAR α führt zur Transkription von Enzymen, die den Fettsäurekatabolismus erhöhen und die De-Novo-Synthese von Fettsäure in der Leber verringern, was zu einer verringerten Triglyceridsynthese und VLDL-Produktion/Sekretion führt. Zusätzlich verringert eine PPAR α -Aktivierung die Produktion von apoC-III. Die Reduktion von apoC-III, einem Inhibitor der LPL-Aktivität, erhöht die Clearance von VLDL. Siehe z.B. J. Auwerx et al., Atherosclerosis, (Shannon, Irel.), S29–S37, 124 (Suppl.), (1996).

[0011] Bestimmte Verbindungen, die einen oder mehrere der PPARs aktivieren oder in anderer Weise damit wechselwirken, wurden mit der Regulation von Triglycerid- und Cholesterinspiegeln in Tiermodellen in Verbindung gebracht. Siehe z.B. US-PSen 5,847,008 (Doepper et al.) und 5,859,051 (Adams et al.) und die PCT-Veröffentlichungen WO 97/28149 (Leibowitz et al.) und WO 99/04815 (Shimokawa et al.). In einem neueren Bericht (Berger et al., J. Biol. Chem. (1999), Bd. 274, S. 6718–6725) wurde angegeben, dass die PPAR δ -Aktivierung Glukose- oder Triglyceridspiegel nicht zu modulieren scheint.

[0012] Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Formel (I) und pharmazeutisch akzeptable Salze, hydrolysierbare Ester und Solvate davon bereit:



worin

X¹ O, S, NH oder NCH₃, C₁₋₃-Alkyl ist;

R¹ und R² unabhängig H oder C₁₋₃-Alkyl sind;

R³, R⁴ und R⁵ unabhängig H, CH₃, OCH₃, CF₃ oder Halogen sind;

R²⁶ und R²⁷ unabhängig H oder C₁₋₃-Alkyl sind oder R²⁶ und R²⁷ zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 5-gliedrigen Cycloalkyl-Ring bilden können;

m 0–3 ist;

X² (CR¹⁰R¹¹)_n, O, S oder OCH₂ ist;

n 1 oder 2 ist;

R⁶, R⁷, R¹⁰ und R¹¹ unabhängig H, F, C₁₋₆-Alkyl, Phenyl oder Allyl darstellen oder eine Doppelbindung bilden, wie sie durch die angegebene gestrichelte Linie dargestellt wird;

ein Vertreter aus Y und Z CH ist und der andere Vertreter S oder O ist, mit der Maßgabe, daß Y nicht substituiert sein kann und Z nur substituiert sein kann, wenn es Kohlenstoff ist;

R⁸ Phenyl oder Pyridyl ist (worin das N in Position 2 oder 3 ist), von denen jedes gegebenenfalls mit einem oder mehreren aus Halogen, CF₃, OCF₃ und linearem oder verzweigtem C₁₋₆-Alkyl substituiert sein kann, mit der Maßgabe, daß das N unsubstituiert ist, wenn R³ Pyridyl ist;

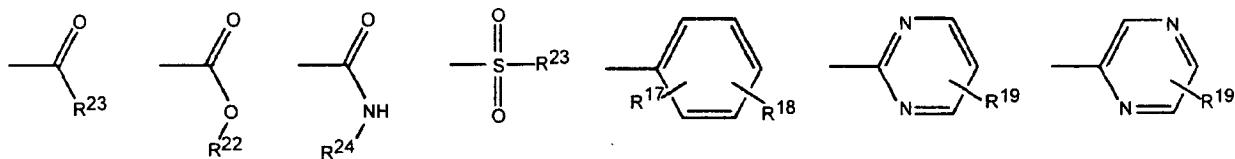
R⁹ C₁₋₆-Alkyl, CF₃ oder -CH₂D ist, worin D ausgewählt ist aus:

A:



worin

R¹² aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus den nachfolgend dargestellten Einheiten besteht:



R¹⁷ und R¹⁸ unabhängig Wasserstoff, C₁₋₆-Alkyl, C₁₋₆-Perfluoralkyl, C₁₋₆-Acyl, -OC₁₋₆-Alkyl, Perfluor-OC₁₋₆-alkyl oder 1-Hydroxy-C₁₋₆-alkyl sind;

R¹⁹ C₁₋₆-Alkyl ist;

R²² C₁₋₆-Alkyl, 6-gliedriges Aryl, 5-gliedriges Heteroaryl oder -C₁₋₆-Alkylenaryl ist;

R²³ C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, 6-gliedriges Aryl oder 5-gliedriges Heteroaryl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, die ausgewählt sind aus Perfluor-C₁₋₆-alkyl, Perfluor-OC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, -OC₁₋₆-Alkyl und -SC₁₋₆-Alkyl; und

R²⁴ C₁₋₆-Alkyl, -C₁₋₆-Alkylenaryl-C₁₋₆-alkylaryl oder 6-gliedriges Aryl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, die ausgewählt sind aus Perfluor-C₁₋₆-alkyl, Perfluor-OC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, -OC₁₋₆-Alkyl und -SC₁₋₆-Alkyl;

B:



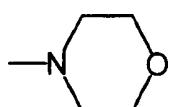
worin Z O, N oder S ist (man bemerke, daß die gestrichelte Bindung, wenn Z N ist, an den Stickstoff im Ring sowie an jeden der Kohlenstoffe im Ring gebunden sein kann);

C:

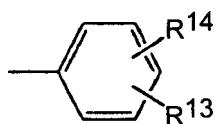


worin R²⁰ C₁₋₆-Alkyl, 6-gliedriges Aryl, -O-Alkyl, Hydroxy oder 1-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl ist;

D:

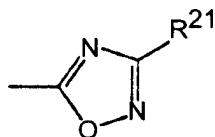


E:



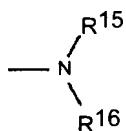
worin R¹³ und R¹⁴ unabhängig Halogen, 6-gliedriges Aryl oder 5-gliedriges Heteroaryl sind, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, die ausgewählt sind aus Perfluor-C₁₋₆-alkyl, Perfluor-OC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, -OC₁₋₆-Alkyl und -SC₁₋₆-Alkyl;

F:



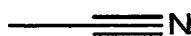
worin R²¹ C₁₋₃-Alkyl, -C₁₋₆-Alkylenphenyl oder 6-gliedriges Aryl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, die ausgewählt sind aus CN, 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl, bicyclischem Aryl oder bicyclischem Heteroaryl, Perfluor-C₁₋₆-alkyl, Perfluor-OC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, -OC₁₋₆-Alkyl und -SC₁₋₆-Alkyl;

G:

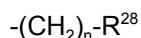


R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₀₋₆-Alkylen-6-gliedriges Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 C₁₋₃-Alkyl- oder -Alkoxy-Gruppen, C₀₋₆-Alkylen-5-gliedriges Heteroaryl, Pyridyl, bicyclisches Aryl oder bicyclisches Heteroaryl oder R¹² wie oben definiert sind;

H:



I:



worin n 1 oder 3 ist, R²⁸ 6-gliedriges Aryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder bicyclisches Aryl oder bicyclisches Heteroaryl ist;

J:



K:



worin R²¹ wie oben definiert ist.

[0013] Wie hier verwendet, bedeutet in "Aryl" oder jedem Ausdruck oder Begriff, der Aryl einschließt, wie "C₁₋₆-Alkylenaryl", das "Aryl" eine Phenyl-Gruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Heteroaryl-Gruppe. Wie hier verwendet, bedeutet der Begriff "Heteroaryl" eine 5- oder 6-gliedrige Heteroaryl-Gruppe.

[0014] Wie hier verwendet, kann jede solche "Aryl"- oder "Heteroaryl"-Gruppe gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, CN, Dimethylamino, Perfluor-C₁₋₆-Alkyl, Perfluor-OC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, -OC₁₋₆-Alkyl, -C₁₋₆-Alkylen-OC₁₋₆-alkyl und -SC₁₋₆-Alkyl besteht.

[0015] In einem anderen Aspekt offenbart die vorliegende Erfindung ein Verfahren zur Prävention oder Behandlung einer Krankheit oder eines Zustandes, die/der durch einen oder mehrere humane PPAR-alpha, -gamma oder -delta ("hPPARs") vermittelt wird, umfassend die Verabreichung einer therapeutisch wirksamen Menge einer Verbindung dieser Erfindung. hPPAR-vermittelte Krankheiten oder Zustände schließen ein: Dyslipidämie, einschließlich assoziierter diabetischer Dyslipidämie und gemischter Dyslipidämie, Syndrom X (wie in dieser Anmeldung definiert, umfasst dies Metabolismusdyndrom), Herzversagen, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Krankheit, einschließlich Atherosklerose, Arteriosklerose und Hypertriglyceridämie, Typ II Diabetes mellitus, Typ I Diabetes, Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Entzündung, epitheliale hyperproliferative Krankheiten, einschließlich Ekzem und Psoriasis, und Zustände, die mit Lunge und Darm verbunden sind, und Regulation von Appetit und Nahrungsaufnahme bei Patienten, die an Störungen wie Fettsucht, Anorexia bulimia und Anorexia nervosa leiden. Insbesondere sind die Verbindungen dieser Erfindung nützlich in der Behandlung und Prävention von Diabetes und kardiovaskulären Krankheiten und Zuständen, die Atherosklerose, Arteriosklerose, Hypertriglyceridämie und gemischte Dyslipidämie einschließen.

[0016] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung pharmazeutische Zusammensetzungen bereit, die eine Verbindung der Erfindung umfassen, bevorzugt in Verbindung mit einem pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsmittel oder Träger.

[0017] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung eine Verbindung der Erfindung zur Verwendung in der Therapie und insbesondere in der Humanmedizin bereit.

[0018] In einem anderen Aspekt stellt die vorliegende Erfindung die Verwendung einer Verbindung der Erfindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer/eines hPPAR-vermittelten Krankheit oder Zustands bereit.

[0019] Wie hier verwendet, bedeutet "eine Verbindung der Erfindung" eine Verbindung der Formel (I) oder einen pharmazeutisch akzeptablen hydrolysierbaren Ester oder ein Solvat davon.

[0020] Obwohl hydrolysierbare Ester im Umfang dieser Erfindung eingeschlossen sind, sind die Säuren bevorzugt, weil die Daten nahelegen, dass (obwohl die Ester nützliche Verbindungen sind) es gerade die Säuren sein können, zu denen sie hydrolysieren, die die aktiven Verbindungen sind. Ester, die leicht hydrolysieren, können die Carbonsäure in den Testbedingungen oder *in vivo* erzeugen. Allgemein ist die Carbonsäure sowohl aktiv im Bindungs- als auch transienten Transfektionstest, während der Ester gewöhnlich nicht gut bindet, aber aktiv im transienten Transfektionstest ist, vermutlich aufgrund von Hydrolyse. Bevorzugte hydrolysierbare Ester sind C₁₋₆-Alkylester, worin die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein kann. Methyl- oder Ethylester sind besonders bevorzugt.

[0021] Bevorzugt sind R²⁶ und R²⁷ unabhängig H oder CH₃. Besonders bevorzugt sind R¹ und R² H.

[0022] Bevorzugt ist m 0.

[0023] Bevorzugt ist X¹ O, S, NH oder NCH₃. Besonders bevorzugt ist X¹ O oder S.

[0024] Bevorzugt ist X² (CR¹⁰R¹¹)_n, O oder S, worin n bevorzugt 1 ist.

[0025] Bevorzugt sind R⁶, R⁷, R¹⁰ und R¹¹ H.

[0026] Bevorzugt ist R⁸ Phenyl, gegebenenfalls substituiert mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten, die unabhängig aus CH₃, OCH₃, CF₃ oder Halogen ausgewählt sind.

[0027] Bevorzugt ist R⁸, ob Phenyl oder Pyridyl, mono- oder disubstituiert. Wenn es disubstituiert ist, ist bevorzugt einer der Substituenten Halogen, besonders bevorzugt ist einer Halogen und der andere ist CF₃.

[0028] Besonders bevorzugt ist R⁸, ob Phenyl oder Pyridyl, monosubstituiert. Wenn es monosubstituiert ist, ist der Substituent bevorzugt in der para-Position am Ring und ist am meisten bevorzugt CF₃.

[0029] Bevorzugt ist R³ H, CH₃ oder CF₃. Besonders bevorzugt ist R³ CH₃.

[0030] Bevorzugt sind R⁴ und R⁵ beide H.

[0031] Bevorzugt ist R⁹ C₁₋₆-Alkyl, CF₃ oder CH₂D, worin D aus den Einheiten G, H, I, J und K ausgewählt ist.

[0032] Wenn D die Einheit I darstellt, ist n bevorzugt 1 oder 2 und R²⁸ ist Pyridyl oder gegebenenfalls substituiertes Phenyl.

[0033] Wenn D die Einheit J oder K darstellt, ist R²¹ bevorzugt C₁₋₃-Alkyl, C₁₋₆-Alkylenphenyl, eine bicyclische Heteroarylgruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Heteroarylgruppe.

[0034] Wenn D die Einheit G darstellt, stellen R¹⁵ und R¹⁶ bevorzugt unabhängig C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, Phenyl, -C₁₋₆-Alkylenphenyl (gegebenenfalls substituiert) oder -C₁₋₆-Alkylenpyridyl dar.

[0035] Obwohl die bevorzugten Gruppen für jede Variable oben allgemein getrennt für jede Variable aufgeführt wurden, schließen bevorzugte Verbindungen dieser Erfindung diejenigen ein, in denen mehrere oder jede Variable in Formel (I) aus den bevorzugten, besonders bevorzugten oder am meisten bevorzugten Gruppen für jede Variable ausgewählt sind. Deshalb soll diese Erfindung alle Kombinationen von bevorzugten, besonders bevorzugten und am meisten bevorzugten Gruppen einschließen.

[0036] Bevorzugt sind die Verbindungen der Formel (I) hPPAR-Agonisten. Die hPPAR Agonisten der Formel (I) können Agonisten nur eines Typs ("selektive Agonisten"), Agonisten für zwei PPAR-Untertypen ("duale Agonisten") oder Agonisten für alle drei Untertypen ("Panagonisten") sein. Wie hier verwendet, sind mit "Agonist" oder "aktivierende Verbindung" oder "Aktivator" oder dergleichen diejenigen Verbindungen gemeint, die einen pKi-Wert von wenigstens 6,0, bevorzugt wenigstens 7,0, für den relevanten PPAR, z.B. hPPARδ, im nachfolgend beschriebenen Bindungstest aufweisen und die wenigstens 50% Aktivierung des relevanten PPAR relativ zur entsprechenden angegebenen Positivkontrolle im unten beschriebenen Transfektionstest bei Konzentrationen von 10⁻⁵ M oder weniger erreichen. Besonders bevorzugt erreichen die Verbindungen dieser Erfindung

50% Aktivierung wenigstens eines humanen PPAR im relevanten Transfektionstest bei Konzentrationen von 10^{-6} M oder weniger. Besonders bevorzugt erreichen die Verbindungen der Erfindung 50% Aktivierung wenigstens eines humanen PPAR im relevanten Transfektionstest bei Konzentrationen von 10^{-7} M oder weniger.

[0037] Bevorzugte Verbindungen der Erfindung schließen ein:

{4-[({3-Ethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
{4-[({5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
[2-Methyl-4-[({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy]phenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{2-Ethyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{2-Isopropyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
[2-Methyl-4-[({3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methoxy]phenoxy}essigsäure,
{4-[({2-[(Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({3-methyl-4-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
[4-({5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({2-(trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
[2-Methyl-4-(2-{4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}ethyl)phenoxy}essigsäure,
[2-Methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenoxy}essigsäure,
(4-{2-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl}ethyl)-2-methylphenoxy}essigsäure,
3-[4-({3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy)phenyl]propansäure
{2-Methyl-4-[({3-(phenoxy)methyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
3-[2-Methyl-4-(3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy)phenyl]propansäure,
{4-[({2-[(Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
{4-[({2-[(Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({2-[(methyl(phenyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
[2-Methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}ethyl)phenoxy}essigsäure,
3-[2-Methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenyl]propansäure,
[2-Methyl-4-(2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl)methoxy]phenoxy}essigsäure,
{4-[({2-Isopentyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
[4-[({2-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]-2-(trifluormethyl)phenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
[4-({5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
(4-{[5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl}methoxy)-2-methylphenoxy}essigsäure,
[2-Methyl-4-(2-(trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methoxy]phenoxy}essigsäure,
[2-Methyl-4-(2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methoxy]phenoxy}essigsäure,
[2-Methyl-4-(3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl)methoxy]phenoxy}essigsäure,
3-(4-{[5-(4-chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]methoxy)phenyl]propansäure,
(4-{[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]methoxy)-2-methylphenoxy}essigsäure,
[4-({[5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl]methyl)thio)-2-(trifluormethyl)phenoxy}essigsäure,
{4-[({3-[(Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
{4-[({3-[(Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
3-(4-{[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]methoxy}-2-methylphenyl)propansäure,
{2-Methyl-4-[({2-(phenoxy)methyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
3-[2-Methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}ethyl)phenyl]propansäure,
{2-Methyl-4-[({3-[(4-(trifluormethyl)phenoxy)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{4-[({2-[(2-Furylmethyl)thio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({2-[2-(4-methylphenyl)ethyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{4-[({2-[(2,4-Difluorphenyl)thio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
{4-[({2-[(3,5-Dimethylphenyl)thio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,

{4-[{2-[(4-tert-Butylphenyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{3-[(methyl(phenyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{2-(2-pyridin-4-ylethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure-hydrochlorid,
 {4-[{2-Isobutyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{2-[(methyl(pyridin-3-ylmethyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure-hydrochlorid,
 {4-[{2-[(Cyclohexyl(methyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]-2-methylphenoxy}essigsäure-hydrochlorid,
 {2-Methyl-4-[{2-[(methyl(2-phenylethyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure-hydrochlorid,
 [2-Methyl-4-(1-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethoxy)phenoxy]essigsäure,
 [4-((3-[(Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy)-2-methylphenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-(1-{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethoxy)phenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-(1-{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}ethoxy)phenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-(phenyl{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl)methoxy)phenoxy]essigsäure,
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(phenyl{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl)methoxy)phenoxy]propansäure,
 {2-Methyl-4-[{3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 [4-((5-[2,5-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methoxy)-2-methylphenoxy]essigsäure,
 [4-((5-[2,3-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methoxy)-2-methylphenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-((3-methyl-5-[4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]thien-2-yl)methoxy)phenoxy]essigsäure,
 [4-((5-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methoxy)-2-methylphenoxy]essigsäure.

[0038] Besonders bevorzugt:

{2-Methyl-4-[{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{3-methyl-4-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 [4-((5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl)methyl]thio)-2-methylphenoxy]essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{2-(trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 [2-Methyl-4-(2-{4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}ethyl)phenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenoxy]essigsäure,
 (4-{2-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl}ethyl}-2-methylphenoxy)essigsäure,
 3-[4-((3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy)phenyl]propansäure,
 [2-Methyl-4-[{3-(phenoxy)methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 3-[2-Methyl-4-((3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy)phenyl]propansäure,
 {4-((2-[(Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio)-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {4-((2-[(Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio)-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{2-[(methyl(phenyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 [2-Methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}ethyl)phenoxy]essigsäure,
 3-[2-Methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenyl]propansäure,
 [2-Methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl)methoxy)phenoxy]essigsäure,
 {4-((2-Isopentyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio)-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 [4-((2-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio)-2-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure.

[0039] Besonders bevorzugte Verbindungen sind:

{4-((3-Ethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio)-2-methylphenoxy}essigsäure,
 (4-((5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl)methyl]thio)-2-methylphenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-(3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy)phenoxy]essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 {2-Ethyl-4-[{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 {2-Isopropyl-4-[{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 [2-Methyl-4-(3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl)methoxy)phenoxy]essigsäure,
 {4-((2-[(Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio)-2-methylphenoxy}essigsäure.

[0040] Die Fachleute werden auch einsehen, dass die erfindungsgemäßen Verbindungen auch in Form eines pharmazeutisch akzeptablen Salzes oder Solvats davon verwendet werden können. Die physiologisch akzep-

tablen Salze der Verbindungen der Formel (I) schließen herkömmliche Salze ein, die aus pharmazeutisch akzeptablen anorganischen oder organischen Säuren oder Basen gebildet werden, sowie quaternäre Ammonium-Säureadditionssalze. Besonders spezifische Beispiele für geeignete Säuresalze schließen diejenigen mit Chlorwasserstoffsäure, Bromwasserstoffsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Salpetersäure, Perchlorsäure, Fumarsäure, Essigsäure, Propionsäure, Bernsteinsäure, Glykolsäure, Ameisensäure, Milchsäure, Maleinsäure, Weinsäure, Zitronensäure, Pamoasäure, Malonsäure, Hydroxymaleinsäure, Phenylessigsäure, Glutaminsäure, Benzoësäure, Salicylsäure, Fumarsäure, Toluolsulfonsäure, Methansulfonsäure, Naphthalin-2-sulfonsäure, Benzolsulfonsäure, Hydroxynaphthoësäure, Iodwasserstoffsäure, Äpfelsäure, Stearinsäure, Gerbsäure und dergleichen ein. Andere Säuren, wie Oxalsäure, obwohl sie nicht selbst pharmazeutisch akzeptabel sind, können nützlich in der Herstellung von Salzen sein, die nützlich als Zwischenstufen zum Erhalt der Verbindungen der Erfindung und ihrer pharmazeutisch akzeptablen Salze sind. Besonders spezifische Beispiele für geeignete basische Salze schließen Natrium-, Lithium-, Kalium-, Magnesium-, Aluminium-, Calcium-, Zink-, N,N'-Dibenzylethylendiamin-, Chlorprocain-, Cholin-, Diethanolamin-, Ethylendiamin-, N-Methylglucamin- und Procainsalze ein. Die Fachleute der organischen Chemie werden einsehen, dass viele organische Verbindungen mit Lösungsmitteln, in denen sie umgesetzt werden oder aus denen sie ausgefällt oder kristallisiert werden, Komplexe bilden können. Diese Komplexe sind als "Solvate" bekannt. Zum Beispiel ist ein Komplex mit Wasser als ein "Hydrat" bekannt. Solvate der Verbindung der Formel (I) befinden sich im Umfang der Erfindung. Nachfolgende Verweise auf eine erfindungsgemäße Verbindung schließen sowohl Verbindungen der Formel (I) als auch ihre pharmazeutisch akzeptablen Salze und Solvate ein.

[0041] Die Verbindungen der Erfindung und ihre pharmazeutisch akzeptablen Derivate werden zweckmäßig in Form von pharmazeutischen Zusammensetzungen verabreicht. Solche Zusammensetzungen können zweckmäßig zur Verwendung in herkömmlicher Weise im Gemisch mit einem oder mehreren physiologisch akzeptablen Trägern oder Exzipienten angeboten werden.

[0042] Obwohl es möglich ist, die Verbindungen der vorliegenden Erfindung therapeutisch als Rohchemikalie zu verabreichen, ist es bevorzugt, den aktiven Bestandteil als pharmazeutische Formulierung anzubieten. Der (Die) Träger muss (müssen) "akzeptabel" in dem Sinne sein, dass er (sie) mit den anderen Bestandteilen der Formulierung kompatibel und nicht nachteilig für den Empfänger ist (sind).

[0043] Entsprechend stellt die vorliegende Erfindung ferner eine pharmazeutische Formulierung bereit, die eine Verbindung der Formel (I) oder ein pharmazeutisch akzeptables Salz oder Solvat davon zusammen mit einem oder mehreren pharmazeutisch akzeptablen Trägern dafür und gegebenenfalls anderen therapeutischen und/oder prophylaktischen Bestandteilen umfasst.

[0044] Die Formulierungen schließen diejenigen ein, die zur oralen, parenteralen (einschließlich subkutanen, z.B. durch Injektion oder durch Depottablette, intradermalen, intrathekalen, intramuskulären, z.B. durch Depot, und intravenösen), rektalen und topischen (einschließlich dermalen, bukkalen und sublingualen) Verabreichung geeignet sind, obwohl der geeignete Weg z.B. vom Zustand und der Störung des Empfängers abhängen kann. Die Formulierungen können zweckmäßig in Einheitsarzneiform angeboten werden und können durch jedes der auf dem Gebiet der Pharmazie gut bekannten Verfahren hergestellt werden. Alle Verfahren schließen den Schritt des Inverbindungbringens der Verbindungen ("aktiver Bestandteil") mit dem Träger ein, der einen oder mehrere Nebenbestandteile darstellt. Allgemein werden die Formulierungen durch gleichförmiges und inniges Inverbindungbringen des aktiven Bestandteils mit flüssigen Trägern oder fein verteilten festen Trägern oder beiden und, falls erforderlich, anschließendes Formen des Produkts zur gewünschten Formulierung hergestellt.

[0045] Zur oralen Verabreichung geeignete Formulierungen können als diskrete Einheiten angeboten werden, wie z.B. Kapseln, Kachets oder Tabletten (z.B. kaubare Tabletten, insbesondere zur pädiatrischen Verabreichung), die jeweils eine vorher festgelegte Menge des aktiven Bestandteils enthalten; als Pulver oder Granalien; als Lösung oder Suspension in einer wässrigen Flüssigkeit oder nicht-wässrigen Flüssigkeit; oder als flüssige Öl-in-Wasser-Emulsion oder flüssige Wasser-in-Öl-Emulsion. Der aktive Bestandteil kann ebenfalls als Bolus, Elektuarium oder Paste angeboten werden.

[0046] Eine Tablette kann durch Verpressen oder Formen hergestellt werden, gegebenenfalls mit einem oder mehreren Nebenbestandteilen. Verpresste Tabletten können durch Verpressen des aktiven Bestandteils in frei fließender Form, wie z.B. ein Pulver oder Granalien, gegebenenfalls vermischt mit anderen herkömmlichen Exzipienten, wie z.B. Bindemitteln (z.B. Sirup, Gummi arabicum, Gelatine, Sorbit, Tragacanthharz, Schleim von Stärke oder Polyvinylpyrrolidon), Füllstoffen (z.B. Lactose, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Maisstärke, Calciumphosphat oder Sorbit), Schmiermitteln (z.B. Magnesiumstearat, Stearinsäure, Talkum, Polyethylenglykol

oder Kieselerde), Sprengmitteln (z.B. Kartoffelstärke oder Natriumstärkeglycollat) oder Benetzungsmitteln, wie z.B. Natriumlaurylsulfat, in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Geformte Tabletten können durch Formen einer Mischung der mit einem inerten flüssigen Verdünnungsmittel angefeuchteten gepulverten Verbindung in einer geeigneten Maschine hergestellt werden. Die Tabletten können gegebenenfalls überzogen oder gekerbt werden und können so formuliert werden, um eine langsame oder kontrollierte Freisetzung des aktiven Bestandteils darin bereitzustellen. Die Tabletten können gemäß allgemein fachbekannten Verfahren überzogen werden.

[0047] Alternativ können die erfindungsgemäßen Verbindungen in orale flüssige Zubereitungen eingeführt werden, wie z.B. wässrige oder ölige Suspensionen, Lösungen, Emulsionen, Sirupe oder Elixiere. Außerdem können Formulierungen, die diese Verbindungen enthalten, als trockenes Produkt zur Herrichtung mit Wasser oder einem anderen geeigneten Träger vor der Verwendung angeboten werden. Solche flüssigen Zubereitungen können herkömmliche Additive enthalten, wie z.B. Sorbitsirup, Methylcellulose, Glucose/Zuckersirup, Gelatine, Hydroxyethylcellulose, Carboxymethylcellulose, Aluminiumstearatgel oder hydrierte essbare Fette; Emulgatoren, wie z.B. Lecithin, Sorbitanmonooleat oder Gummi arabicum; nicht-wässrige Träger (die essbare Öle einschließen können), wie Mandelöl, fraktioniertes Kokosöl, ölige Ester, Propylenglykol oder Ethylalkohol; und Konservierungsmittel, wie Methyl- oder Propyl-p-hydroxybenzoate oder Sorbinsäure. Solche Zubereitungen können ebenfalls als Suppositorien formuliert werden, die z.B. herkömmliche Suppositorienbasen, wie Kakaobutter oder andere Glyceride, enthalten.

[0048] Formulierungen zur parenteralen Verabreichung schließen wässrige und nicht-wässrige sterile Injektionslösungen ein, die Antioxidantien, Puffer, Bakteriostatika und gelöste Stoffe enthalten können, die die Formulierung isotonisch zum Blut des beabsichtigten Empfängers machen; und wässrige und nicht-wässrige sterile Suspensionen, die Suspendiermittel und Verdickungsmittel einschließen können.

[0049] Die Formulierungen können in Einheitsdosis- oder Mehrfachdosisbehältern angeboten werden, z.B. in versiegelten Ampullen und Fläschchen, und können in einem gefriergetrockneten (lyophilisierten) Zustand gelagert werden, der nur die Zugabe eines sterilen flüssigen Trägers, z.B. Wasser zur Injektion, unmittelbar vor der Verwendung erfordert. Unvorbereitete Injektionslösungen und Suspensionen können aus sterilen Pulvern, Granalien und Tabletten der zuvor beschriebenen Art hergestellt werden.

[0050] Formulierungen zur rektalen Verabreichung können als Suppositorium mit den gewöhnlichen Trägern, wie z.B. Kakaobutter, Hartfett oder Polyethyenglykol, angeboten werden.

[0051] Formulierungen zur topischen Verabreichung in den Mund, z.B. bukkal oder sublingual, schließen Lutschtabletten, die den aktiven Bestandteil in einer aromatisierten Basis, wie Saccharose und Gummi arabicum oder Tragacanthharz umfassen, und Pastillen ein, die den aktiven Bestandteil in einer Basis wie Gelatine und Glycerin oder Saccharose und Gummi arabicum umfassen.

[0052] Die Verbindungen können auch als Depotzubereitungen formuliert werden. Solche langwirkenden Formulierungen können durch Implantation (z.B. subkutan oder intramuskulär) oder durch intramuskuläre Injektion verabreicht werden. So können die Verbindungen z.B. mit geeigneten polymeren oder hydrophoben Stoffen (z.B. als Emulsion in einem akzeptablen Öl) oder Ionenaustauscherharzen oder als schwach lösliche Derivate, z.B. als schwach lösliches Salz, formuliert werden.

[0053] Zusätzlich zu den oben besonders genannten Bestandteilen können die Formulierungen andere Mittel einschließen, die in Bezug auf den fraglichen Formulierungstyp herkömmlich sind, z.B. können diejenigen, die zur oralen Verabreichung geeignet sind, Geschmacksmittel einschließen.

[0054] Die Fachleute werden einsehen, dass sich hier ein Verweis auf die Behandlung auf die Prophylaxe sowie auf die Behandlung etablierter Krankheiten oder Symptome erstreckt. Außerdem wird man einsehen, dass die Menge einer Verbindung der Erfindung, die zur Verwendung in der Behandlung erforderlich ist, mit der Natur des behandelten Zustands und dem Alter und Zustand des Patienten variieren wird und letztlich in der Verantwortung des behandelnden Arztes oder Tierarztes liegen wird. Allgemein jedoch werden die für die Behandlung eines erwachsenen Menschen eingesetzten Dosen typischerweise im Bereich von 0,02–5000 mg pro Tag sein, bevorzugt 1–1500 mg pro Tag. Die gewünschte Dosis kann zweckmäßig in einer einzelnen Dosis oder als unterteilte Dosen angeboten werden, die in geeigneten Intervallen verabreicht werden, z.B. als zwei, drei, vier oder mehr Unterdosen pro Tag. Die erfindungsgemäßen Formulierungen können zwischen 0,1 und 99% des aktiven Bestandteils enthalten, zweckmäßig von 30–95% für Tabletten und Kapseln und 3–50% für flüssige Zubereitungen.

[0055] Die Verbindung der Formel (I) zur Verwendung in der vorliegenden Erfindung kann in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden, z.B. mit Statinen und/oder anderen lipidsenkenden Wirkstoffen, z.B. MTP-Inhibitoren und LDLR-Aufregulatoren. Die Verbindungen der Erfindung können auch in Kombination mit antidiabetischen Mitteln verwendet werden, z.B. Metformin, Sulfonylharnstoffen und/oder PPAR-gamma-, PPAR-alpha- oder PPAR-alpha/gamma-Agonisten (z.B. Thiazolidindionen, wie z.B. Pioglitazon und Rosiglitazon). Die Verbindungen können auch in Kombination mit antihypertonen Mitteln, wie z.B. Angiotensin-Antagonisten, z.B. Telmisartan, Calciumkanal-Antagonisten, z.B. Lacidipin, und ACE-Inhibitoren, z.B. Enalapril, verwendet werden. Die Erfindung stellt somit in einem weiteren Aspekt die Verwendung einer Kombination, die eine Verbindung der Formel (I) mit einem weiteren Therapeutikum umfasst, in der Behandlung einer hPPAR-vermittelten Krankheit bereit.

[0056] Wenn die Verbindungen der Formel (I) in Kombination mit anderen Therapeutika verwendet werden, können die Verbindungen entweder sequenziell oder gleichzeitig auf jedem zweckmäßigen Weg verabreicht werden.

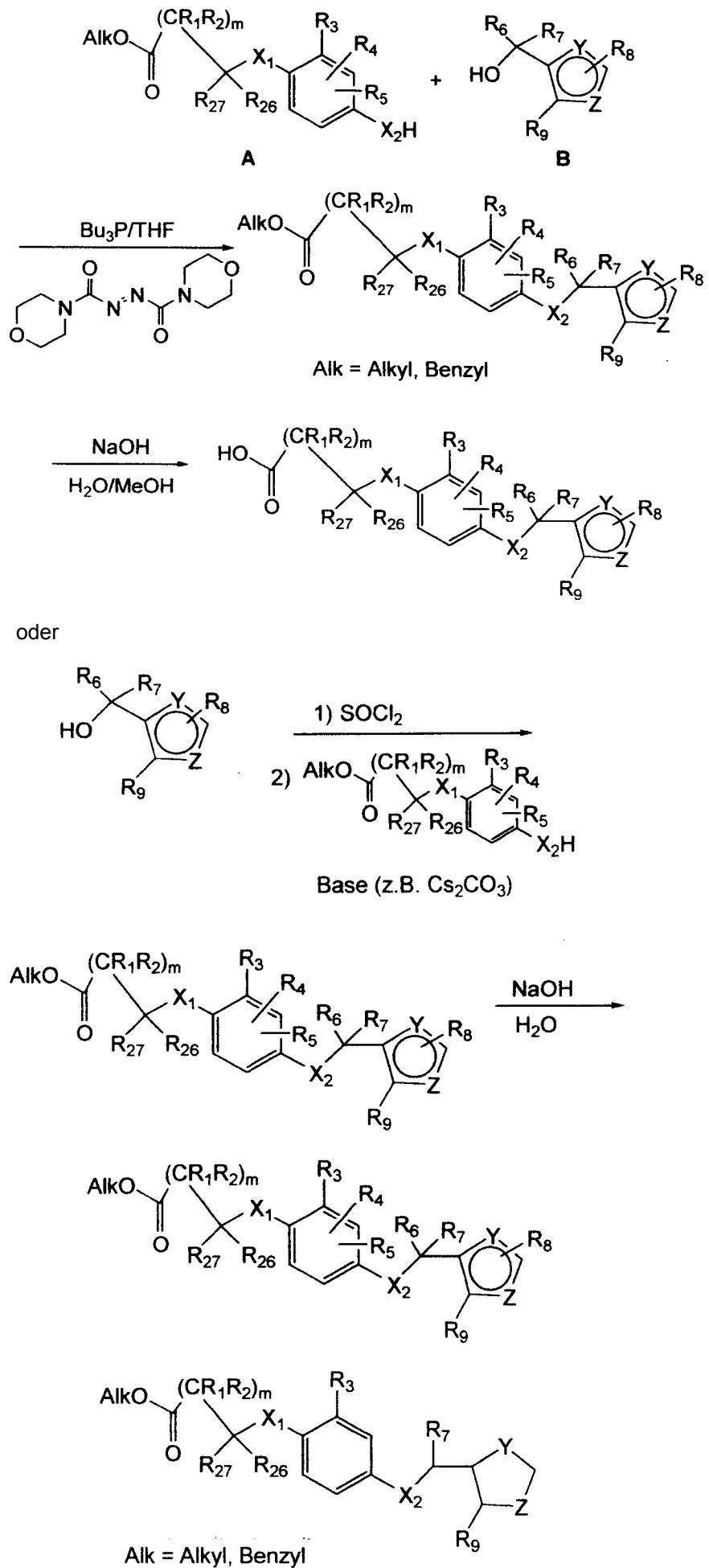
[0057] Die oben bezeichneten Kombinationen können zweckmäßig zur Verwendung in Form einer pharmazeutischen Formulierung angeboten werden, und daher umfassen pharmazeutische Formulierungen, die eine Kombination, wie oben definiert, umfassen, optimalerweise zusammen mit einem pharmazeutisch akzeptablen Träger oder Exzipienten, einen weiteren Aspekt der Erfindung. Die individuellen Komponenten solcher Kombinationen können entweder sequenziell oder gleichzeitig in getrennten oder kombinierten pharmazeutischen Formulierungen verabreicht werden.

[0058] Bei Kombination in der gleichen Formulierung wird man einsehen, dass die zwei Verbindungen stabil und kompatibel miteinander und mit den anderen Komponenten der Formulierung sein müssen und zur Verabreichung formuliert werden können. Wenn sie separat formuliert werden, können sie in jeder zweckmäßigen Formulierung bereitgestellt werden, zweckmäßig in einer solchen Weise, wie sie für solche Verbindungen fachbekannt ist.

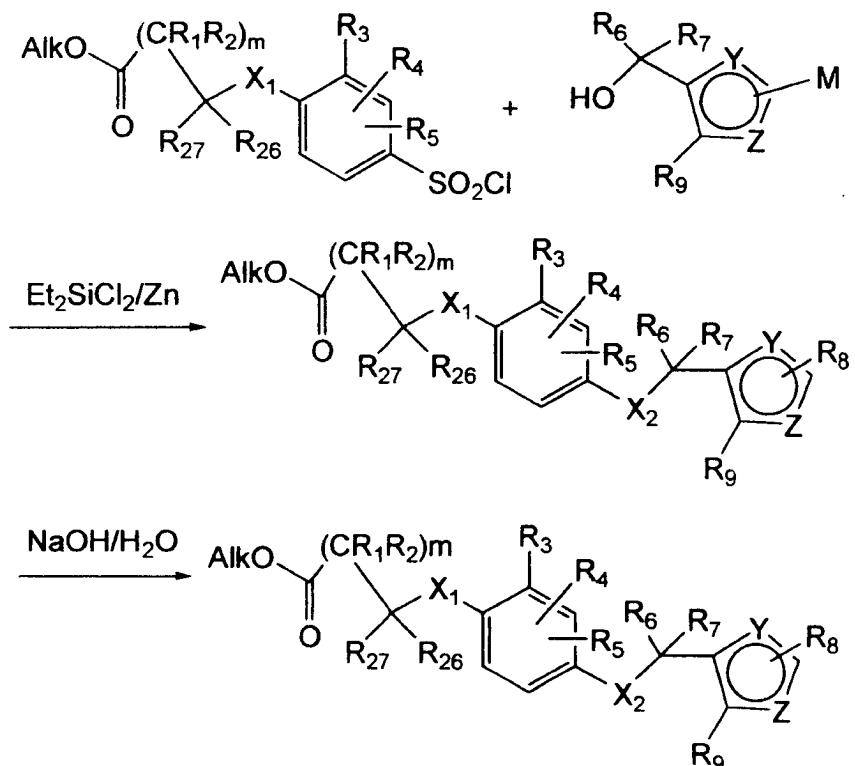
[0059] Wenn eine Verbindung der Formel (I) in Kombination mit einem zweiten Therapeutikum verwendet wird, das wirksam gegen die gleiche hPPAR-vermittelte Krankheit ist, kann sich die Dosis jeder Verbindung von derjenigen unterscheiden, wenn die Verbindung allein verwendet wird. Geeignete Dosen werden die Fachleute leicht erkennen.

[0060] Die Verbindungen der Erfindung können auf einem der folgenden Wege hergestellt werden:

(a) Kuppeln eines Thiols oder Phenols (A) und eines heterocyclischen Methanols (B) durch die Mitsunobu-Reaktion (O. Mitsunobu, Synthesis, 1981, 1) oder durch Reaktion des Thiols oder Phenols (A) mit einem heterocyclischen Methylhalogenid (z.B. -chlorid), hergestellt aus dem Methanol (B), gefolgt von Hydrolyse des Esters R₁₀:

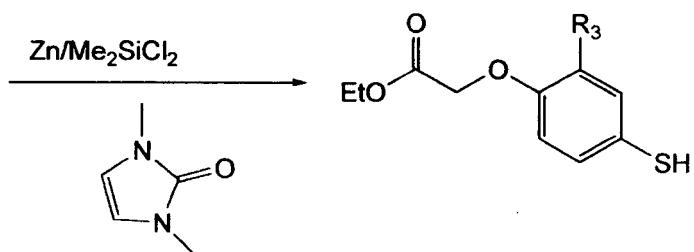
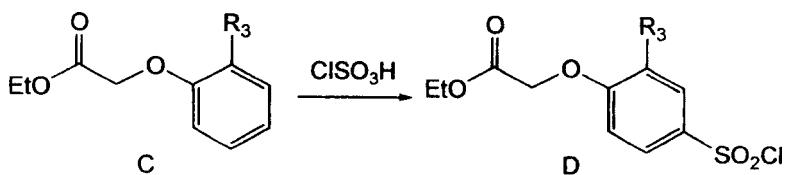


oder eine weitere Modifikation ist die Verwendung eines Sulfonylchlorids, das in situ mit einem heterocyclischen Methanol reduziert und gekuppelt wird:

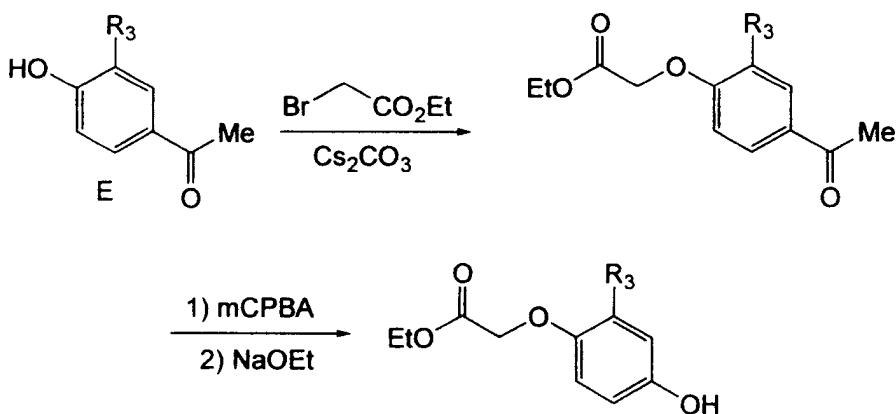


Alk = Alkyl, Benzyl

[0061] Zwischenstufen A können wie folgt, worin $X_2 = \text{SO}_2\text{Cl}$ ist, durch direkte Sulfonierung einer aromatischen Vorstufe hergestellt werden, wie z.B. von kommerziell erhältlichem Ester C (A. Badawi et al., Pharmazie, 1983, 38(12), 838–41). Der Ester C kann auch aus kommerziell erhältlichem Phenol durch Alkylierung mit Ethylbromacetat hergestellt werden. Wenn $X_2 = \text{SH}$ ist, können diese Verbindungen durch Reduktion der Sulfonylchloride hergestellt werden (H. Uchiro et al., Tetrahedron Lett. (1999), 40(16), 3179–3182).

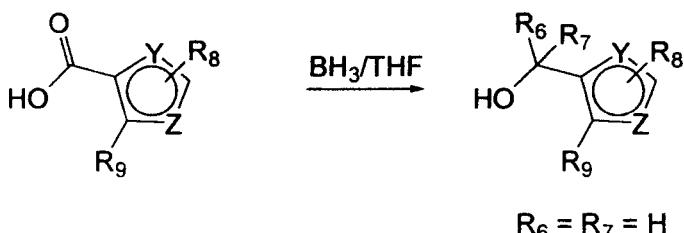


[0062] Wenn $X_2 = \text{OH}$ ist, wird ein kommerziell erhältliches Phenol, wie z.B. E, alkyliert und dann mit einer Persäure, wie z.B. meta-Chlorperbenzoësäure (mCPBA), umgesetzt, um einen Acetylester zu ergeben, der schließlich zum Erhalt des Produkts hydrolysiert wird:

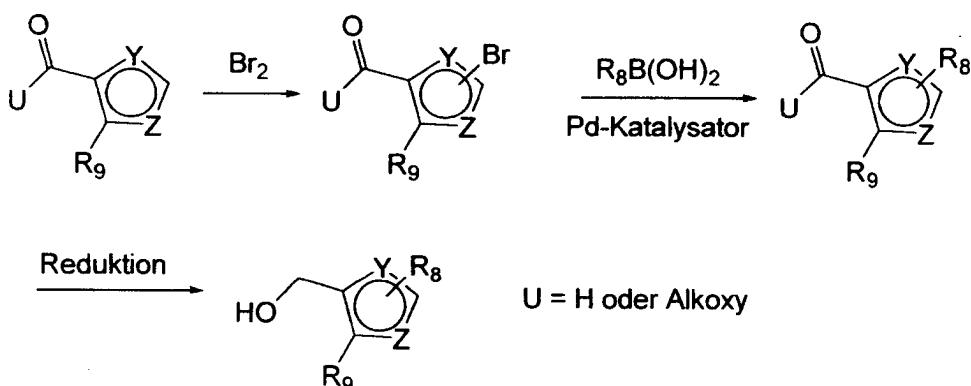


[0063] Die intermediären Alkohole B können auf einem der folgenden allgemeinen Wege hergestellt werden:

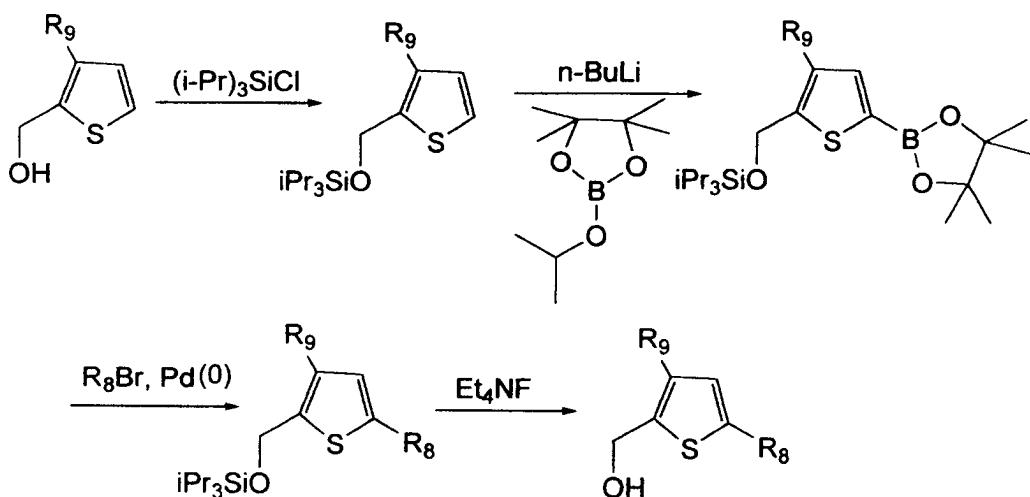
- i) Reduktion einer kommerziell erhältlichen Säure unter Verwendung eines Reduktionsmittels, wie z.B. Boran:



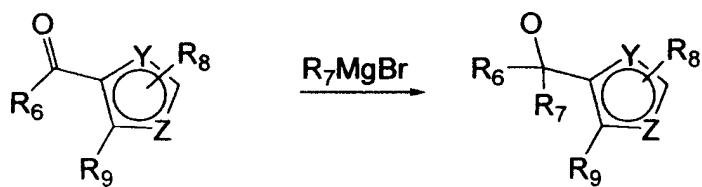
- ii) Bromierung eines bekannten/kommerziell erhältlichen heterocyclischen Esters oder Aldehyds, gefolgt von Suzuki-Kupplung des resultierenden Bromids mit einer Boronsäure und anschließende Reduktion:



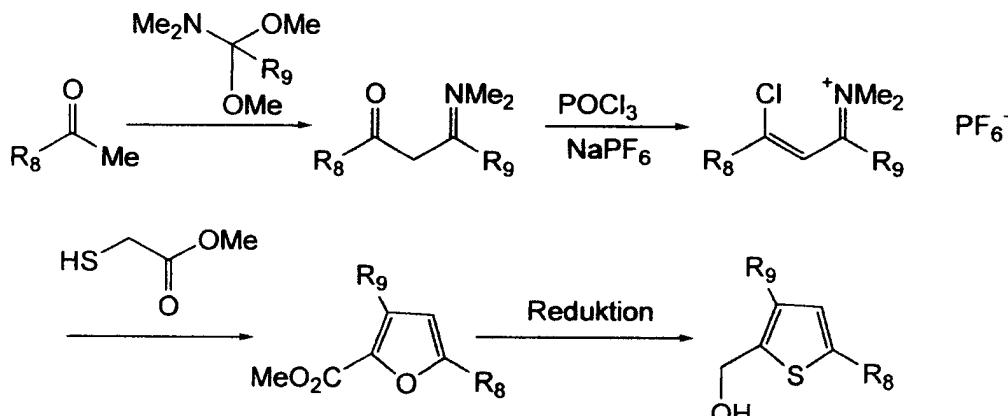
- iii) Suzuki-Kupplung eines geschützten heterocyclischen Boronatesters, hergestellt durch Orthometallierung eines heterocyclischen Rings mit einer starken Base, wie z.B. Butyllithium, gefolgt von Abschrecken mit einem Alkoxyboran, mit kommerziell erhältlichem Arylbromid, gefolgt von anschließender Entfernung der Schutzgruppe, wie z.B. einem Silylether:



iv) Alkylierung von heterocyclischen Aldehyden oder Ketonen unter Verwendung von organometallischen Reagenzien, deren allgemeine Herstellungserfahrenen an anderer Stelle beschrieben werden.



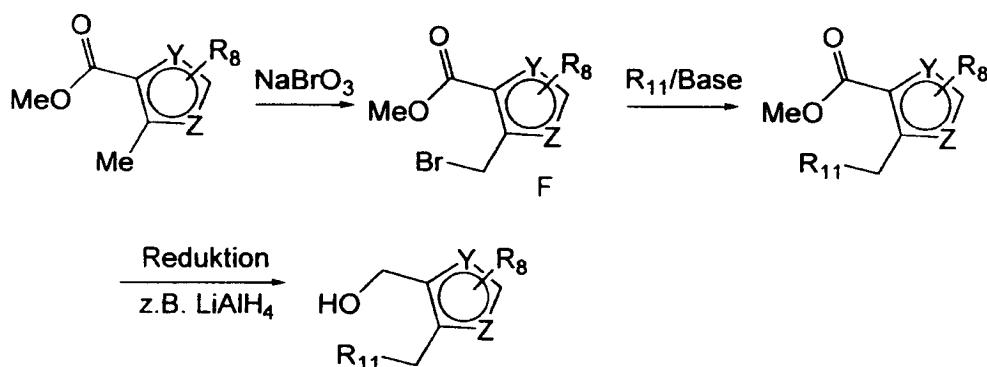
v) Der heterocyclische Ring kann durch das folgende Verfahren konstruiert werden:



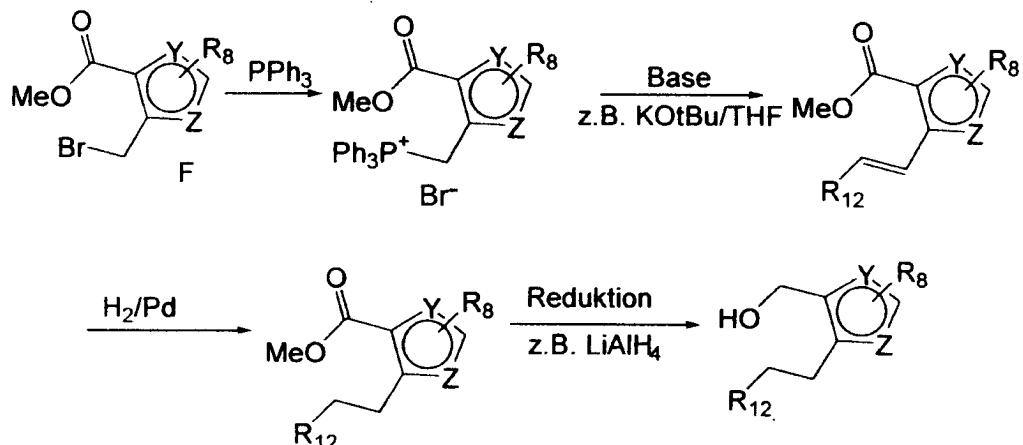
vi) Wenn R₉ ein komplexerer Substituent ist (nicht Methyl), kann dieser durch Umsetzen einer Verbindung, worin R₉ Methyl ist, mit einem Bromierungsmittel eingeführt werden, um F zu ergeben, das zum gewünschten Methanol durch eines von zwei Verfahren umgewandelt werden kann:

durch Umsetzen mit einer nukleophilen Gruppe R₁₁ (R₁₁ kann ein Thiol, Amin, Alkohol oder organometallisches Reagenz, wie z.B. ein Organocuprat, sein), gefolgt von Reduktion des Esters, um das gewünschte Methanol zu ergeben:

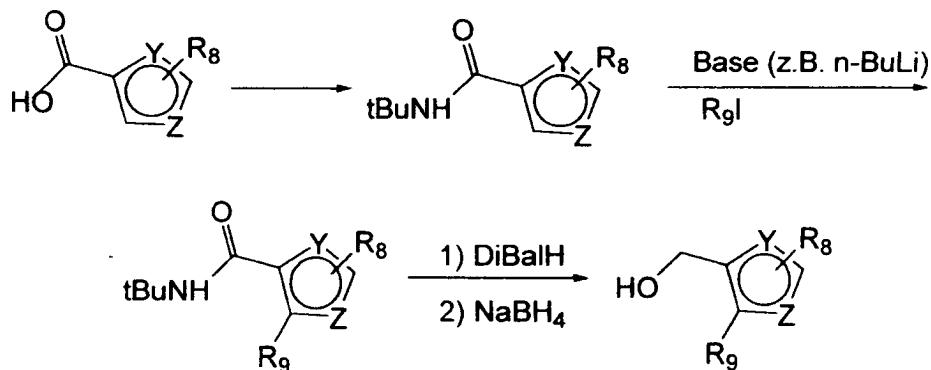
(a)



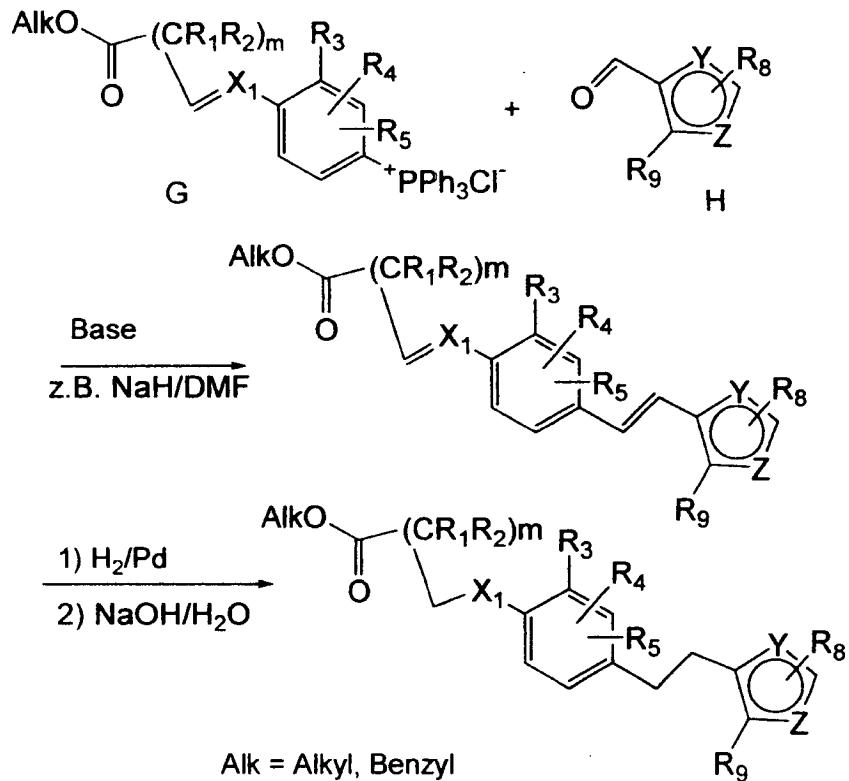
durch Reaktion der Brommethylgruppe, um ein Phosphorreagenz zu ergeben (z.B. ein Phosphoniumsalz), und dessen Reaktion mit einem Keton oder Aldehyd. Hydrierung, gefolgt von Reduktion des Esters ergibt das gewünschte Methanol:



(i) Einführung von R₉ durch direkte Metallierung:

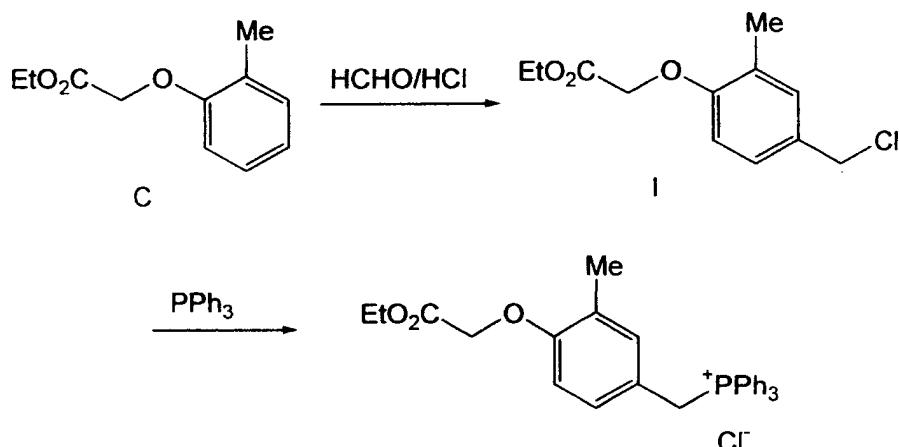


(b) Wittig (oder ähnliche Chemie mit Phosphorreagenzien):

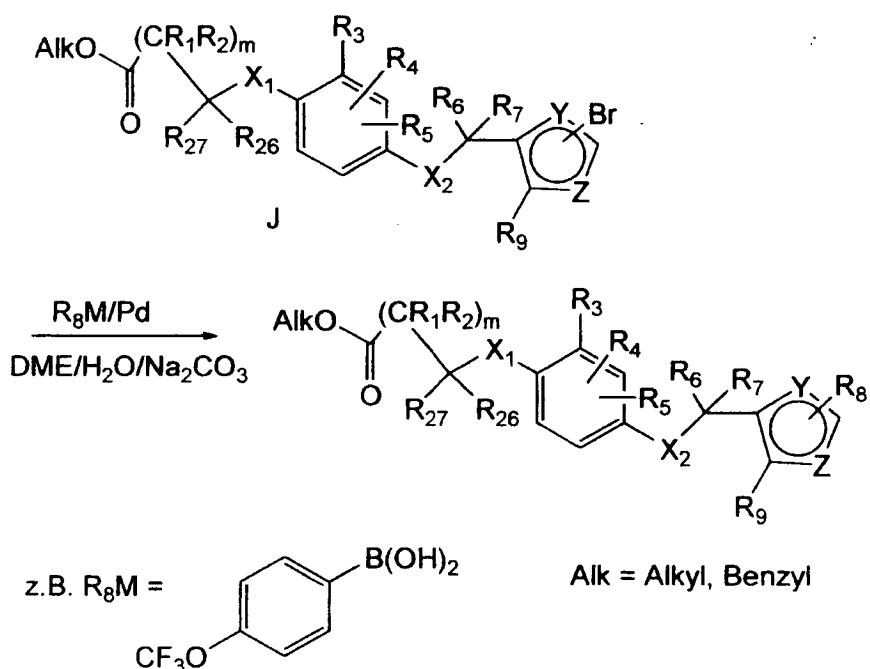


[0064] Wenn X₁ = C ist, kann die Bindung zwischen X₁ und dem benachbarten Kohlenstoff eine Einzel- oder Doppelbindung sein – wenn es eine Doppelbindung ist, wird sie im Hydrierungsschritt entfernt. Die Zwischenstufen H werden durch Oxidation der oben beschriebenen Methanole hergestellt. Die Zwischenstufen G können aus einer Verbindung, wie z.B. einem kommerziell erhältlichen Ester C, durch Behandlung mit Formalde-

hyd und Chlorwasserstoffsäure hergestellt werden (Org. React. 1942, 1, 303), um Chlorid I zu ergeben, gefolgt von Reaktion mit Triphenylphosphin:

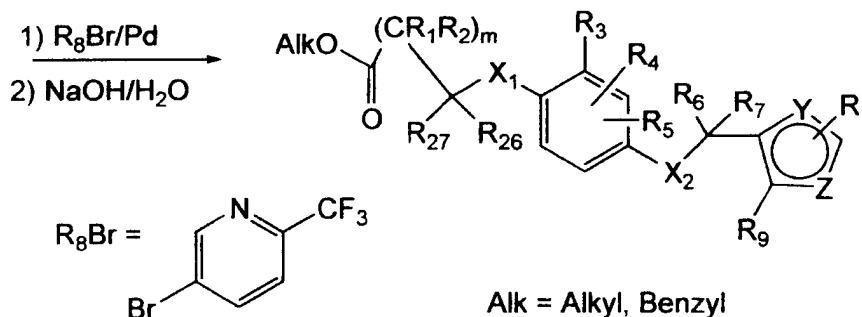
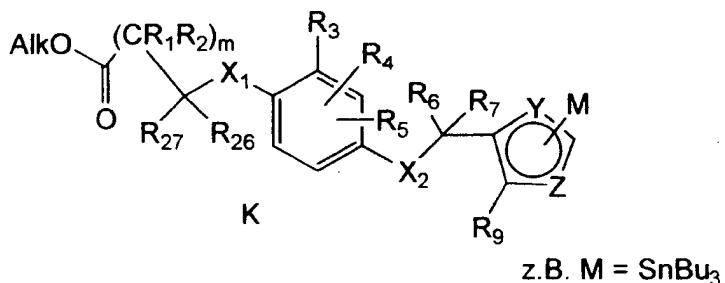


(c) Durch Reaktion eines Bromids J mit einem organometallischen Reagenz, wie z.B. einer Boronsäure. Es erfolgt eine Hydrolyse eines Basen-labilen Esters während der Reaktion:

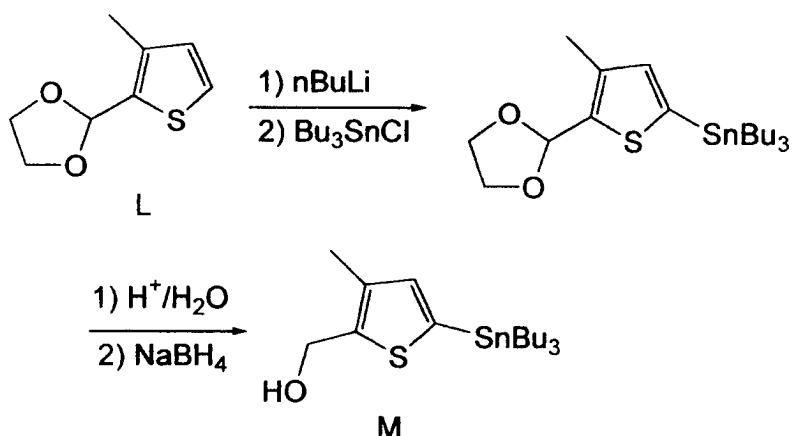


[0065] Bromide J werden durch die Mitsunobu-Reaktion wie in Abschnitt (a) beschrieben aus den Zwischenstufen A und B hergestellt, worin B ein Alkohol ist, der aus kommerziell erhältlichen Ausgangsstoffen unter Verwendung von chemischen Standardverfahren synthetisiert wird.

(d) Durch Reaktion einer organometallischen Spezies (K) mit einem Arylbromid:

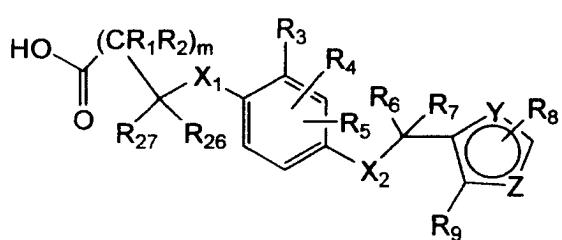
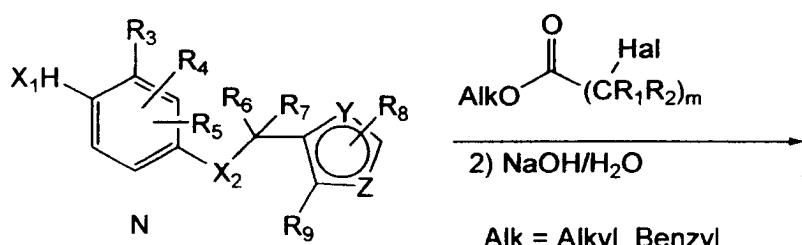


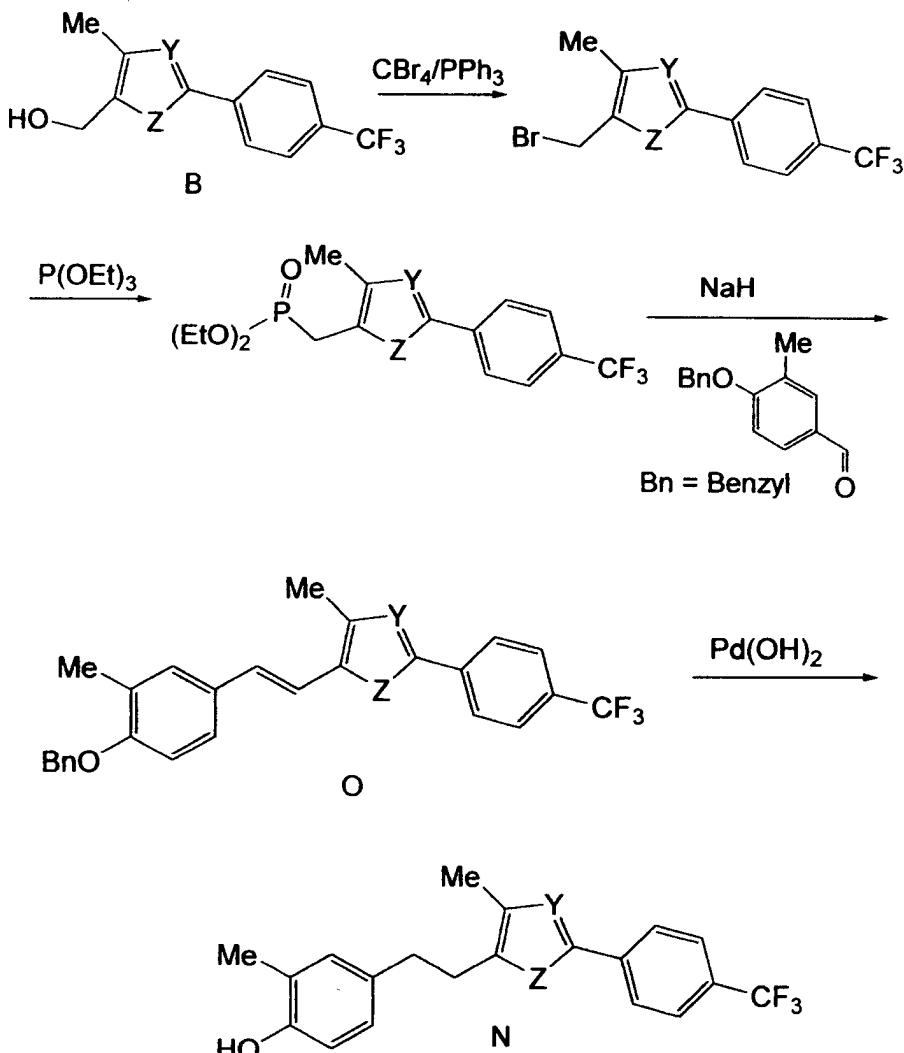
[0066] Zwischenstufe K wird wie im Abschnitt (a) beschrieben hergestellt, die Zwischenstufen B werden auf Wegen hergestellt, die analog zum nachfolgend beschriebenen sind:



[0067] Ein geschützter Aldehyd, z.B. L, wird mit starker Base, wie n-Butyllithium, gefolgt von Tributylzinnchlorid umgesetzt. Hydrolyse, gefolgt von Reduktion, ergibt den gewünschten Alkohol.

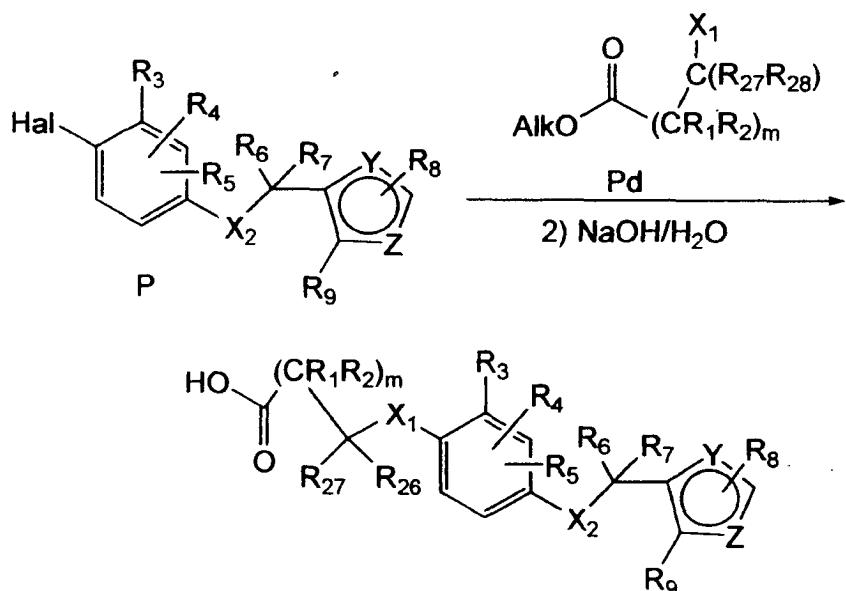
(f) Durch Alkylierung einer Zwischenstufe N und anschließende Hydrolyse:



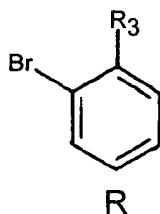
Herstellung von N, z.B. $X_1 = O; X_2 = CH_2$:

[0068] Der Alkohol B, hergestellt aus einem bekannten Ester (siehe oben), wird zum Bromid und dann zum Phosphonat umgewandelt (Org. React., 1951, 6, 273), das mit dem bekannten Benzaldehyd in Gegenwart von Base reagiert, um das Alken O zu ergeben; Reduktion unter Verwendung von Wasserstoff über einem Palladiumkatalysator ergibt N.

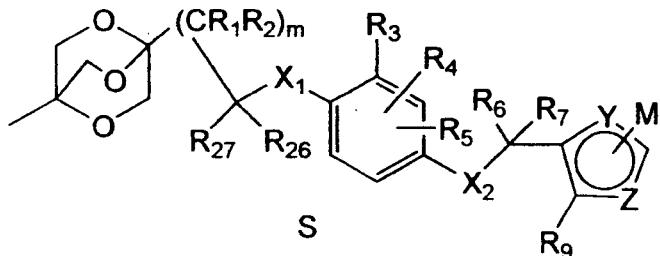
(g) Durch Reaktion eines Halogenids P mit einem nukleophilen Reagenz, wie z.B. einem Aminoester, mit einem Palladiumkatalysator, worin $X_1 = NHR$ ist:



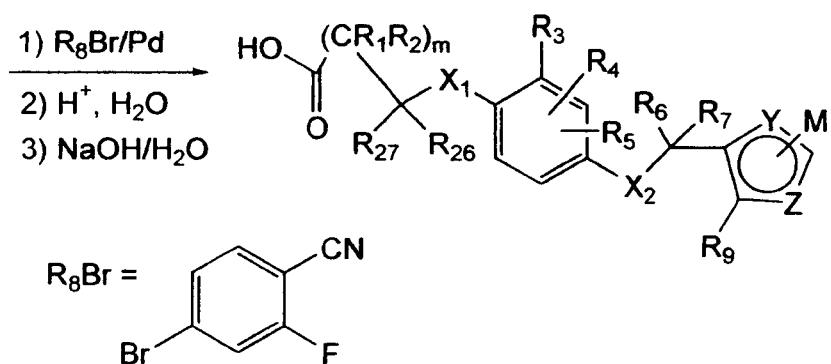
[0069] Zwischenstufe P kann wie im Abschnitt (a) beschrieben ausgehend von einem Halogenid, wie z.B. R, hergestellt werden:



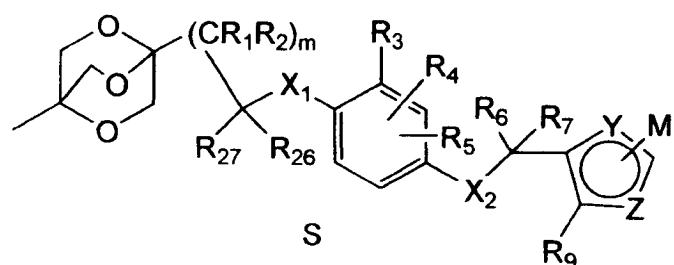
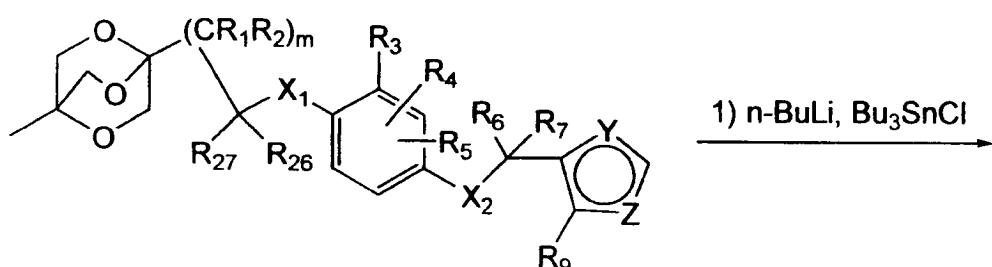
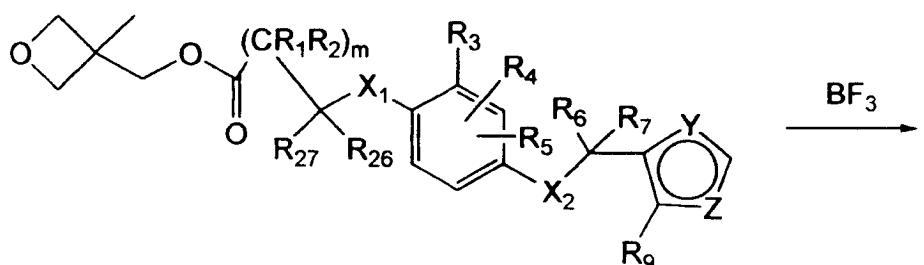
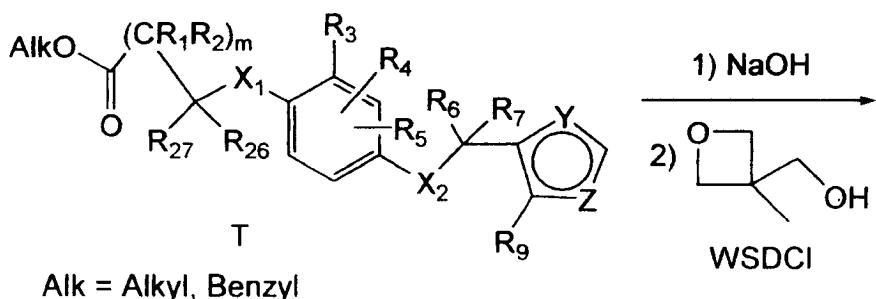
(h) Durch Reaktion einer organometallischen Spezies (S) mit einem Arylbromid:



z.B. $\text{M} = \text{SnBu}_3$

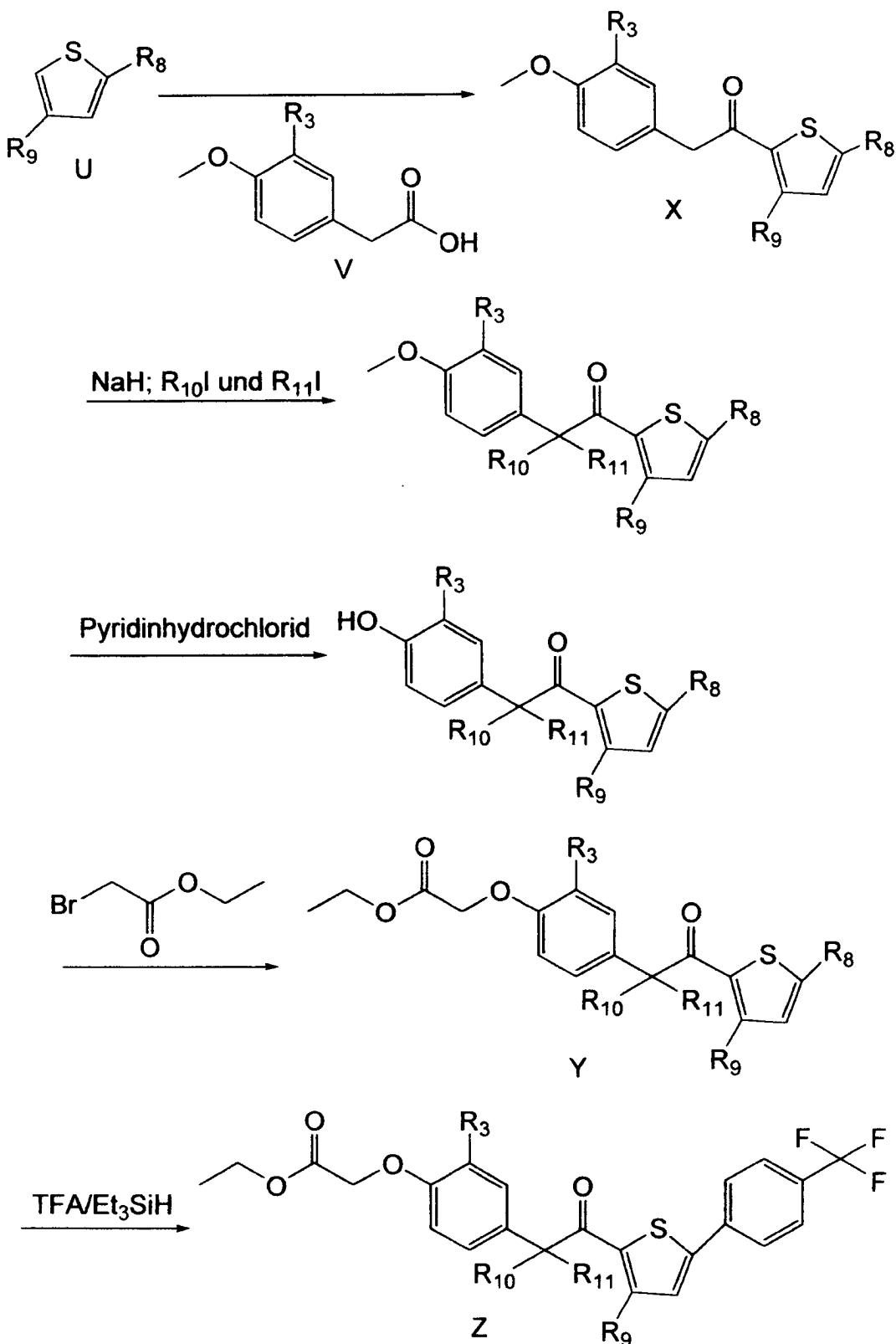


[0070] Zwischenstufe S kann wie im nachfolgenden Schema gezeigt hergestellt werden:



[0071] T kann wie in den obigen Schemata umrissen durch Wittig- oder angelehnte Phosphorchemie hergestellt werden.

[0072] Zwischenstufe Y kann auch durch das folgende Verfahren hergestellt werden, um Alkylgruppen einzuführen ($R_{10}, R_{11} = Me$). Das Keton X wird durch Friedel-Crafts-Acylierung des Thiophens U mit der Säure V hergestellt. X kann unter Verwendung einer starken nicht-nukleophilen Base, wie z.B. Natriumhydrid, gefolgt von Abschrecken des Enolats mit Alkyliodiden dialkyliert werden. Entfernung des Methylethers, gefolgt von Alkylierung mit Ethylbromacetat liefert Keton Y, das zum Ester Z mit Triethylsilan und Trifluoressigsäure reduziert werden kann.



[0073] Die Erfindung wird weiter durch die folgenden Beispiele veranschaulicht, die nicht als Darstellung einer Beschränkung aufgefasst werden sollten.

Allgemeine Reinigungs- und Analysenverfahren

[0074] Analytische HPLC wurde an einer Säule Supelcosil LCABZ + PLUS (3,3 cm × 4,6 mm Innendurchmesser) unter Elution mit 0,1% HCO₂H und 0,01 M Ammoniumacetat in Wasser (Lösungsmittel A) und 0,05% HCO₂H 5% Wasser in Acetonitril (Lösungsmittel B) unter Verwendung des folgenden Elutionsgradienten durchgeführt: 0–0,7 Minuten 0% B, 0,7–4,2 Minuten 100% B, 4,2–5,3 Minuten 0% B, 5,3–5,5 Minuten 0% B, bei einer

Fließgeschwindigkeit von 3 ml/Minute. Die Massenspektren (MS) wurden an einem Spektrometer Fisons VG Platform unter Verwendung von positiven Elektrospray- [ES + ve zum Erhalt von MH^+ - und $\text{M}(\text{NH}_4)^+$ -Molekülonen] oder negativen Elektrospray- [ES-ve zum Erhalt des $(\text{M} - \text{H})^-$ -Moleküions] -Modi aufgezeichnet.

[0075] ^1H -NMR-Spektren wurden unter Verwendung eines 400 MHz-Spektrometers Bruker DPX unter Verwendung von Tetramethylsilan als externer Standard aufgezeichnet.

[0076] Biotage-Chromatographie bezeichnet die Reinigung, die unter Verwendung einer von Dyax Corporation verkauften Ausrüstung (entweder Flash 40i oder Flash 150i) und mit KPSil vorgepackten Kartuschen durchgeführt wurde.

[0077] Massen-gerichtetes Autoprep bezeichnet Verfahren, in denen das Material durch Hochleistungsflüssigchromatographie an einer Säule HPLCABZ + 5 μm (5 cm \times 10 mm Innendurchmesser) mit 0,1% HCO_2H in Wasser und 95% MeCN, 5% Wasser (0,5% HCO_2H) unter Verwendung von Gradientenelution mit einer Fließgeschwindigkeit von 8 ml/min gereinigt wurde. Der Fraktionssammler Gilson 202 wurde durch ein VG Platform-Massenspektrometer bei Detektion der interessierenden Masse ausgelöst.

[0078] Hydrope Fritten bezeichnen von Whatman verkaufte Filtrationsschlüsse.

[0079] SPE ("Solid Phase Extraction", Festphasenextraktion) bezeichnet die Verwendung von Kartuschen, die von International Sorbent Technology Ltd. verkauft werden.

[0080] DC (Dünnschichtchromatographie) bezeichnet die Verwendung von DC-Platten, die von Merck verkauft werden, beschichtet mit Kieselgel 60 F254.

Herstellung der Zwischenstufen:

Zwischenstufe 1: Ethyl-[2-(trifluormethyl)phenoxy]acetat

[0081] Eine Mischung aus 2-Trifluormethylphenol (1,62 g) in wasserfreiem Acetonitril wurde mit Cäsiumcarbonat (3,25 g) und Ethylbromacetat (1,75 g) behandelt und die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser und Ethylacetat verdünnt und die organische Schicht mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Verdampfen des Ethylacetats ergab die Titelverbindung als farbloses Öl.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7,60 (d, 1H), 7,47 (t, 1H), 7,06 (t, 1H), 6,88 (d, 1H), 4,72 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,26 (q, 2H), 1,29 (t, 3H).

Zwischenstufe 2: Ethyl-[4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat

[0082] Ethyl-(2-methylphenoxy)acetat (0,5 g) wurde zu gekühlter Chlorsulfonsäure (2 ml) bei 0°C gegeben. Die Mischung wurde unter Eiskühlung für 30 Minuten gerührt, dann auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und für 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann vorsichtig auf Eis gegossen und die Mischung über Nacht stehengelassen. Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff durch Filtration isoliert. m/z (MH^+) = 278

Zwischenstufe 3: Ethyl-[4-(chlorsulfonyl)-2-(trifluormethyl)phenoxy]acetat

[0083] Hergestellt aus Zwischenstufe 1 in analoger Weise zu Zwischenstufe 2.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8,29 (s, 1H), 8,17 (dd, 2H), 7,04 (d, 1H), 4,88 (s, 2H), 6,55 (s, 1H), 4,30 (q, 2H), 1,31 (t, 3H).

Zwischenstufe 4: Ethyl-(4-mercaptop-2-methylphenoxy)acetat

[0084] Eine Lösung aus Ethyl-[4-(chlorsulfonyl)-2-methylphenoxy]acetat (Zwischenstufe 2, 18,4 g) in Chloroform wurde unter Verwendung einer hydrophoben Fritte getrocknet, und diese Lösung wurde eingedampft. Der Rückstand wurde in Chloroform (125 ml) gelöst und diese Lösung zu einer Mischung aus Zinkpulver (14,4 g) und Dimethyldichlorsilan (26,6 ml) in Chloroform (125 ml) gegeben. Die Mischung wurde auf 0°C abgekühlt und vorsichtig mit 1,3-Dimethyl-2-imidazolinon (20,6 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur für 10 Minuten gerührt und dann für 18 Stunden im Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingedampft und das resultierende Öl filtriert und dann zwischen Diethylether und 2 M wässriger Salzsäure aufgetrennt; die organische Phase wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsul-

fat getrocknet. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels isolierte Produkt wurde weiter durch Flash-Säulen-chromatographie unter Verwendung von unverdünntem Chloroform als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu ergeben, das sich beim Stehen verfestigte.

HPLC Rt = 3,5 Minuten.

Zwischenstufe 5: Ethyl-(4-acetyl-2-methylphenoxy)acetat

[0085] 1-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)ethanon (90 g) und Cäsiumcarbonat (216 g) wurden in Acetonitril (900 ml) bei Raumtemperatur unter Stickstoff für 10 Minuten gerührt. Ethylbromacetat (73 ml) wurde hinzugegeben und die Mischung für 3 Stunden auf 40°C erwärmt. Weiteres Ethylbromacetat (2,5 ml) und Cäsiumcarbonat (1 g) wurden hinzugegeben und das Erwärmen für eine weitere Stunde fortgesetzt. Die abgekühlte Reaktion wurde filtriert und das Filtrat auf konzentriert, um die Titelverbindung als gelbes Öl zu ergeben.

m/z (MH⁺) = 237

Zwischenstufe 6: Ethyl-[4-(acetyloxy)-2-methylphenoxy]acetat

[0086] Eine Lösung aus Ethyl-(4-acetyl-2-methylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 5, 141 g) in Dichlormethan (3000 ml), das 4-Toluolsulfonsäure (13,7) enthielt, wurde unter Stickstoff auf 39°C erwärmt. m-Chlorperbenzoësäure (312 g) wurde portionsweise über 40 Minuten hinzugegeben. Die Mischung wurde für weitere 7 Stunden gerührt und dann unter Röhren über Nacht abkühlen gelassen. Dichlormethan (1000 ml) wurde hinzugegeben und die Mischung filtriert. Das Filtrat wurde langsam zu einer Lösung aus Kaliumiodid (750 g) in Wasser (5000 ml) gegeben und die Mischung für 10 Minuten gerührt. Die organische Schicht wurde abgetrennt und erneut zu einer Lösung aus Kaliumiodid (750 g) in Wasser (5000 ml) gegeben. Nach Röhren für 10 Minuten wurde die organische Schicht erneut abgetrennt, dann mit 10%igem wässrigem Natriumsulfit, gefolgt von Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat auf konzentriert, um die Titelverbindung als orangefarbenes Öl zu ergeben.

m/z (MH⁺) = 253

Zwischenstufe 7: Ethyl-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat

[0087] Eine Lösung aus Ethyl-[4-(acetyloxy)-2-methylphenoxy]acetat (Zwischenstufe 6, 148 g) in Ethanol (1300 ml) wurde mit Natriummethoxid (41,3 g) behandelt und die Mischung für 2,5 Stunden auf 45°C erwärmt. Die Mischung wurde auf 22°C abgekühlt und mit konzentrierter Salzsäure versetzt, um eine neutrale Lösung (pH 7) zu ergeben. Die resultierende Mischung wurde auf konzentriert und der Rückstand in einer Mischung aus t-Butylmethylether, Wasser und Kochsalzlösung gelöst. Die organische Schicht wurde abgetrennt, mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde auf konzentriert, um einen braunen Feststoff zu ergeben, der durch Ausfällung aus einer Lösung in Dichlormethan (100 ml) bei Zugabe von Cyclohexan (710 ml) weiter gereinigt wurde, um die Titelverbindung als braunen Feststoff zu ergeben.

m/z (MH⁺) = 211

Zwischenstufe 8: Ethyl-2-(4-acetyl-2-methylphenoxy)-2-methylpropanoat

[0088] Eine Suspension aus 1-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)ethanon (20,1 g) in Acetonitril (200 ml) wurde zu einer Suspension aus Cäsiumcarbonat (86,6 g) in Acetonitril (400 ml) gegeben und die Mischung unter Stickstoff bei Raumtemperatur für 2 Minuten gerührt. Ethyl-2-brom-2-methylpropanoat (33 g) wurde hinzugegeben und die Mischung für 25 Stunden gerührt, weiteres Ethyl-2-brom-2-methylpropanoat (33 g) wurde hinzugegeben und die Mischung für weitere 16 Stunden gerührt. Die Mischung wurde filtriert und das Filtrat auf konzentriert, um ein orangefarbenes Öl zu ergeben. Das Öl wurde in Ethylacetat gelöst und die Lösung dreimal mit 1 M Natriumhydroxid und Kochsalzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat auf konzentriert; das resultierende Öl wurde durch Biotage®-Chromatographie unter Elution mit Cyclohexan:Ethylacetat (9:1) gereinigt, um die Titelverbindung als klares Öl zu ergeben.

m/z (MH⁺) = 265

Zwischenstufe 9: Ethyl-2-[4-(acetyloxy)-2-methylphenoxy]-2-methylpropanoat

[0089] Eine Lösung aus Ethyl-2-(4-acetyl-2-methylphenoxy)-2-methylpropanoat (Zwischenstufe 8, 37,33 g) in Dichlormethan (650 ml) wurde mit 4-Toluol-sulfonsäure (2,75 g), gefolgt von m-Chlorperbenzoësäure (60,5 g) behandelt und die Mischung auf 40°C erwärmt und unter Stickstoff für 19 Stunden gerührt. Die abgekühlte Mi-

schung wurde mit Dichlormethan (350 ml) behandelt und die resultierende Mischung zu wässrigem Kaliumiodid (1000 ml, 10%ige Lösung) gegeben. Die organische Schicht wurde aufgefangen und zweimal mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat aufkonzentriert, um die Titelverbindung als orangefarbenes Öl zu ergeben.

m/z (MH⁺) = 281.

Zwischenstufe 10: Ethyl-2-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)-2-methylpropanoat

[0090] Eine Lösung aus Ethyl-2-[4-(acetoxy)-2-methylphenoxy]-2-methylpropanoat (Zwischenstufe 9, 40,8 g) in Ethanol (280 ml) wurde mit Natriummethoxid (12,9 g) bei Raumtemperatur unter Stickstoff behandelt. Die resultierende Lösung wurde für 1 Stunde auf 50°C erwärmt. 2 M Salzsäure (95 ml) wurde zur abgekühlten Reaktion gegeben und die Lösung aufkonzentriert. Der Rückstand wurde in t-Butylmethylether gelöst und die resultierende Lösung mit Wasser, gefolgt von Kochsalzlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und das Filtrat aufkonzentriert, um ein braunes Öl zu ergeben. Weitere Reinigung durch Biotage®-Chromatographie unter Elution mit zunächst Cyclohexan und dann Cyclohexan:Ethylacetat (5:1) ergab die Titelverbindung als orangefarbenes Öl.

m/z (MH⁺) = 239

Zwischenstufe 11: Ethyl-3-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]prop-2-enoat

[0091] Eine Lösung aus Triethylphosphonoacetat (0,88 ml) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde auf 0°C abgekühlt und in kleinen Portionen mit einer 60%igen Dispersion von Natriumhydrid in Öl (0,194 g) behandelt. Nachdem das Schäumen beendet war, wurde eine Lösung aus 2-Methyl-4-benzyloxybenzaldehyd (1,0 g) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) hinzugetropft. Die resultierende Lösung wurde für 1,5 Stunden bei 0°C gerührt, dann wurde das Kühlbad entfernt und die Reaktion auf 21° während 2,5 Stunden erwärmen gelassen. Die Reaktion wurde dann in Ethylacetat/Wasser gegossen und die wässrige Phase abgetrennt und mit weiterem Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das Produkt wurde weiter durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (19:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.

HPLC R_t = 4,1 Minuten

Zwischenstufe 12: Ethyl-3-(4-hydroxy-2-methylphenyl)propanoat

[0092] Eine Lösung aus Ethyl-3-[4-(benzyloxy)-2-methylphenyl]prop-2-enoat (Zwischenstufe 11, 1,054 g) in Ethanol (50 ml) wurde zu einer Suspension aus Palladiumhydroxid auf Kohlenstoff (0,15 g) in Ethanol (5 ml) unter Stickstoff gegeben. Die resultierende Suspension wurde dann unter einer Wasserstoffatmosphäre für 3 Stunden gerührt. Die Mischung wurde Harborlite-Filterhilfe filtriert und das Kissen mit weiterem Ethanol gewaschen. Die vereinigten Filtrate wurden im Vakuum eingedampft, um die Titelverbindung als klares Öl zu ergeben.

HPLC R_t = 3,1 Minuten.

Zwischenstufe 13: Ethyl-[4-(hydroxymethyl)-2,6-dimethylphenoxy]acetat

[0093] Eine Lösung aus 4-(Hydroxymethyl)-2,6-dimethylphenol (P. Claus et al., Monatsh. Chem. 1972, 103(4), 1178–1193) (1,9 g) in Acetonitril (50 ml) wurde mit Ethylbromacetat (2,17 g) und Cäsiumcarbonat (4,24 g) behandelt und die Mischung bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Lösung wurde aufkonzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde aufgefangen, über Magnesiumsulfat getrocknet und filtriert. Das Filtrat wurde aufkonzentriert, um die Titelverbindung als gelbes Öl zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,0 (s, 2H), 4,6 (s, 2H), 4,4 (s, 2H), 4,3 (q, 2H), 2,3 (s, 6H), 1,35 (t, 3H).

Zwischenstufe 14: [4-(2-Ethoxy-2-oxoethoxy)-3,5-(dimethylbenzyl)(triphenyl)phosphoniumbromid

[0094] Eine Lösung aus Ethyl-[4-(hydroxymethyl)-2,6-dimethylphenoxy]acetat (3,0 g) in Acetonitril (100 ml) wurde mit Triphenylphosphin-Hydrobromid (4,32 g) behandelt und die Mischung für 6 Stunden refluxiert. Die abgekühlte Lösung wurde aufkonzentriert und der Rückstand mit Diethylether (100 ml) verrieben, um die Titelverbindung auszufällen, die durch Filtration isoliert wurde.

HPLC R_t = 2,7 Minuten

Zwischenstufe 15: [3-tert-Butyl-4-(2-ethoxy-2-oxoethoxy)-5-methylbenzyl](triphenyl)phosphoniumbromid

[0095] Die Titelverbindung wurde durch ein analoges Verfahren zu demjenigen hergestellt, das zur Herstellung der Zwischenstufe 14 verwendet wurde, ausgehend von 2-tert-Butyl-4-(hydroxymethyl)-6-methylphenol (P. G. McCracken et al. J. Org. Chem. (1997), 62(6), 1820–1825).

HPLC R_t = 3,1 Minuten.

Zwischenstufe 16: Ethyl-[4-(chlormethyl)-2-methylphenoxy]acetat

[0096] Eine Mischung aus Ethyl-(2-methylphenoxy)acetat (10,0 g) in Petrolether (40–60) (24 ml) und konzentrierter Salzsäure (60 ml) wurde mit 37%igem wässrigem Formaldehyd (4,2 ml) behandelt und die zweiphasige Mischung schnell für 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, die wässrige Schicht abgetrennt und die organische Schicht mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels isolierte Produkt wurde weiter durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (14:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.

m/z (M – Cl)⁺ = 207

Zwischenstufe 17: [4-(2-Ethoxy-2-oxoethoxy)-3-methylbenzyl](triphenyl)phosphoniumchlorid

[0097] Eine Mischung aus [4-(2-Ethoxy-2-oxoethoxy)-3-methylbenzyl](triphenyl)phosphoniumchlorid (Zwischenstufe 16, 2,5 g) und Triphenylphosphin (2,73 g) in Toluol (25 ml) wurde für 68 Stunden im Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und die Titelverbindung, ein weißer Feststoff, durch Filtration isoliert.

m/z (M – Cl)⁺ = 465

Zwischenstufe 18: (4-Brom-3-methylphenyl)methanol

[0098] Eine Lösung aus Methyl-4-brom-3-methylbenzoat (4,31 g) in trockenem Tetrahydrofuran (20 ml) wurde gerührt und unter Stickstoff auf 0°C gekühlt. Eine Lösung aus 1,5 M Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (44 ml) wurde langsam hinzugegeben und die Reaktion für 2,5 Stunden gerührt, dann mit Methanol abgeschreckt und auf 21°C erwärmen gelassen. Kieselerde wurde hinzugegeben und die Reaktion im Vakuum aufkonzentriert und unter Verwendung von SPE (Si-Kartusche) unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (3:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung als braunes Öl lieferte.

HPLC R_t = 3,1 Minuten.

Zwischenstufe 19: Ethyl-(2E)-3-[4-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]prop-2-enoat

[0099] Eine Lösung aus (4-Brom-3-methylphenyl)methanol (Zwischenstufe 18, 1,319 g) in trockenem Dimethylformamid (15 ml) und Triethylamin (7 ml) wurde bei 21°C unter Stickstoff gerührt und mit Ethylacrylat (0,7 ml), (Trisdibenzylidenaceton)dipalladium(0) (0,6 g) und Tri(o-tolyl)phosphin (2,0 g) behandelt. Die resultierende braune Lösung wurde für 2 Stunden gerührt und auf 80°C erwärmt. Die Reaktion wurde abkühlen gelassen und in 2 M wässriges Natriumcarbonat/Ethylacetat gegossen. Die organische Phase wurde abgetrennt und mit weiterem Natriumcarbonat gewaschen. Die vereinigten wässrigen Phasen wurden mit weiterem Ethylacetat extrahiert, und die vereinigte organische Lösung wurde mit Kochsalzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und im Vakuum eingedampft. Das isolierte Produkt wurde weiter durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (3:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung als gelbes Öl ergab.

HPLC R_t = 3,1 Minuten.

Zwischenstufe 20: Ethyl-(2E)-3-[4-(brommethyl)-2-methylphenyl]prop-2-enoat

[0100] Eine Lösung aus Ethyl-(2E)-3-[4-(hydroxymethyl)-2-methylphenyl]prop-2-enoat (Zwischenstufe 19, 1,389 g) in trockenem Dichlormethan (40 ml) wurde auf 0°C abgekühlt und mit Kohlenstofftetraabromid (2,3 g) gefolgt von Triphenylphosphin (1,82 g) in kleinen Portionen behandelt. Die resultierende Lösung wurde über Nacht gerührt, dann in Dichlormethan/Wasser gegossen und die organische Phase abgetrennt und mit weiterem Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und dann im Vakuum eingedampft. Das isolierte Produkt wurde weiter durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (9:1) als Elutionsmittel gereinigt, was die Titelverbindung als weißen Feststoff ergab.

HPLC R_t = 3,8 Minuten.

Zwischenstufe 21: {4-[(1E)-3-Ethoxy-3-oxoprop-1-enyl]-3-methylbenzyl}(triphenyl)phosphoniumbromid

[0101] Eine Lösung aus Ethyl-(2E)-3-[4-(brommethyl)-2-methylphenyl]prop-2-enoat (Zwischenstufe 20, 1,494 g) in Toluol (30 ml) wurde gerührt und mit Triphenylphosphin (1,52 g) behandelt und dann für 2 Stunden zum Rückfluss erwärmt und dann über Nacht auf 21°C. Weiteres Triphenylphosphin (0,5 g) wurde dann hinzugegeben und die Reaktion für weitere 5 Stunden refluxiert. Die Mischung wurde dann abkühlen gelassen und filtriert, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.

HPLC R_t = 3,0 Minuten.

Zwischenstufe 22: Methyl-5-brom-2-methyl-3-furoat

[0102] Brom (2,0 ml) wurde zu einer Mischung aus Methyl-2-methyl-3-furancarboxylat (5,0 g) in 1,4-Dioxan (35 ml), die bei 0°C gerührt wurde, getropft. Das Rühren wurde für 2 Stunden bei 0°C fortgesetzt und dann für 18 Stunden bei Umgebungstemperatur. Gesättigtes wässriges Natriumthiosulfat wurde zur Reaktionsmischung hinzugegeben, die dann mit Ethylacetat extrahiert wurde. Die organische Schicht wurde mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels isolierte Produkt wurde weiter durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (19:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als gelbes Öl zu ergeben.

HPLC R_t = 3,3 Minuten.

Zwischenstufe 23: Methyl-2-methyl-5-[4-trifluormethyl]phenyl]-3-furoat

[0103] Zu einer Lösung aus Methyl-5-brom-2-methyl-3-furoat (Zwischenstufe 22, 0,7 g) und 4-Trifluormethylbenzolboronsäure (0,64 g) in Ethylenglycoldimethylether (15 ml) wurden Natriumcarbonat (0,84 g), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,130 g) und Wasser (7,5 ml) gegeben. Die Mischung wurde unter Stickstoff refluxiert. Nach 3 Stunden wurde die Reaktion abkühlen gelassen und auf konzentriert. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt; die organische Lösung wurde genommen und mit Kochsalzlösung gewaschen und über $MgSO_4$ getrocknet und aufkonzentriert. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels isolierte Produkt wurde weiter durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (14:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.

HPLC R_t = 4,0 Minuten.

Zwischenstufe 24: {2-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0104] Eine Lösung aus Methyl-2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furoat (Zwischenstufe 23, 0,27 g) in Tetrahydrofuran (10 ml), gerührt bei 0°C unter einer Stickstoffatmosphäre, wurde mit 1 M Lithiumaluminiumhydrid in Ether (1,0 ml) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur für 4 Stunden gerührt und dann mit Wasser (2 ml) und 2 M wässrigem Natriumhydroxid (2 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde weiter mit Wasser verdünnt, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Lösung mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels isolierte Produkt wurde weiter durch Biotage™-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Petrolether:Ethylacetat (1:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.

HPLC R_t = 3,6 Minuten.

Zwischenstufen 25–29:

[0105] Die folgenden Zwischenstufen wurden durch Verfahren hergestellt, die analog zu denjenigen sind, die für die Herstellung der Zwischenstufe 24 beschrieben wurden.

Zwischenstufe 25: {3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}methanol

[0106] Hergestellt aus Methyl-5-brom-2-methyl-3-furoat (D. W. Knight et. al., J. Chem. Soc. Perkin Trans. 1 1981, (3) 679–683).

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7,8 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 6,6 (s, 1H), 4,6 (s, 2H), 2,1 (s, 3H).

Zwischenstufe 26: {5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}methanol

[0107] Hergestellt aus handelsüblichem Methyl-5-brom-2-furoat.

HPLC R_t = 3,3 Minuten.

Zwischenstufe 27: {5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0108] Hergestellt aus 5-Brom-3-furancarbonsäure-methylester (G. Johansson et al., J. Med. Chem. 1997, 40(23), 3804–3819).

HPLC R_t = 3,4 Minuten.

Zwischenstufe 28: {5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methanol

[0109] Hergestellt aus handelsüblichem 5-Brom-2-thiophencarboxaldehyd.

HPLC R_t = 3,6 Minuten.

Zwischenstufe 29: {5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methanol

[0110] Hergestellt aus handelsüblichem 5-Brom-3-thiophencarboxaldehyd (über Zwischenstufe 37).

HPLC R_t = 3,6 Minuten.

Zwischenstufe 30: 5-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxymethyl-2-trifluormethylfuran

[0111] Eine Mischung aus 5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)furan-3-carbonsäure (0,30 g) in Tetrahydrofuran (10 ml), gerührt unter einer Stickstoffatmosphäre bei 0°C, wurde mit einer 1 M Lösung von Boran in Tetrahydrofuran (10,33 ml) behandelt und die Reaktion bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde auf 0°C abgekühlt und mit Methanol (4 ml) behandelt, und nach 15 Minuten wurde die Reaktionsmischung eingedampft. Der Rückstand wurde durch SPE (Si-Kartusche) nacheinander unter Verwendung von Dichlormethan, Chloroform und Chloroform:Ether (9:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.

HPLC R_t = 3,8 Minuten.

[0112] Zwischenstufen 31 und 32 wurden durch ein analoges Verfahren zu demjenigen hergestellt, das zur Herstellung von Zwischenstufe 30 verwendet wurde.

Zwischenstufe 31: {2-(Trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0113] Hergestellt aus handelsüblicher 5-(4-Trifluormethylphenyl)-2-(trifluormethyl)furan-3-carbonsäure

HPLC R_t = 3,8 Minuten

Zwischenstufe 32: {2-Methyl-5-[4-chlorphenyl]-3-furyl}methanol

[0114] Hergestellt aus handelsüblicher 5-(4-Chlorphenyl)-2-methylfuran-3-carbonsäure.

HPLC R_t = 3,5 Minuten.

Zwischenstufe 33: 3-(Dimethylamino)-1-[4-(trifluormethyl)phenyl]but-2-en-1-on

[0115] Eine Mischung aus 4'-(Trifluormethyl)acetophenon (9,8 g) und N-(1,1-Dimethoxyethyl)-N,N-dimethylamin (8,2 g) wurde über Nacht unter Stickstoff auf 112°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und auf konzentriert, um einen orangefarbenen Feststoff zu ergeben. Verreiben mit Diethylether ergab die Titelverbindung als gelben Feststoff.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,9 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 5,6 (s, 1H), 3,1 (s, 6H), 2,7 (s, 3H).

Zwischenstufe 34: N-{3-Chlor-1-methyl-3-[4-(trifluormethyl)phenyl]prop-2-enyliden}-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat

[0116] Eine Lösung aus 3-(Dimethylamino)-1-[4-(trifluormethyl)phenyl]but-2-en-1-on (Zwischenstufe 33, 2,6 g) in Dichlormethan (25 ml) wurde mit Phosphoroxychlorid (1,5 g) bei Umgebungstemperatur behandelt und die Mischung für 30 Minuten gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit einer Lösung aus Natriumhexafluorophosphat (3,4 g) in Methanol (40 ml) behandelt. Die Titelverbindung wurde durch Filtration isoliert und im Vakuum bei Umgebungstemperatur getrocknet.

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO) δ 8,1 (d, 2H), 7,9 (d, 2H), 7,6 (s, 1H), 3,7 (s, 3H), 3,6 (s, 3H), 2,7 (s, 3H).

Zwischenstufe 35: Ethyl-3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat

[0117] Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 0,528 g) wurde zu trockenem Ethanol (20 ml) gegeben. N-{3-Chlor-1-methyl-3-[4-(trifluormethyl)phenyl]prop-2-enylenid}-N-methylmethanaminium-hexafluorophosphat (Zwischenstufe 34, 2,8 g) wurde hinzugegeben, gefolgt von Ethylthioglykolat (0,79 g), und die Mischung für 2 Stunden unter Stickstoff auf 110°C erwärmt. Die abgekühlte Mischung wurde im Vakuum auf konzentriert und der Rückstand zwischen Wasser und Diethylether aufgetrennt. Die organische Schicht wurde aufgefangen, über Magnesiumsulfat getrocknet und aufkonzentriert, um die Titelverbindung als braunen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,7 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 7,2 (s, 1H), 4,3 (q, 2H), 2,6 (s, 3H), 1,4 (t, 3H).

Zwischenstufe 36: {3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methanol

[0118] Eine Mischung aus Ethyl-3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat (Zwischenstufe 35, 1,24 g) in Tetrahydrofuran (10 ml), gerührt unter einer Stickstoffatmosphäre, wurde mit 1 M Lithiumaluminiumhydrid in Ether (4,5 ml) behandelt und die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur für 18 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser (2 ml) und 2 M wässrigem Natriumhydroxid (2 ml) behandelt, mit Wasser verdünnt und dann zweimal mit Ethylacetat extrahiert. Diese Lösungen wurden nacheinander mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, vereinigt und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels isolierte Produkt wurde weiter durch Biotage®-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung von Petrolether:Ethylacetat (5:1 und 4:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃) 7,7 (d, 2H), 7,6 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 4,7 (d, 2H), 2,5 (s, 3H), 1,8 (t, 1H).

Zwischenstufe 37: 4-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbaldehyd

[0119] Zu einer Lösung aus 3-Bromthiophen-2-carbaldehyd (2,0 g) und 3-Trifluormethylbenzolboronsäure (2,19 g) in Ethylenglycoldimethylether (100 ml) wurden Natriumcarbonat (2,9 g), Tetrakis(triphenylphosphan)palladium(0) (0,12 g) und Wasser (50 ml) gegeben. Die Mischung wurde unter Stickstoff auf 90°C erwärmt. Nach 18 Stunden wurde die Reaktion abkühlen gelassen und auf konzentriert. Der Rückstand wurde zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt; die organische Schicht wurde genommen und mit Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (MgSO₄) und aufkonzentriert. Das Rohmaterial wurde durch SPE (Si) gereinigt und das Produkt mit unverdünntem Chloroform eluiert, um die Titelverbindung als gelben Feststoff zu erhalten.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 10,0 (s, 1H), 8,1 (d, 1H), 7,9 (m, 1H), 7,7 (bs, 4H).

Zwischenstufe 38: 4-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbonsäure

[0120] Eine Lösung aus 4-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbaldehyd (Zwischenstufe 37, 1,23 g), t-Butanol (20 ml) und 2-Methyl-2-buten (10 ml) wurde auf 0°C abgekühlt. Hierzu wurde eine Lösung aus Natriumchlorit (3,8 g) und Natriumdihydrogenphosphat (4,03 g) in Wasser (15 ml) getropft. Nach Beendigung der Zufügung wurde die Mischung auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und für 4 Stunden gerührt. Die Lösung wurde dann aufkonzentriert und zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt. Die wässrige Schicht wurde mit einer zweiten Ethylacetatportion gewaschen und die organischen Flüssigkeiten wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (MgSO₄). Die Lösung wurde dann an Kieselerde absorbiert und auf eine SPE-Kartusche (Si) aufgetragen. Das Produkt wurde mit unverdünntem Ethylacetat eluiert, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu liefern.

¹H-NMR (CD₃OD) δ 8,1 (d, 1H), 8,0 (d, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,6 (d, 2H).

Zwischenstufe 39: N-(tert-Butyl)-4-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxamid

[0121] Eine Lösung aus 4-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbonsäure (Zwischenstufe 38, 0,50 g) in Thionylchlorid (4 ml) wurde für 3 Stunden refluxiert. Überschüssiges Thionylchlorid wurde dann im Vakuum entfernt, und das rohe Säurechlorid wurde in Dichlormethan (20 ml) gelöst und auf 0°C abgekühlt. t-Butylamin (2,0 ml) wurde langsam hinzugegeben; die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und dort über Nacht gerührt. Die Mischung wurde dann in 1 M wässrige Kaliumcarbonatlösung gegossen und durch eine hydrophobe Fritte geleitet. Das aufkonzentrierte Produkt wurde durch SPE (Si) gereinigt; die Titelverbindung eluierte mit 3:1 Cyclohexan:Ethylacetat.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,7 (d, 1H), 7,6 (s, 4H), 7,6 (d, 1H), 5,8 (bs, 1H), 1,5 (s, 9H).

Zwischenstufe 40: N-(tert-Butyl)-N,3-dimethyl-4-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxamid

[0122] Eine Lösung aus N-(tert-Butyl)-4-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxamid (Zwischenstufe 39, 0,20 g) in Tetrahydrofuran (50 ml) wurde unter Stickstoff auf -78°C abgekühlt. n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 840 µl) wurde hinzugetropft und die Mischung für 30 Minuten gerührt. Danach wurde Methyliodid (380 µl) in Tetrahydrofuran (10 ml) langsam hinzugegeben und die Mischung für 1 Stunde bei -78°C gerührt. Dann wurde die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und für 24 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde dann mit nassem Tetrahydrofuran abgeschreckt, und dann wurden Wasser und 2 M wässrige Natriumhydroxidlösung hinzugegeben. Das Tetrahydrofuran wurde im Vakuum entfernt, und die wässrige Mischung wurde zu Ethylacetat gegeben. Die organische Lösung wurde genommen mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und dann getrocknet (Magnesiumsulfat) und auf konzentriert. Dies lieferte die Titelverbindung als cremefarbene kristallinen Feststoff.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,7 (d, 2H), 7,5 (d, 2H), 7,3 (s, 1H), 3,0 (s, 3H), 2,2 (s, 3H), 1,5 (s, 9H).

Zwischenstufe 41: {3-Methyl-4-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methanol

[0123] n-Butyllithium (1,6 M in Hexan, 1,1 ml) wurde zu einer Mischung aus 1 M Diisobutylaluminiumhydrid in Cyclohexan (1,77 ml) und Tetrahydrofuran unter Stickstoff bei 0°C getropft. Diese Mischung wurde für 30 Minuten gerührt und dann zu einer kalten (0°C) Lösung aus N-(tert-Butyl)-N,3-dimethyl-4-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxamid (Zwischenstufe 40, 0,210 g) in Tetrahydrofuran (2,5 ml) unter Stickstoff gegeben. Nach 1,5 Stunden wurde eine Lösung aus Natriumborhydrid (0,68 g) in Ethanol (5 ml) hinzugegeben und die Reaktion auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 2 Stunden wurde die Reaktion mit nassem Tetrahydrofuran abgeschreckt, dann wurde 2 M wässrige Salzsäure hinzugegeben und die Mischung für 15 Minuten gerührt. Ether wurde hinzugegeben und die wässrige Schicht entfernt. Die wässrige Schicht wurde mit 2 weiteren Portionen von Ether extrahiert, dann wurde die vereinigte organische Lösung mit Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet (MgSO₄) und aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde durch SPE (Kieselerde-Kartusche) unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (3:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu liefern.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,7 (d, 2H,), 7,5 (d, 2H,), 7,2 (s, 1H), 4,6 (s, 2H), 2,2 (s, 3H).

Zwischenstufe 42: {2-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methanol

[0124] Diese Verbindung wurde aus 5-Bromthiophen-3-carboxaldehyd durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu demjenigen war, das zur Herstellung von Zwischenstufe 41 verwendet wurde (Zwischenstufen 37–41).

HPLC R_t = 3,7 Minuten.

Zwischenstufe 43: Ethyl-3-(brommethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat

[0125] Ethyl-3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat (Zwischenstufe 35, 0,100 g) und Natriumbromat (0,144 g) wurden in einer Mischung aus Cyclohexan und Wasser (1:1 V/V, 4 ml) suspendiert. Hierzu wurde eine Lösung aus Natriumbisulfit (0,99 g) in Wasser (1 ml) gegeben. Die Mischung wurde für 2 Stunden gerührt, mit 1 M Natriumthiosulfatlösung abgeschreckt und dann mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde genommen und mit Wasser, Natriumthiosulfat und Kochsalzlösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet und aufkonzentriert, um die Titelverbindung als weißen kristallinen Feststoff zu ergeben.

HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Zwischenstufe 44: Methyl 2-(brommethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furoat

[0126] Eine Lösung aus Natriumbromat (8,14 g) in Wasser (27 ml) wurde mit einer Suspension aus Methyl-2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furoat (Zwischenstufe 23, 5,12 g) in Cyclohexan (36 ml) behandelt. Das System wurde auf < 10°C in einem Eis/Wasser-Bad abgekühlt und mit einer Lösung aus Natriumhydrogensulfat (9,4 g) in Wasser (54 ml) während 30 Minuten tropfenweise behandelt. Die Reaktion wurde auf 10°C für 2 Stunden erwärmen gelassen und dann in Diethylether (400 ml) gegossen und mit frischem Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde mit 10%iger Natriumthiosulfatlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das durch Verdampfen isolierte Rohprodukt wurde an Kieselerde voradsorbiert und durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von 39:1 Cyclohexan:Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als weißes Pulver zu ergeben.

HPLC R_t = 4,1 Minuten.

Zwischenstufe 45: Ethyl-3-[(benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat

[0127] Eine Lösung aus Ethyl-3-(brommethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat (Zwischenstufe 43, 0,100 g) und Benzylmercaptan (0,30 g) in Acetonitril (10 ml) wurde mit Kaliumcarbonat (0,46 g) behandelt und die Mischung bei Umgebungstemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt, die organische Schicht aufgefangen, über Magnesiumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch SPE (Si-Kartusche) unter Elution mit zunächst Cyclohexan:Chloroform (5:1) und dann Cyclohexan:Chloroform (1:3) gereinigt, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu ergeben.

HPLC R_t = 4,5 Minuten.

Zwischenstufe 46: {3-[(Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methanol

[0128] Eine Lösung aus Ethyl-3-[(benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat (Zwischenstufe 45, 0,87 g) in trockenem Tetrahydrofuran (5 ml) wurde auf 0°C abgekühlt und mit einer 1 M Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether (0,299 ml) versetzt. Die Reaktionsmischung wurde unter Kühlung für 3 Stunden gerührt. Wasser (0,5 ml) wurde hinzugeropft, gefolgt von 2 M Salzsäure (0,5 ml) und dann weiterem Wasser (50 ml), die resultierende Mischung wurde zweimal mit Ethylacetat extrahiert, die Extrakte wurden vereinigt, über Magnesiumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Der Rückstand wurde durch SPE (Si-Kartusche) unter Elution mit zunächst Cyclohexan:Chloroform (1:1) und dann Chloroform gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.

HPLC R_t = 4,0 Minuten.

[0129] Zwischenstufen 47–53 wurden aus Zwischenstufe 43 durch Verfahren hergestellt, die analog zu denjenigen sind, die oben für die Herstellung von Zwischenstufe 46 beschrieben wurden.

Zwischenstufe 47: {3-(Phenoxy)methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methanol

[0130] Hergestellt aus Zwischenstufe 43 und Phenol.

HPLC R_t = 3,9 Minuten.

Zwischenstufe 48: {3-[(Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methanol

[0131] Hergestellt aus Zwischenstufe 43 und Isopropylthiol.

HPLC R_t = 4,0 Minuten.

Zwischenstufe 49: {3-{[(4'-Methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methanol

[0132] Hergestellt aus Zwischenstufen 43 und 4-Hydroxy-4'-methyl-1,1'-biphenyl.

HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Zwischenstufe 50: {3-{{[Methyl(phenyl)amino]methyl}-5-[4-trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methanol

[0133] Hergestellt aus Zwischenstufe 43 und N-Methylanilin.

HPLC R_t = 3,4 Minuten.

Zwischenstufe 51: {3-{{[4-(Trifluormethyl)phenoxy]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methanol

[0134] Hergestellt aus Zwischenstufen 43 und 4-(Trifluormethyl)phenol.

HPLC R_t = 4,0 Minuten.

Zwischenstufe 52: {3-{{[4-(2-Phenylethyl)phenoxy]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methanol

[0135] Hergestellt aus Zwischenstufe 43 und 4-[2-(Phenylethyl)]phenol.

HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Zwischenstufe 53: {3-Ethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methanol

[0136] Hergestellt aus Zwischenstufe 43 und Methylmagnesiumbromid.

HPLC R_f = 3,2 Minuten.

[0137] Zwischenstufen 54–62 wurden aus Zwischenstufe 44 durch Verfahren hergestellt, die analog zu denjenigen sind, die oben für die Herstellung von Zwischenstufe 46 beschrieben wurden.

Zwischenstufe 54: {2-[(Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0138] Hergestellt aus Zwischenstufe 44 und Benzylmercaptan.
HPLC R_f = 4,0 Minuten.

Zwischenstufe 55: {2-(Phenoxy methyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0139] Hergestellt aus Zwischenstufe 44 und Phenol.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,79 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,35 (t, 2H), 7,0 (m, 3H), 6,83 (s, 1H), 5,12 (s, 2H), 4,65 (d, 2H).

Zwischenstufe 56: {2-[(Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0140] Hergestellt aus Zwischenstufe 44 und Isopropylthiol.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,75 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 6,8 (s, 1H), 7,58 (d, 2H), 7,87 (s, 2H), 2,95 (m, 1H), 1,90 (t, 1H), 1,31 (d, 6H).

Zwischenstufe 57: {2-[(Methyl(phenyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0141] Hergestellt aus Zwischenstufe 44 und N-Methylanilin.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 7,74 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 6,34 (m, 3H), 6,0 (d, 2H), 5,9 (t, 1H), 5,8 (s, 1H).

Zwischenstufe 58: {2-[(2-Furylmethyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0142] Hergestellt aus Zwischenstufe 44 und Furan-2-methanthiol.

DC: Cyclohexan: Ethylacetat (1:1) R_f = 0,42.

Zwischenstufe 59: {2-[(3,5-Dimethylphenyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-furyl}methanol

[0143] Hergestellt aus Zwischenstufe 44 und 3,5-Dimethylthiophenol.

DC: Cyclohexan:Ethylacetat (1:1) R_f = 0,52.

Zwischenstufe 60: {2-[(2,4-Difluorphenyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0144] Hergestellt aus Zwischenstufe 44 und 2,4-Difluorthiophenol.

DC: Cyclohexan:Ethylacetat (1:1) R_f = 0,49.

Zwischenstufe 61: {2-[(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0145] Hergestellt aus Zwischenstufe 44 und Benzimidazol-2-methanthiol.

DC: Dichlormethan:Methanol:"880" Ammoniak (196:3:1) R_f = 0,14

Zwischenstufe 62: ({3-(Methoxycarbonyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}methyl)(triphenyl)phosphonium-bromid

[0146] Methyl-2-brommethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furoat (Zwischenstufe 44, 0,20 g) wurde in Toluol (3 ml) gelöst, mit Triphenylphosphin (0,159 g) behandelt und für 1 Stunde refluxiert. Die Reaktion wurde abkühlen gelassen, und der weiße Niederschlag wurde durch Filtration aufgefangen und mit frischem Toluol gewaschen, um die Titelverbindung als weißes Pulver zu ergeben.

HPLC R_f = 4,0 Minuten.

Zwischenstufe 63: Methyl-2-[(E)-2-pyridin-4-ylethenyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furoat-hydrochlorid

[0147] ({3-(Methoxycarbonyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}methyl)(triphenyl)phosphoniumbromid (Zwischenstufe 62, 0,200 g) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (4 ml) suspendiert. Kalium-t-butoxid (0,40 g) wurde hinzugegeben, und die hellorangefarbene Reaktionsmischung wurde für 25 Minuten bei Umgebungstem-

peratur gerührt. 4-Pyridincarboxaldehyd (0,034 ml) wurde hinzugegeben und die Reaktion für 4,5 Stunden geführt. Das Lösungsmittel wurde durch Verdampfen entfernt und der Rückstand zwischen Chloroform und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde unter Verwendung einer hydrophoben Fritte getrocknet, erneut auf ein kleines Volumen unter reduziertem Druck aufkonzentriert und auf SPE (Si-Kartusche) unter Elution mit einem Gradienten von 25:1 zu 4:1 Cyclohexan:Ethylacetat aufgetragen. Das resultierende Material wurde mit 2 M wässriger Salzsäure angesäuert, unter reduziertem Druck aufkonzentriert und dann mit Diethylether verrieben, um die Titelverbindung als gelbes Pulver zu ergeben.

¹H-NMR (MeOD) δ 8,81 (d, 2H), 8,3 (d, 1H), 8,14 (d, 2H), 7,85 (d, 2H), 7,75 (d, 1H), 7,52 (s, 1H), 4,0 (s, 3H).

Zwischenstufe 64: Methyl-2-(2-pyridin-4-ylethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furoat-hydrochlorid

[0148] Methyl-2-[(E)-2-pyridin-4-ylethenyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furoat-hydrochlorid (Zwischenstufe 62, 0,88 g) wurde in Ethylalkohol (5 ml) gelöst und zu Palladium auf Kohlenstoff (nasser Degussa-Typ E101 NE/W) gegeben. Die Reaktionsmischung wurde bei Umgebungstemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre für 4 Stunden gerührt. Der Katalysator wurde durch Filtration durch Harbolite J2 entfernt und das Filtrat aufkonzentriert, um die Titelverbindung als blassgelben klebrigen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (MeOD) δ 8,63 (d, 2H), 7,89 (d, 2H), 7,73 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,09 (s, 1H), 3,73 (s, 3H), 3,5 (t, 2H), 3,35 (t, 2H).

Zwischenstufe 65: {2-(2-Pyridinyl-4-ethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0149] Methyl-2-(2-pyridin-4-ylethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furoat-hydrochlorid (Zwischenstufe 64, 0,69 g) wurde in trockenem Tetrahydrofuran (4 ml) suspendiert, in Eis abgekühlt und mit 1 M Lithiumaluminiumhydridlösung in Diethylether (0,334 ml) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen und für 3 Stunden gerührt. 1 M Natriumhydroxidlösung (2 ml) wurde hinzugegeben und die Reaktion für weitere 30 Minuten gerührt. Die Reaktionsmischung wurde aufkonzentriert, und der Rückstand wurde zwischen Chloroform und wässrigem Natriumhydroxid aufgetrennt. Die organische Schicht wurde durch eine hydrophobe Fritte geleitet und schließlich unter reduziertem Druck aufkonzentriert, um das Titelprodukt als farbloses Gummi zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,50 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,71 (s, 1H), 4,34 (s, 2H), 3,06 (s, 4H).

[0150] Zwischenstufen 65–67 wurden durch eine Methodik hergestellt, die analog zu denjenigen ist, die oben für die Herstellung von Zwischenstufe 64 beschrieben wurde.

Zwischenstufe 66: {2-[2-(4-Methylphenyl)ethyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0151] Hergestellt aus Zwischenstufe 62 und 4-Methylbenzaldehyd.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H), 7,65 (d, 2H), 7,1 (d, 2H), 7,0 (d, 2H), 6,7 (s, 1H), 4,18 (s, 2H), 2,96 (m, 4H), 2,30 (s, 3H).

Zwischenstufe 67: {2-Isopentyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0152] Hergestellt aus Zwischenstufe 62 und 2-Methylpropanal.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,71 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,55 (s, 2H), 2,70 (t, 2H), 1,58 (m, 3H), 0,96 (d, 6H)

Zwischenstufe 68: {2-Isobutyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0153] Hergestellt aus Zwischenstufe 62 und Propanon.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,75 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,50 (s, 2H), 2,60 (d, 2H), 2,04 (sept, 1H), 0,98 (d, 6H).

Zwischenstufe 69: Ethyl-[2-methyl-4-(2-thien-2-ylethoxy)phenoxy]acetat

[0154] Eine Lösung aus Ethyl-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 7, 1,05 g) und 2-(2-Thienyl)ethanol (0,64 g) in trockenem Tetrahydrofuran wurde mit Tri-n-butylphosphin (1,2 g) und Azodicarbonyldimorpholid (1,53 g) behandelt und die Mischung bei Umgebungstemperatur für 3 Tage gerührt. Die Reaktionsmischung wurde aufkonzentriert und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde aufgefangen, über Natriumsulfat getrocknet, aufkonzentriert und der Rückstand durch SPE (Si-Kartusche) unter Elution mit Cyclohexan:Ethylacetat (20:1) gereinigt, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,15 (dd, 1H), 6,95 (dd, 1H), 6,9 (dd, 1H), 6,75 (s, 1H), 6,65 (s, 2H), 4,55 (s, 2H), 4,25 (q, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,25 (t, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,3 (t, 3H).

Zwischenstufe 70: Ethyl-{4-[2-(5-bromthien-2-yl)ethoxy]-2-methylphenoxy}acetat

[0155] Eine Lösung aus Ethyl-[2-methyl-4-(2-thien-2-yethoxy)phenoxy]acetat (Zwischenstufe 69, 0,306 g) in Essigsäure (5 ml) wurde mit Brom (0,180 g) bei Umgebungstemperatur behandelt und die Mischung für 15 Minuten gerührt. Die Mischung wurde in Wasser gegossen und die resultierende Suspension mit Diethylether extrahiert. Die organische Schicht wurde abgetrennt, über Natriumsulfat getrocknet und auf konzentriert, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 6,9 (d, 2H), 6,75 (d, 1H), 6,65 (d, 3H), 4,55 (s, 3H), 4,25 (q, 2H), 4,1 (t, 2H), 3,2 (t, 2H), 2,3 (s, 3H), 1,3 (t, 3H).

Zwischenstufe 71: 5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furaldehyd

[0156] Eine Mischung aus 5-(4-Chlorphenyl)-3-hydroxymethyl-2-methylfuran (Zwischenstufe 32, 0,70 g) in Chloroform (50 ml) wurde mit Mangandioxid (5,60 g) behandelt und die Reaktionsmischung für 120 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Celite™ filtriert und das Filtrat eingedampft, um die Titelverbindung als farblosen Feststoff zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 10,0 (s, 1H), 7,6 (d, 2H), 7,4 (d, 2H), 6,9 (s, 1H), 2,7 (s, 3H).

[0157] Zwischenstufen 72–74 wurden durch eine Methodik hergestellt, die analog zu denjenigen ist, die oben für die Herstellung von Zwischenstufe 71 beschrieben wurde.

Zwischenstufe 72: 5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-2-methyl-3-furaldehyd

[0158] Hergestellt aus Zwischenstufe 24.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 10,0 (s, 1H), 7,8 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,0 (s, 1H), 2,7 (s, 3H).

Zwischenstufe 73: 5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furaldehyd

[0159] Hergestellt aus Zwischenstufe 30.

HPLC R_t = 4,4 Minuten.

Zwischenstufe 74: 3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbaldehyd

[0160] Hergestellt aus Zwischenstufe 36.

HPLC R_t = 2,7 Minuten.

Zwischenstufe 75: 2-(3-Methylthien-2-yl)-1,3-dioxolan

[0161] Eine Mischung aus 3-Methylthiophencarboxaldehyd (6,8 g), Ethylenglykol (10 ml) und p-Toluolsulfinsäure (0,30 g) in Toluol (125 ml) wurde für 18 Stunden refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, mit 2 M wässrigem Natriumcarbonat und dann Kochsalzlösung extrahiert und über Magnesiumsulfat getrocknet. Analyse des Rohprodukts zeigte an, dass die Reaktion unvollständig war, so dass das Rohmaterial erneut den Katalisierungsbedingungen wie oben umrissen unterworfen wurde. Das nach erneuter Verarbeitung isolierte Rohmaterial wurde unter reduziertem Druck (1 mmHg) destilliert, um die Titelverbindung als gelbes Öl zu ergeben.

HPLC R_t = 2,8 Minuten.

Zwischenstufe 76: Tributyl[5-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-methylthien-2-yl]stannan

[0162] Eine Mischung aus 2-(3-Methylthien-2-yl)-1,3-dioxolan (Zwischenstufe 75, 1,5 g) in Tetrahydrofuran (50 ml), gerührt bei –60°C unter einer Stickstoffatmosphäre, wurde tropfenweise mit 1,6 M n-Butyllithium in Hexan (6,1 ml) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde bei dieser Temperatur für 1 Stunde gerührt, und Tributylzinnchlorid (2,6 ml) wurde hinzugegeben; das Rühren wurde bei –60°C für 1 Stunde fortgesetzt und die Reaktion dann auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen. Nach 18 Stunden wurde die Reaktionsmischung mit Diethylether verdünnt, und diese Mischung wurde mit Wasser extrahiert und die Etherschicht mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels isolierte Produkt wurde weiter durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat

(50:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als gelbes Öl zu ergeben.
HPLC R_t = 4,9 Minuten.

Zwischenstufe 77: 3-Methyl-5-(tributylstannyl)thiophen-2-carbaldehyd

[0163] Eine Mischung aus Tributyl[5-(1,3-dioxolan-2-yl)-4-methylthien-2-yl]stannan (Zwischenstufe 76, 2,92 g), 1 M wässriger Salzsäure (3 ml) und Tetrahydrofuran (10 ml) wurde für 30 Minuten im Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Lösungen wurden vereinigt, mit gesättigtem Natriumbicarbonat extrahiert und mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels isolierte Produkt wurde durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (50:1) als Elutionsmittel weiter gereinigt, um die Titelverbindung als gelbes Öl zu ergeben.

HPLC R_t = 0,8 Minuten.

Zwischenstufe 78: 3-Methyl-5-[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]thiophen-2-carbaldehyd

[0164] Eine Mischung aus 2-Brom-4-trifluormethylpyridin (0,073 g), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,019 g) und Silberoxid (0,074 g) in N,N-Dimethylformamid wurde für 5 Minuten auf 100°C erwärmt. Eine Lösung aus 3-Methyl-5-(tributylstannyl)thiophen-2-carbaldehyd (Zwischenstufe 77, 0,095 g) in N,N-Dimethylformamid (2 ml) wurde hinzugegeben und die Reaktion für 5 Minuten bei 100°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde abgekühlt, das N,N-Dimethylformamid entfernt und eine Lösung des Rückstands in Dichlormethan durch Celite® 545 filtriert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (50:1) als Elutionsmittel weiter gereinigt, um die Titelverbindung als gelbes Öl zu ergeben.

HPLC R_t = 3,6 Minuten.

Zwischenstufe 79: {3-Methyl-5-[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]thien-2-yl}methanol

[0165] Eine Mischung aus 3-Methyl-5-[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]thiophen-2-carbaldehyd (Zwischenstufe 78, 0,144 g) in Tetrahydrofuran (10 ml) und Wasser (15 ml) wurde mit Natriumborhydrid (0,03 g) behandelt. Die Reaktion wurde bei Raumtemperatur für 30 Minuten gerührt, mit Ethylacetat extrahiert und die organische Schicht mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Titelverbindung wurde nach Entfernung des Trockenmittels und Verdampfen des Lösungsmittels isoliert.

HPLC R_t = 3,4 Minuten.

Zwischenstufe 80: [3-Methyl-5-(tributylstannyl)thien-2-yl]methanol

[0166] Hergestellt unter Verwendung eines Verfahrens, das analog zur Herstellung von Zwischenstufe 79 unter Verwendung von Zwischenstufe 77 ist.

HPLC R_t = 4,8 Minuten.

Zwischenstufe 81: Ethyl-(2-methyl-4-{[3-methyl-5-(tributylstannyl)thien-2-yl]methoxy}phenoxy)acetat

[0167] Die Titelverbindung wurde aus Zwischenstufen 7 und 80 unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von Zwischenstufe 69 verwendet wurde.

HPLC R_t = 5,1 Minuten.

Zwischenstufe 82: 5-Brom-3-methylthiophen-2-carbaldehyd

[0168] Eine Lösung aus 3-Methyl-thiophen-2-carbaldehyd (12,0 g) in Chloroform (50 ml) wurde zu Brom (5,1 ml) in Chloroform während 30 Minuten getropft und dann für 140 Minuten auf 100°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde mit Chloroform verdünnt und mit 10%iger wässriger Natriumthiosulfatlösung, gesättigter wässriger Bicarbonatlösung und Wasser gewaschen. Die organische Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und aufkonzentriert. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels isolierte Produkt wurde weiter durch Vakuumdestillation (122°C, 4 mbar) gereinigt, um die Titelverbindung als grünes Öl zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl_3) δ 9,9 (s, 1H), 6,95 (s, 1H), 2,55 (s, 3H).

Zwischenstufe 83: (5-Brom-3-methylthien-2-yl)methanol

[0169] Eine Mischung aus 1-(5-Brom-3-methylthien-2-yl)ethanon (Zwischenstufe 82, 5,13 g) in Ethanol (50

ml) wurde mit Natriumborhydrid (0,947 g) behandelt. Die Reaktion wurde bei 0°C für 60 Minuten gerührt und auf Raumtemperatur für 30 Minuten erwärmt. 2 M wässrige Salzsäure wurde hinzugegeben, und die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat zweimal extrahiert. Die organischen Schichten wurden vereinigt und mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Die Titelverbindung wurde nach Entfernung des Trockenmittels und Verdampfen des Lösungsmittels isoliert.

HPLC R_t = 3,0 Minuten.

Zwischenstufe 84: Ethyl-{4-[(5-brom-3-methylthien-2-yl)methoxy]-2-methylphenoxy}acetat

[0170] Die Titelverbindung wurde aus Zwischenstufen 7 und 83 unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von Zwischenstufe 69 verwendet wurde.
HPLC R_t = 4,1 Minuten.

Zwischenstufe 85: [5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]acetonitril

[0171] Zu einer Lösung aus 1 M Kalium-tert-butoxid in Tetrahydrofuran (5,9 ml) in trockenem Ethylenglykoldimethylether (80 ml) bei -78°C unter Stickstoff wurde TOSMIC (0,61 g) in Ethylenglykoldimethylether (10 ml), gefolgt von 5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furaldehyd (Zwischenstufe 73, 0,770 g) in trockenem Ethylenglykoldimethylether (20 ml) gegeben. Die hellrote Lösung wurde bei -70 bis -50°C für 1,5 Stunden gerührt. Trockenes Methanol (20 ml) wurde dann hinzugegeben und die Lösung wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Nach 1 Stunde wurde die Mischung für 30 Minuten zum Rückfluss erwärmt und dann auf Raumtemperatur zurück abkühlen gelassen. Die Lösung wurde auf konzentriert und dann zwischen Dichlormethan, Wasser und Essigsäure (wenige Tropfen) aufgetrennt. Der wässrige Anteil wurde genommen und ein zweites Mal mit Dichlormethan gewaschen. Die vereinigten organischen Anteile wurden mit 1 M wässriger Kaliumcarbonatlösung gewaschen, dann getrocknet ($MgSO_4$) und aufkonzentriert. Das Rohmaterial wurde durch SPE (Si) gereinigt, das Produkt wurde mit Cyclohexan:Chloroform (1:1) eluiert und aufkonzentriert, um gelbe Kristalle zu bilden.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7,58 (d, 2H), 7,34 (d, 2H), 6,74 (s, 1H), 3,69 (s, 2H).

Zwischenstufe 86: Methyl-[5-(4-chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]acetat

[0172] Eine Lösung aus [5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]acetonitril (Zwischenstufe 85, 0,171 g) in Methanol (20 ml) wurde auf <-40°C unter Stickstoff gekühlt. Hydrogenchloridgas wurde für ca. 10 Minuten hindurchgeperlt, bis die Temperatur anzusteigen aufgehört hatte. Diese Mischung wurde bei -20°C über Nacht gelagert. Die Lösung wurde dann aufkonzentriert und mit Wasser (20 ml) versetzt. Diese Mischung wurde für 20 Minuten refluxiert und dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen. Ethylacetat wurde hinzugegeben; die organische Schicht wurde abgetrennt und mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, dann getrocknet ($MgSO_4$) und aufkonzentriert. Das Rohmaterial wurde durch ein SPE (Si) geleitet; das Produkt wurde unter Verwendung von Cyclohexan:Chloroform (1:1) eluiert und zur Bildung eines gelben Öls aufkonzentriert.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7,56 (d, 2H), 7,32 (d, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,68 (s, 3H), 3,59 (s, 2H).

Zwischenstufe 87: 2-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]ethanol

[0173] 1,5 M Diisobutylaluminiumhydrid in Toluol (0,8 ml) wurde zu einer Lösung aus Methyl-[5-(4-chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]acetat (Zwischenstufe 86, 0,10 g) in Tetrahydrofuran (5 ml) bei 0°C unter Stickstoff gegeben. Die Lösung wurde für 2,5 Stunden gerührt, dann mit Methanol abgeschreckt und auf Raumtemperatur erwärmen gelassen. Kieselerde wurde hinzugegeben und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Rohprodukt wurde unter Verwendung von SPE (Kieselerde-Kartusche) gereinigt; das Produkt wurde unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (5:1) eluiert und zur Bildung eines farblosen Öls aufkonzentriert.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7,62 (d, 2H), 7,38 (d, 2H), 6,66 (s, 1H), 3,88 (q, 2H), 2,86 (t, 2H).

Zwischenstufe 88: {2-{{[Isopropyl(methyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0174] Hergestellt unter Verwendung von Zwischenstufe 44 und N-Methylisopropylamin. Diese Verbindung wurde direkt ohne Gewinnung von Analysendaten für die Herstellung von Beispiel 75 verwendet.

Zwischenstufe 89: {2-{{[Methyl-(2-phenylethyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0175] Hergestellt unter Verwendung von Zwischenstufe 44 und N-Methylphenethylamin.

1H -NMR ($CDCl_3$) δ 7,70 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,27 (m, 2H), 7,18 (m, 3H), 4,55 (s, 2H), 3,75 (s, 2H), 2,85 (d, t,

2H), 2,75 (d, t, 2H), 2,40 (s, 3H).

Zwischenstufe 90: {2-[(Cyclohexyl(methyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0176] Hergestellt unter Verwendung von Zwischenstufe 44 und N-Methylcyclohexylamin.

¹H-NMR (CDCl₃) δ, 7,7 (d, 2H), 7,63 (d, 2H), 6,67 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 2,43 (m, 1H), 2,24 (s, 3H), 1,85 (m, 4H), 1,64 (d, 1H), 1,2 (m, 4H), 1,1 (m, 2H).

Zwischenstufe 91: {2-[(3,5-Dimethoxybenzyl)(methyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0177] Hergestellt unter Verwendung von Zwischenstufe 44 und N-Methyl(3,5-dimethoxy)benzylamin.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,70 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 6,68 (s, 1H), 6,55 (s, 2H), 6,40 (t, 1H), 4,60 (s, 2H), 3,78 (s, 6H), 3,64 (s, 2H), 2,34 (s, 3H)

Zwischenstufe 92: {2-[(Methyl(pyridin-3-ylmethyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0178] Hergestellt unter Verwendung von Zwischenstufe 44 und N-Methyl(3-pyridyl)methylamin.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,55 (s, 2H), 7,76 (d, 1H), 7,72 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,31 (d, d, 1H), 6,69 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 3,67 (s, 2H), 2,30 (s, 3H).

Zwischenstufe 93: Benzyl-(4-formyl-2-methylphenoxy)acetat

[0179] Hergestellt unter Verwendung eines Verfahrens, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von Zwischenstufe 1 verwendet wurde, unter Verwendung von Benzylbromacetat und 3-Methyl-4-hydroxybenzaldehyd.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 9,98 (s, 1H), 7,71 (s, 1H), 7,64 (1H, d), 7,40–7,30 (bs, 5H), 6,75 (d, 1H), 5,24 (s, 2H), 4,78 (s, 2H), 2,34 (3H, s).

Zwischenstufe 94: (3-Methylthien-2-yl)methanol

[0180] Hergestellt aus handelsüblichem 3-Methyl-1-thiophencarboxaldehyd.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,17 (1H, d), 6,83 (d, 1 Hz), 4,76 (s, 2H), 2,25 (3H, s).

Zwischenstufe 95: [(3-Methylthien-2-yl)methyl](triphenyl)phosphoniumbromid

[0181] Hergestellt unter Verwendung eines Verfahrens, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von Zwischenstufe 14 verwendet wurde, unter Verwendung von Zwischenstufe 94.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,80–7,64 (15H, m), 7,40 (1H, m), 6,83 (d, 1H), 5,29 (2H, d), 1,52 (3H, bs).

Zwischenstufe 96: E/Z-Benzyl-{2-methyl-4-[2-(3-methylthien-2-yl)ethenyl]phenoxy}acetat

[0182] Natriumhydrid (0,204, 60%ige Dispersion in Mineralöl) wurde zu wasserfreiem N,N-Dimethylformamid (5 ml) gegeben, gefolgt von [(3-Methylthien-2-yl)methyl](triphenyl)phosphoniumbromid (Zwischenstufe 95, 0,267 g) nach 10 Minuten. Nach weiteren 10 wurde Benzyl-(4-formyl-2-methylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 94, 1,42 g) hinzugegeben und die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur für 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser behandelt und die Mischung dann mit Ethylacetat extrahiert. Die Ethylacetatlösung wurde mit Wasser, 1 M wässriger Salzsäure und Wasser extrahiert und schließlich mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das nach dieser Behandlung verbleibende Rohprodukt wurde durch Biotage®-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Petrolether:Ethylacetat (4:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindungen als Mischung der Isomere zu ergeben.

HPLC R_t = 4,2 und 4,3 Minuten.

Zwischenstufe 97: {2-Methyl-4-[2-(3-methylthien-2-yl)ethyl]phenoxy}essigsäure

[0183] Hergestellt aus Zwischenstufe 96 unter Verwendung von Verfahren, die analog zu demjenigen sind, das zur Herstellung der Beispiele 117 und 118 verwendet wurde.

HPLC R_t = 3,81 Minuten.

Zwischenstufe 98: (3-Methyloxetan-3-yl)methyl{2-methyl-4-[2-(3-methylthien-2-yl)ethyl]phenoxy}acetat

[0184] Eine Mischung aus {2-Methyl-4-[2-(3-methylthien-2-yl)ethyl]phenoxy}essigsäure (Zwischenstufe 97, 0,615 g) in Dichlormethan (10 ml) wurde mit WSDCI (0,608 g), DMAP (0,010 g) und 3-Methyloxetan-3-methanol (0,433 g) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde für 16 Stunden gerührt, mit Wasser extrahiert und dann mit einer hydrophoben Fritte getrocknet. Das Lösungsmittel wurde unter reduziertem Druck entfernt und der Rückstand durch Biotage®-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Petrolether:Ethylacetat (5:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.

HPLC R_t = 3,8 Minuten.

Zwischenstufe 99: 4-Methyl-1-{(2-methyl-4-[2-(3-methylthien-2-yl)ethyl]phenoxy)methyl}-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]octan

[0185] Eine Mischung aus (3-Methyloxetan-3-yl)methyl{2-methyl-4-[2-(3-methylthien-2-yl)ethyl]phenoxy}acetat (Zwischenstufe 98, 0,673 g) in Dichlormethan, gerührt unter Stickstoff in einem Eis/Wasser-Bad, wurde mit Bortrifluoridetherat (0,171 ml) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde für 4 Stunden bei dieser Temperatur gerührt und dann mit Triethylamin (0,25 ml) versetzt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Biotage®-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Petrolether:Ethylacetat (5:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.

HPLC R_t = 3,9 Minuten.

Zwischenstufe 100: Tributyl-[4-methyl-5-(2-{3-methyl-4-[(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-yl)methoxy]phenyl}ethyl)thien-2-yl]stannan

[0186] Hergestellt aus Zwischenstufe 99 unter Verwendung von Verfahren, die analog zu demjenigen sind, das zur Herstellung von Zwischenstufe 76 verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ 6,95–6,92 (2H, m), 6,85–6,81 (2H, m), 3,99 (8H, s), 3,00–2,95 (2H, m), 2,84–2,79 (2H, m), 2,25 (s, 3H), 2,19 (s, 3H), 1,60–1,51 (6H, m), 1,39–1,29 (6H, m), 1,09–1,04 (6H, m), 0,90 (2H, t).

Zwischenstufe 101: 2-Fluor-4-[4-methyl-5-(2-{3-methyl-4-[(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-yl)methoxy]phenyl}ethyl)thien-2-yl]benzonitril

[0187] Eine Mischung aus Tributyl-[4-methyl-5-(2-{3-methyl-4-[(4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-yl)methoxy]phenyl}ethyl)thien-2-yl]stannan (Zwischenstufe 100, 0,037 g) und 2-Fluor-4-brombenzonitril (0,011 g) in Tetrahydrofuran (2 ml) wurde mit Palladium-bis(dibenzylidenaceton) (0,0035 g) und Trifuranylphosphin (0,0013 g) behandelt und die resultierende Mischung für 3 Stunden im Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch Biotage-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Petrolether:Ethylacetat (4:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.

HPLC R_t = 4,2 Minuten.

Zwischenstufe 102: 4-Methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen

[0188] Zu einer Lösung aus 3-Methylthiophen (2,31 ml) in wasserfreiem THF (75 ml) bei -78°C unter Stickstoff wurde n-BuLi (1,6 M in Hexan, 15 ml) getropft. 30 Minuten nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktionsmischung auf 0°C erwärmen gelassen und für weitere 30 Minuten gerührt. Zinkchlorid (0,5 M in THF, 48 ml) wurde hinzugeropft, und nach weiteren 15 Minuten wurden Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (100 mg) und 4-Brombenzotrifluorid (3,36 ml) hinzugegeben und die Reaktion Raumtemperatur erreichen gelassen. Die Reaktionsmischung wurde auf 40°C erwärmt und bei dieser Temperatur für 3 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und die Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde zwischen und Ether aufgetrennt und der wässrige Extrakt weiter mit Ether gewaschen. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO_4), filtriert und eingedampft, um ein braunes Öl zu ergeben. Reinigung durch Biotage®-Chromatographie unter Elution mit Cyclohexan lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff.

HPLC R_t = 4,2 Minuten.

Zwischenstufe 103: 2-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-1-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethanon

[0189] Zu Methansulfonsäure (8 ml) in einem Kolben unter N_2 wurde P_2O_5 (0,56 g) gegeben, und die resultierende Suspension wurde auf 60°C erwärmt, bis sich eine klare Lösung bildete. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur vor der Zugabe von 4-Methoxy-3-methyl-phenylessigsäure (0,3549 g) und 4-Methyl-2-[4-(trifluor-

methyl)phenyl]thiophen (Zwischenstufe 102, 0,4 g) abgekühlt. Die Mischung wurde dann auf 60°C für 90 Minuten erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und dann in Eiswasser gegossen. Die Suspension wurde durch vorsichtige Zugabe von NaHCO₃ basisch gemacht und die Produkte in Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft, um ein braunes Öl zu liefern. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie unter Elution mit 5% EtOAc/Cyclohexan lieferte die Titelverbindung als braunes Gummi.

HPLC R_t = 4,5 Minuten.

Zwischenstufe 104: 2-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-1-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}propan-1-on

[0190] Zu einer Suspension aus Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 0,105 g) in wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan (1 ml) unter Stickstoff wurde Methyliodid (0,164 ml) gegeben. Eine Lösung aus 2-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-1-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethanon (Zwischenstufe 103, 0,425 g) in wasserfreiem 1,2-Dimethoxyethan (2 ml) wurde dann hinzugefügt. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Reaktionsmischung bei Raumtemperatur für 1 Stunde gerührt, bevor sie für 18 Stunden auf 80°C erwärmt wurde. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde Wasser hinzugegeben und das Produkt in Ether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (MgSO₄), filtriert und eingedampft, um die Titelverbindung als gelbes Öl zu liefern.

HPLC R_t = 4,5 Minuten.

Zwischenstufe 105: 2-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-2-methyl-1-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}propan-1-on

[0191] Zu 2-(4-Methoxy-3-methylphenyl)-2-methyl-1-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}propan-1-on (Zwischenstufe 104, 0,35 g) in einem Druckgefäß wurde Pyridinhydrochlorid (10 g) gegeben, das Gefäß wurde versiegelt und für 72 Stunden auf 150°C erwärmt. Das Reaktionsgefäß wurde dann auf Raumtemperatur abgekühlt und der feste Rückstand zwischen Wasser und CH₂Cl₂ aufgetrennt und der wässrige Extrakt weiter mit CH₂Cl₂ extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden getrocknet (Na₂SO₄), filtriert und eingedampft, um ein braunes Öl zu liefern. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie unter Elution mit 1% EtOAc/Cyclohexan lieferte die Titelverbindung als blassgelbes Öl.

HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Zwischenstufe 106: Ethyl-[4-(1,1-dimethyl-2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}-2-oxoethyl)-2-methylphenoxy]acetat

[0192] Zu einer Lösung aus 2-(4-Hydroxy-3-methylphenyl)-2-methyl-1-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}propan-1-on (Zwischenstufe 105, 62,0 mg) in wasserfreiem Acetonitril (2 ml) wurden Cäsiumcarbonat (106 mg) und Ethylbromacetat (18 µl) gegeben und die Reaktion bei Raumtemperatur unter Stickstoff für 20 Stunden gerührt. Der feste Rückstand wurde filtriert, und das Filtrat wurde im Vakuum auf konzentriert und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie unter Elution mit 1% EtOAc/Cyclohexan gereinigt, um die Titelverbindung als weißen Feststoff zu liefern.

¹H-NMR (CDCl₃) 7,57 (d, 2H), 7,51 (d, 2H), 7,15–7,10 (m, 3H), 6,70 (dd, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,24 (q, 2H), 2,55 (s, 3H), 2,29 (s, 3H), 1,58 (s, 6H), 1,26 (t, 3H).

Zwischenstufe 107: Ethyl-(2-ethylphenoxy)acetat

[0193] Eine Mischung aus 2-Ethylphenol (244 mg) in Acetonitril (20 ml) wurde mit Cäsiumcarbonat (650 mg) und Ethylbromacetat (0,221 ml) behandelt und die Mischung bei 60°C für 6 Stunden und dann bei Umgebungs-temperatur für 17 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, die Suspension filtriert und die Titelverbindung durch Eindampfen des Filtrats im Vakuum als farbloses Öl isoliert.

¹H-NMR (CDCl₃) 7,18–7,11 (m, 2H), 6,93 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 2,72 (q, 2H), 1,29 (t, 3H), 1,23 (t, 3H).

Zwischenstufe 108: Ethyl-(2-isopropylphenoxy)acetat

[0194] Hergestellt unter Verwendung eines Verfahrens, das analog zur Herstellung von Ethyl-(2-ethylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 107) ist.

¹H-NMR (CDCl₃) 7,24–7,23 (m, 1H), 7,14–7,10 (m, 1H), 6,96 (t, 1H), 6,71 (d, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,27 (q, 2H), 3,46–3,39 (m, 1H), 1,25 (t, 3H), 1,23 (d, 6H).

Zwischenstufe 109: Ethyl-(2-chlorphenoxy)acetat

[0195] Hergestellt unter Verwendung eines Verfahrens, das analog zur Herstellung von Ethyl-(2-ethylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 107) ist.

[0196] $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7,39 (d, 1H), 7,20 (t, 1H), 6,95 (t, 1H), 6,85 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,27 (q, 2H), 1,29 (t, 3H).

Zwischenstufe 110: Ethyl-(2-bromphenoxy)acetat

[0197] Hergestellt unter Verwendung eines Verfahrens, das analog zur Herstellung von Ethyl-(2-ethylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 107) ist.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7,56 (d, 1H), 7,24 (t, 1H), 6,88 (t, 1H), 6,82 (d, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,27 (q, 2H), 1,29 (t, 3H).

Zwischenstufe 111: Ethyl-[4-(chlorsulfonyl)-2-ethylphenoxy]acetat

[0198] Eine Lösung aus rohem Ethyl-(2-ethylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 107) in Chloroform (6 ml) wurde mit Chlorsulfinsäure (1,33 ml) bei Umgebungstemperatur für 4 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Zugabe von Eis abgeschreckt und die organische Mischung unter Verwendung einer hydrophoben Fritte abgetrennt. Die Titelverbindung wurde durch Eindampfen dieses Filtrats isoliert.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7,87–7,85 (m, 2H), 6,81 (d, 1H), 4,76 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 2,72 (q, 2H), 1,31 (t, 3H), 1,28 (t, 3H).

[0199] Zwischenstufen 112–114 wurden unter Verwendung eines analogen Verfahrens zur Herstellung von Ethyl-[4-(chlorsulfonyl)-2-ethylphenoxy]acetat (Zwischenstufe 111) hergestellt.

Zwischenstufe 112: Ethyl-[4-(chlorsulfonyl)-2-isopropylphenoxy]acetat

[0200] Hergestellt unter Verwendung von Zwischenstufe 108.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7,88–7,84 (m, 2H), 6,82 (d, 1H), 4,77 (s, 2H), 4,29 (q, 2H), 3,47–3,40 (m, 1H), 1,31 (t, 3H), 1,29 (d, 6H).

Zwischenstufe 113: Ethyl-[4-(chlorsulfonyl)-2-chlorphenoxy]acetat

[0201] Hergestellt unter Verwendung von Zwischenstufe 109.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8,09 (d, 1H), 7,91 (dd, 1H), 6,94 (d, 1H), 4,84 (s, 2H), 4,30 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

Zwischenstufe 114: Ethyl-[4-(chlorsulfonyl)-2-bromphenoxy]acetat

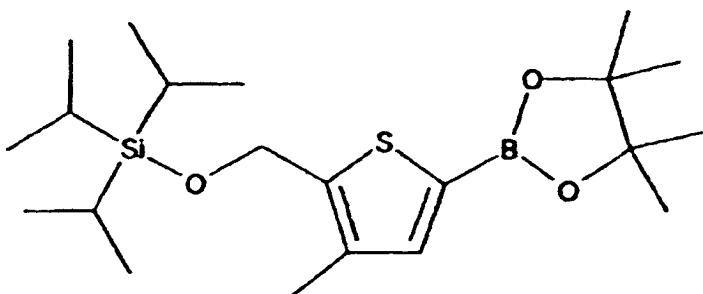
[0202] Hergestellt unter Verwendung von Zwischenstufe 110.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8,25 (d, 1H), 7,95 (dd, 1H), 6,90 (d, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,30 (q, 2H), 1,32 (t, 3H).

Zwischenstufe 115: Triisopropyl[(3-methylthien-2-yl)methoxy]silan

[0203] Eine Lösung aus (3-Methylthien-2-yl)methanol (3,20 g) in Tetrahydrofuran (10 ml) wurde zu einer Mischung aus Natriumhydrid (60%ige Dispersion in Mineralöl, 1,05 g) in Tetrahydrofuran (40 ml) gegeben. Nach Beendigung der Wasserstoffentwicklung wurde Triisopropylsilylchlorid (5,2 ml) hinzugegeben. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Stunden gerührt und dann mit Ethylacetat verdünnt. Die Mischung wurde mit Wasser, 2 M wässrigem Natriumhydroxid und Wasser extrahiert und mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Biotage®-Chromatographie unter Verwendung von 100:1 Petrolether:Ethylacetat als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als farbloses Öl zu ergeben. HPLC R_f = 4,5 Minuten.

Zwischenstufe 116: Triisopropyl-{[3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thien-2-yl]methoxy}silan



[0204] Eine Mischung aus Triisopropyl-[{3-methylthien-2-yl)methoxy]silan (Zwischenstufe 115, 1,42 g) in Tetrahydrofuran (20 ml), gerührt bei -78°C unter Stickstoff, wurde mit 1,6 M Butyllithium in Hexan (3,9 ml) behandelt. Die Reaktionstemperatur wurde langsam über 2 Stunden auf 0°C ansteigen gelassen und dann erneut auf -78°C abgekühlt. 2-Isopropoxy-4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan (1,28 ml) wurde hinzugegeben und die Reaktion bei dieser Temperatur für 4 Stunden gerührt und dann auf 0°C erwärmt. Die Reaktion wurde zu einer Mischung aus gesättigtem Ammoniumchlorid und Eis gegeben. Die wässrige Mischung wurde mit Diethylether extrahiert und die organische Lösung mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Verdampfen des Lösungsmittels lieferte die Titelverbindung als weißen Feststoff.

HPLC R_t = 4,7 Minuten,

Zwischenstufe 117: Triisopropyl-{[3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl]methoxy}silan

[0205] Eine Mischung aus Triisopropyl-{[3-methyl-5-(4,4,5,5-tetramethyl-1,3,2-dioxaborolan-2-yl)thien-2-yl]methoxy}silan (Zwischenstufe 116, 0,40 g) in 1,2-Dimethoxyethan (12 ml) und Wasser (6 ml) wurde mit 4-Bromtrifluormethoxybenzol (0,26 g), Natriumcarbonat (0,26 g) und Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,120 g) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde für 2 Stunden im Rückfluss gerührt und dann zwischen Wasser und Ethylacetat aufgetrennt. Die wässrige Schicht wurde abgetrennt und mit weiterem Ethylacetat extrahiert und die organischen Lösungen dann vereinigt und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch Si-SPE unter Verwendung von Dichlormethan als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als gelbes Gummi zu ergeben.

HPLC R_t = 5,0 Minuten.

Zwischenstufe 118: {3-Methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methanol

[0206] Eine Mischung aus Triisopropyl-{[3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl]methoxy}silan (Zwischenstufe 117, 0,97 g) in Tetrahydrofuran (30 ml) wurde mit Tetraethylammoniumfluorid (0,392 g) behandelt und die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (2:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.

HPLC R_t = 3,7 Minuten.

Zwischenstufe 119: ({5-[2,5-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methoxy}(triisopropyl)silan

[0207] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von Triisopropyl-{[3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl]methoxy}silan (Zwischenstufe 117) verwendet wurde, unter Verwendung von 2,5-Difluor-4-(trifluormethylbrom)benzol.

HPLC R_t = 5,0 Minuten.

Zwischenstufe 120: {5-[2,5-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methanol

[0208] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von {3-Methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methanol (Zwischenstufe 118) verwendet wurde, unter Verwendung von ({5-[2,5-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methoxy}(triisopropyl)silan (Zwischenstufe 119).

HPLC R_t = 3,7 Minuten.

Zwischenstufe 121: ({5-[2,3-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methoxy)(triisopropyl)silan

[0209] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von Triisopropyl({3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methoxy)silan (Zwischenstufe 117) verwendet wurde, unter Verwendung von 2,3-Difluor-4-(trifluormethylbrom)benzol.
HPLC R_t = 5,0 Minuten.

Zwischenstufe 122: {5-[2,3-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methanol

[0210] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von {3-Methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methanol (Zwischenstufe 118) verwendet wurde, unter Verwendung von ({5-[2,3-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methoxy)(triisopropyl)silan (Zwischenstufe 121).
HPLC R_t = 3,7 Minuten.

Zwischenstufe 123: ({5-(2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl)-3-methylthien-2-yl}methoxy)(triisopropyl)silan

[0211] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von Triisopropyl({3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methoxy)silan (Zwischenstufe 117) verwendet wurde, unter Verwendung von 3-Fluor-4-(trifluormethylbrom)benzol.
HPLC R_t = 5,0 Minuten.

Zwischenstufe 124: {5-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methanol

[0212] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von {3-Methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methanol (Zwischenstufe 118) verwendet wurde, unter Verwendung von ({5-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methoxy)(triisopropyl)silan (Zwischenstufe 123).
HPLC R_t = 3,7 Minuten.

Zwischenstufe 125: 4-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thiophen-3-carbaldehyd

[0213] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von 4-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbaldehyd verwendet wurde, unter Verwendung von 2-Bromthiophen-4-carbaldehyd (P. Fournari et al., Bull. Soc. Chim. Fr., 1967, 4115–4120) und 4-Trifluormethylbenzolboronsäure.

HPLC R_t = 4,1 Minuten.

Zwischenstufe 126: 1-{5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}ethanol

[0214] Eine Lösung von Methylmagnesiumbromid (13,9 ml, 1,4 M Lösung in THF/Toluol), verdünnt mit THF (30 ml), wurde bei 0°C mit einer Lösung aus 4-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thiophen-3-carbaldehyd (Zwischenstufe 125, 1,0 g) in THF (30 ml) behandelt. Die Reaktionsmischung wurde auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen, für 3 Stunden gerührt und mit wässrigem Ammoniumchlorid versetzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat aufgetrennt und die organische Schicht abgetrennt; die wässrige Schicht wurde weiter mit Ethylacetat extrahiert; die organischen Schichten wurden vereinigt und mit Wasser extrahiert und mit Kochsalzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Rohprodukt wurde durch SPE (Si-Kartusche) unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat-Mischungen als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als cremefarbene Feststoff zu ergeben.

HPLC R_t = 3,5 Minuten.

Zwischenstufe 127: Phenyl-{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methanol

[0215] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von 1-{5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}ethanol (Zwischenstufe 126) verwendet wurde, unter Verwendung von 4-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thiophen-3-carbaldehyd (Zwischenstufe 125) und Phenylmagnesiumbromid.

HPLC R_t = 3,8 Minuten.

Zwischenstufe 128: 5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbaldehyd

[0216] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von 4-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbaldehyd (Zwischenstufe 37) verwendet wurde, unter Verwendung von 2-Bromthiophen-5-carboxaldehyd und 4-Trifluormethylbenzolboronsäure. HPLC R_t = 3,6 Minuten.

Zwischenstufe 129: 1-{5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethanol

[0217] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von 1-{5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}ethanol (Zwischenstufe 126) verwendet wurde, unter Verwendung von 5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbaldehyd (Zwischenstufe 128) und Methylmagnesiumbromid.

HPLC R_t = 3,6 Minuten.

Zwischenstufe 130: 1-{3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethanol

[0218] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von 1-{5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}ethanol (Zwischenstufe 126) verwendet wurde, unter Verwendung von 3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbaldehyde (Zwischenstufe 74) und Methylmagnesiumbromid.

HPLC R_t = 3,8 Minuten.

Zwischenstufe 130: 3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbonsäure

[0219] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung von 3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbaldehyd (Zwischenstufe 74) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zur Herstellung von 4-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbonsäure (Zwischenstufe 38) ist.

HPLC R_t = 4,0 Minuten.

Zwischenstufe 131: Methyl-3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat

[0220] Eine Mischung aus 3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carbonsäure (Zwischenstufe 130, 8,1 g) in Methanol (300 ml) wurde auf 30°C erwärmt und Hydrogenchloridgas durch die Mischung geblasen. Die Reaktionsmischung wurde dann für 21 Stunden im Rückfluss gerührt, abgekühlt und mit weiterem Hydrogenchloridgas behandelt. Die Reaktionsmischung wurde für weitere 6 Stunden im Rückfluss gerührt, abgekühlt und auf konzentriert. Der resultierende Niederschlag wurde filtriert und mit Cyclohexan gewaschen, um die Titelverbindung als Feststoff zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD) 7,85 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 7,41 (s, 1H), 3,86 (s, 3H), 2,55 (s, 3H).

Zwischenstufe 132: Methyl-3-(brommethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat

[0221] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von Ethyl-3-(brommethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat (Zwischenstufe 43) verwendet wurde, unter Verwendung von Methyl-3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat (Zwischenstufe 131).

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7,73 (d, 2H), 7,68 (d, 2H), 7,45 (s, 1H), 4,92 (s, 2H), 3,94 (s, 3H).

[0222] Zwischenstufen 133–138 wurden unter Verwendung von Zwischenstufe 133 durch Verfahren hergestellt, die analog zu denjenigen sind, die oben für die Herstellung von Zwischenstufe 46 beschrieben wurden.

Zwischenstufe 133: {5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-3-[(isopropylthio)methyl]thien-2-yl}methanol

[0223] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung von Methyl-3-(brommethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat (Zwischenstufe 132) und Isopropylthiol hergestellt.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7,66 (d, 2H), 7,61 (d, 2H), 7,26 (s, 1H), 4,80 (s, 2H), 3,79 (s, 2H), 2,92 (m, 1H), 1,30 (d, 6H).

Zwischenstufe 134: {5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-3-[(2,3,6-trimethylphenoxy)methyl]thien-2-yl}methanol

[0224] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung von Methyl-3-(brommethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phe-

nyl]thiophen-2-carboxylat (Zwischenstufe 132) und 2,5,6-Trimethylphenol hergestellt.

¹H-NMR (CDCl₃) 7,70 (d, 2H), 7,64 (d, 2H), 7,38 (s, 1H), 6,96 (d, 1H), 6,89 (d, 1H), 4,83 (s, 2H), 4,79 (s, 2H), 2,27 (s, 3H), 2,25 (s, 3H), 2,21 (s, 3H).

Zwischenstufe 135: {3-[(2-Isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)oxy]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-ylmethanol

[0225] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung von Methyl-3-(brommethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thiophen-2-carboxylat (Zwischenstufe 132) und 2-Isopropyl-6-methyl-4-pyrimidinol hergestellt.

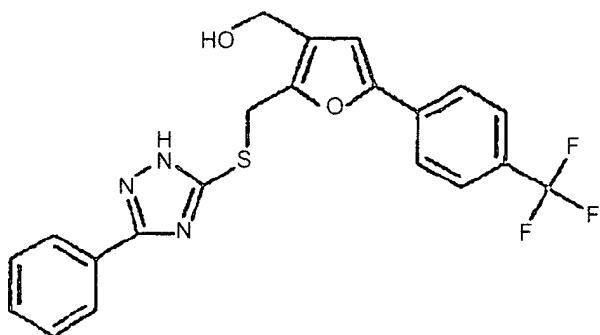
¹H-NMR (CDCl₃) 7,66 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,40 (s, 1H), 6,45 (s, 1H), 5,49 (s, 2H), 4,53 (s, 2H), 3,09 (m, 1H), 2,47 (s, 3H), 1,32 (d, 6H).

Zwischenstufe 136: {2-[(Chinolin-2-ylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0226] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung von Methyl-2-(brommethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furoat (Zwischenstufe 44) und 2-Chinolinthiol hergestellt.

HPLC R_t = 4,0 Minuten.

Zwischenstufe 137: {2-[(3-Phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol



[0227] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung von Methyl-2-(brommethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furoat (Zwischenstufe 44) und 3-Phenyl-1,2,4-triazol-5-thiol hergestellt.

HPLC R_t = 3,6 Minuten.

Zwischenstufe 138: {2-[(4-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol

[0228] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung von Methyl-2-(brommethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furoat (Zwischenstufe 44) und 1-(4-Methoxyphenyl)piperazin hergestellt.

HPLC R_t = 3,1 Minuten.

Beispiele

Beispiel 1: Ethyl-{2-methyl-4-[(5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy}acetat

[0229] Eine Lösung aus {5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol (0,15 g) in Tetrahydrofuran (15 ml), gerührt bei 0°C, wurde mit Tributylphosphin (0,2 ml), einer Lösung aus Ethyl-(4-mercaptop-2-methylphenoxy)acetat (0,150 g) in Tetrahydrofuran (2 ml) und schließlich Azodicarbonyldimorpholid (0,204 g) behandelt. Die Reaktion wurde auf Umgebungstemperatur erwärmen gelassen und für 18 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand einer wässrigen Aufarbeitung unter Verwendung von Ethylacetat und Wasser unterworfen. Die organische Phase wurde über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Verdampfen des Lösungsmittels isolierte Produkt wurde weiter durch Flash-Säulenchromatographie unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (5:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 2: 2-Methyl-4-[(5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy}essigsäure

[0230] Eine Mischung aus Ethyl-{2-methyl-4-[(5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy}acetat (Beispiel 1, 0,050 g) in Tetrahydrofuran (4 ml) und 2 M wässrigem Natriumhydroxid (4 ml) wurde bei 60°C für

2 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand zwischen Ether und Wasser aufgetrennt; die wässrige Schicht wurde unter Verwendung von 10% G/V wässriger Zitronensäure angesäuert und dann dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten Ethylacetatlösungen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und eingedampft, um die Titelverbindung zu ergeben.

m/z (M – H)⁻ = 420

HPLC R_t = 4,6 Minuten.

[0231] Die folgenden Verbindungen wurden durch eine analoge Methodik zu derjenigen hergestellt, die für die Herstellung der Beispiele 1 und 2 beschrieben wurde.

Beispiel 3: Ethyl-{2-methyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat

[0232] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 24.

Beispiel 4: {2-Methyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0233] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 3.

m/z (M – H)⁻ = 434

HPLC R_t = 5,1 Minuten.

Beispiel 5: Ethyl-{2-methyl-4-[({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat

[0234] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 25.

Beispiel 6: {2-Methyl-4-[({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0235] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 5.

m/z (M – H)⁻ = 436

HPLC R_t = 4,8 Minuten.

Beispiel 7: Ethyl-{2-methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat

[0236] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 26.

Beispiel 8: {2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

Beispiel 9: Ethyl-{2-methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methyl)thio]phenoxy}acetat

[0237] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 29.

Beispiel 10: 2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-thienyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0238] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 9.

HPLC R_t = 4,3 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 448.

Beispiel 11: Ethyl-{2-methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}acetat

[0239] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 28.

Beispiel 12: 2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-thienyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0240] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 11.

HPLC R_t = 5,2 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 437.

Beispiel 13: Ethyl-{2-methyl-4-[({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}acetat

[0241] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 24.

Beispiel 14: {2-Methyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0242] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 13.

HPLC R_t = 5,1 Minuten.

m/z (M – H)⁻ = 435.

Beispiel 15: Ethyl-{2-methyl-4-[({3-methyl-4-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}acetat

[0243] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 36.

Beispiel 16: {2-Methyl-4-[({3-methyl-4-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0244] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 15.

HPLC R_t = 4,0 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 451.

Beispiel 17: Ethyl-[4-({[5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-methyl-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy]acetat

[0245] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 42.

Beispiel 18: {2-methyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0246] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 17

HPLC R_t = 4,6 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 451.

Beispiel 19: Ethyl-[4-({[5-(4-chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy]acetat

[0247] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 30.

Beispiel 20: [4-({[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy]essigsäure

[0248] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 19.

m/e (M – H)⁻ = 455/457

HPLC R_t = 4,5 Minuten.

Beispiel 21: Ethyl-{2-methyl-4-[({2-(trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat

[0249] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 31.

Beispiel 22: 2-Methyl-4-[({2-(trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0250] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 21.

m/z (M – H)⁻ = 489

HPLC R_t = 4,9 Minuten.

Beispiel 23: Ethyl-{2-methyl-4-[({2-methyl)-5-[4-chlorphenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat

[0251] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 32.

Beispiel 24: [4-({[5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy]essigsäure

[0252] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 23.

m/z (M – H)⁻ = 402

HPLC R_t = 5,2 Minuten.

Beispiel 25: Ethyl-[2-methyl-4-({3-methyl-5-[5-(trifluormethyl)pyridin-2-yl]thien-2-yl}methoxy)phenoxy]acetat

[0253] Hergestellt aus Zwischenstufen 7 und 79.

Beispiel 26: [2-Methyl-4-(3-methyl-5-[5-(trifluormethyl)pyridia-2-yl]thien-2-yl)methoxy]phenoxy]essigsäure

[0254] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 25.

m/z (M – H)⁻ = 436

HPLC R_t = 4,2 Minuten.

Beispiel 27: Ethyl-(4-{[5-(4-chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl]methoxy}-2-methylphenoxy)acetat

[0255] Hergestellt aus Zwischenstufen 7 und 32.

Beispiel 28: (4-{[5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl]methoxy}-2-methylphenoxy)essigsäure

[0256] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 27.

m/z (M – H)⁻ = 385

HPLC R_t = 4,5 Minuten.

Beispiel 29: Ethyl-[2-methyl-4-(2-(trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methoxy]phenoxy]acetat

[0257] Hergestellt aus Zwischenstufen 7 und 31.

Beispiel 30: [2-Methyl-4-(2-(trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methoxy]phenoxy]essigsäure

[0258] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 29.

m/z (M – H)⁻ = 473

HPLC R_t = 4,0 Minuten.

Beispiel 31: Ethyl-[2-methyl-4-(2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methoxy]phenoxy]acetat

[0259] Hergestellt aus Zwischenstufen 7 und 24.

Beispiel 32: [2-Methyl-4-(2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methoxy]phenoxy]essigsäure

[0260] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 31.

m/z (M – H)⁻ = 419

HPLC R_t = 4,0 Minuten.

Beispiel 33: Ethyl-[2-methyl-4-(3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy]phenoxy]acetat

[0261] Hergestellt aus Zwischenstufen 7 und 36.

Beispiel 34: [2-Methyl-4-(3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy]phenoxy]essigsäure

[0262] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 33.

m/z (M – H)⁻ = 435

HPLC R_t = 4,2 Minuten.

Beispiel 35: Ethyl-[2-methyl-4-(3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl)methoxy]phenoxy]acetat

[0263] Hergestellt aus Zwischenstufen 7 und 25.

Beispiel 36: [2-Methyl-4-(3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl)methoxy]phenoxy]essigsäure

[0264] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 35.

m/z (M – H)⁻ = 419

HPLC R_t = 3,9 Minuten.

Beispiel 37: Ethyl-3-(4-{[5-(4-chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]methoxy}phenyl)propanoat

[0265] Hergestellt aus Zwischenstufen 7 und 30.

Beispiel 38: (4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]methoxy)-2-methylphenoxy)essigsäure

[0266] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 37.

m/z (M – H)⁻ = 439

HPLC R_t = 4,4 Minuten.

Beispiel 39: Ethyl-[2-methyl-4-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy]phenoxy]acetat

[0267] Hergestellt aus Zwischenstufen 7 und 42.

Beispiel 40: {2-Methyl-4-[{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy]-2-methylphenoxy}essigsäure

[0268] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 39.

m/z (M – H)⁻ = 436

HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Beispiel 41: Ethyl-2-(4-[5-(4-chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl]methoxy)-2-methylphenoxy)-2-methylpropanoat

[0269] Hergestellt aus Zwischenstufen 10 und 32.

Beispiel 42: 2-(4-[5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl]methoxy)-2-methylphenoxy)-2-methylpropansäure

[0270] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 41.

m/z (M – H)⁻ = 413

HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Beispiel 43: Ethyl-2-methyl-2-[2-methyl-4-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methoxy]phenoxy]propanoat

[0271] Hergestellt aus Zwischenstufen 10 und 24.

Beispiel 44: 2-Methyl-2-[2-methyl-4-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methoxy]phenoxy]propanosäure

[0272] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 43.

m/z (M – H)⁻ = 447

HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Beispiel 45: Ethyl-2-methyl-2-[2-methyl-4-{2-(trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methoxy]phenoxy]propanoat

[0273] Hergestellt aus Zwischenstufen 10 und 31.

Beispiel 46: 2-Methyl-2-[2-methyl-4-{2-(trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methoxy]phenoxy]propanosäure

[0274] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 45.

m/z (M – H)⁻ = 501

HPLC R_t = 4,4 Minuten.

Beispiel 47: Ethyl-2-methyl-2-[2-methyl-4-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy]phenoxy]propanoat

[0275] Hergestellt aus Zwischenstufen 10 und 36.

Beispiel 48: 2-Methyl-2-[2-methyl-4-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy]phenoxy]propanosäure

[0276] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 47.

m/z (M – H)⁻ = 463
HPLC R_t = 4,4 Minuten.

Beispiel 49: Ethyl-2-(4-{[5-(4-chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]methoxy}-2-methylphenoxy)-2-methylpropanoat

[0277] Hergestellt aus Zwischenstufen 10 und 30.

Beispiel 50: 2-(4-{[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]methoxy}-2-methylphenoxy)-2-methylpropanösäure

[0278] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 49.

m/z (M – H)⁻ = 467
HPLC R_t = 4,4 Minuten.

Beispiel 51: Ethyl-2-methyl-2-[2-methyl-4-({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy)phenoxy]propanoat

[0279] Hergestellt aus Zwischenstufen 10 und 42.

Beispiel 52: 2-Methyl-2-[2-methyl-4-({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy)phenoxy]propanösäure

[0280] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 51.

m/z (M – H)⁻ = 463
HPLC R_t = 4,4 Minuten.

Beispiel 53: Ethyl-3-[4-({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy)phenyl]propanoat

[0281] Hergestellt aus handelsüblichem Ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoat und Zwischenstufe 36.

Beispiel 54: 3-[4-({3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy)phenyl]propansäure

[0282] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 53.

m/z (M – H)⁻ = 419
HPLC R_t = 4,1 Minuten.

Beispiel 55: Ethyl-3-(4-{[5-(4-chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]methoxy}phenyl)propanoat

[0283] Hergestellt aus handelsüblichem Ethyl-3-(4-hydroxyphenyl)propanoat und Zwischenstufe 30.

Beispiel 56: 3-(4-{[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]methoxy}phenyl)propansäure

[0284] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 55.

m/z (M – H)⁻ = 423
HPLC R_t = 4,2 Minuten.

Beispiel 57: Ethyl-3-(4-{[5-(4-chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]methoxy}-2-methylphenyl)propanoat

[0285] Hergestellt aus Zwischenstufen 12 und 30.

Beispiel 58: 3-(4-{[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]methoxy}-2-methylphenyl)propansäure

[0286] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 57.

m/z (M – H)⁻ = 437
HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Beispiel 59: Ethyl-3-[2-methyl-4-({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy)phenyl]propanoat

[0287] Hergestellt aus Zwischenstufen 12 und 36.

Beispiel 60: 3-[2-Methyl-4-({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy)phenyl]propansäure

[0288] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 59.

m/z (M – H)⁻ = 433

HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Beispiel 61: Ethyl-(4-{2-[5-(4-chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]ethoxy}-2-methylphenoxy)acetat

[0289] Hergestellt aus Zwischenstufen 7 und 87.

Beispiel 62: (4-{2-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]ethoxy-2-methylphenoxy)essigsäure

[0290] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 61.

m/z (M – H)⁻ = 453

HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Beispiel 63: Ethyl-{2-methyl-4-[{2-(2-pyridin-4-ylethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}phenoxyacetat

[0291] {2-(2-Pyridin-4-ylethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol (Zwischenstufe 65, 0,59 g) wurde in trockenem Dichlormethan (4 ml) gelöst, in einem Eis/Wasser-Bad gekühlt und mit Thionylchlorid (0,124 ml) behandelt. Die Reaktion wurde auf Raumtemperatur erwärmen gelassen, für 2 Stunden gerührt und dann unter reduziertem Druck aufkonzentriert. Der Rückstand wurde dann in Acetonitril (4 ml) gelöst, gefolgt von sequenzieller Zugabe von Kaliumcarbonat (0,47 g) und Ethyl-(4-mercaptop-2-methylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 4, 0,46 g) und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde zur Trockene aufkonzentriert und zwischen Chloroform und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde durch eine hydrophobe Fritte getrocknet, unter reduziertem Druck aufkonzentriert und unter Verwendung von SPE (Si-Kartusche) unter Verwendung von Dichlormethan: Methanol:"880" Ammoniak (196:3:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als blassbraunes Gummi zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 8,50 (d, 2H), 7,62 (2 × d, 4H), 7,18 (d, 1H), 7,13 (m, 2H), 7,09 (d, 1H), 6,62 (s, 1H), 6,59 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,24 (q, 2H), 3,64 (s, 2H), 2,85 (t, 2H), 2,74 (t, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

Beispiel 64: {2-Methyl-4-[{2-(2-pyridia-4-ylethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}phenoxyessigsäure-hydrochlorid

[0292] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 63.

m/z (M – H)⁻ = 525

HPLC R_t = 3,8 Minuten.

[0293] Die folgenden Verbindungen wurden in einer analogen Weise zu derjenigen hergestellt, die für die Herstellung von Beispiel 61 beschrieben wurde.

Beispiel 65: Ethyl-{4-[{2-[(isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxyacetat

[0294] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 56.

Beispiel 66: {4-[{2-[(Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxyessigsäure

[0295] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 65.

m/z (M – H)⁻ = 509

HPLC R_t = 4,5 Minuten.

Beispiel 67: Ethyl-{4-[{2-[(1H-benzimidazol-2-ylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxyacetat

[0296] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 61.

Beispiel 68: {4-[{2-[{(1H-Benzimidazol-2-ylmethyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}essigsäure

[0297] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 67.

m/z (M – H)⁻ = 597

HPLC R_t = 3,9 Minuten.

Beispiel 69: Ethyl-{4-[{2-[{(3,5-dimethylphenyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}acetat

[0298] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 59.

Beispiel 70: {4-[{2-[{(3,5-Dimethylphenyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}essigsäure

[0299] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 69.

m/z (M – H)⁻ = 571

HPLC R_t = 4,8 Minuten

Beispiel 71: Ethyl-{4-[{2-[{(2,4-difluorophenyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}acetat

[0300] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 60.

Beispiel 72: {4-[{2-[{(2,4-Difluorophenyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}essigsäure

[0301] Herstellung durch Hydrolyse von Beispiel 71.

m/z (M – H)⁻ = 579

HPLC R_t = 4,6 Minuten.

Beispiel 73: Ethyl-{4-[{2-[{(2-furylmethyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}acetat

[0302] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 58.

Beispiel 74: (4-[{2-[{(2-Furylmethyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio)-2-methylphenoxyessigsäure

[0303] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 73.

m/z (M – H)⁻ = 547

HPLC R_t = 4,5 Minuten.

Beispiel 75: Ethyl-{4-[{2-[{(benzylthio)methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}acetat

[0304] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 54.

Beispiel 76: {4-[{3-[{(Benzylthio)methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}essigsäure

[0305] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 75.

m/z (M – H)⁻ = 557

HPLC R_t = 4,6 Minuten.

Beispiel 77: Ethyl-{4-[{2-[{isopropyl(methyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}acetat

[0306] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 88.

Beispiel 78: {4-[{2-[[Isopropyl(methyl)amino]methyl}-5-[4(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}essigsäure

[0307] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 77.

m/z (M – H)⁻ = 506

HPLC R_t = 3,2 Minuten.

Beispiel 79: Ethyl-{2-methyl-4-[({2-(phenoxy)methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}phenoxy}acetat

[0308] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 55.

Beispiel 80: {2-Methyl-4-[({2-(phenoxy)methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}phenoxy}essigsäure

[0309] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 79.

m/z (M – H)⁻ = 527

HPLC R_t = 4,5 Minuten.

Beispiel 81: Ethyl-{2-methyl-4-[({2-[[methyl(phenyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}phenoxy}acetat

[0310] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 57.

Beispiel 82: {2-Methyl-4-[({2-[[methyl(phenyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}phenoxy}essigsäure

[0311] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 81.

m/z (M – H)⁻ = 540

HPLC R_t = 4,7 Minuten.

Beispiel 83: Ethyl-{4-[({2-isobutyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}acetat

[0312] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 68.

Beispiel 84: {4-[({2-isobutyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}essigsäure

[0313] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 83.

m/z (M – H)⁻ = 477

HPLC R_t = 4,7 Minuten.

Beispiel 85: Ethyl-{2-methyl-4-[({2-[2-(4-methylphenyl)ethyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}phenoxy}acetat

[0314] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 66.

Beispiel 86: {2-Methyl-4-[({2-[2-(4-methylphenyl)ethyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}phenoxy}essigsäure

[0315] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 85.

m/z (M – H)⁻ = 539

HPLC R_t = 4,8 Minuten.

Beispiel 87: Ethyl-{4-[({2-isopentyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}acetat

[0316] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 67.

Beispiel 88: {4-[({2-isopentyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}essigsäure

[0317] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 87.

m/z (M – H)⁻ = 491
HPLC R_t = 4,8 Minuten.

Beispiel 89: Ethyl-{2-methyl-4-[{2-[[methyl(2-phenylethyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio}phenoxyacetat

[0318] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 89.

Beispiel 90:

{2-Methyl-4-[{2-[[methyl(2-phenylethyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl]methyl]thio}phenoxyessigsäure-hydrochlorid

[0319] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 89.

m/z (M – H)⁻ = 568
HPLC R_t = 3,5 Minuten.

Beispiel 91:

Ethyl-{2-methyl-4-[{2-[[methyl(pyridin-3-ylmethyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl]methyl}thio}phenoxyacetat

[0320] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 92.

Beispiel 92:

{2-Methyl-4-[{2-[[methyl(pyridin-3-ylmethyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl]methyl}thio}phenoxyessigsäure-hydrochlorid

[0321] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 91.

m/z (M – H)⁻ = 555
HPLC R_t = 3,3 Minuten.

Beispiel 93:

Ethyl-{4-[{2-[(3,5-dimethoxybenzyl)(methyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl]methyl}thio]-2-methylphenoxyacetat

[0322] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 91.

Beispiel 94:

{4-[{2-[(3,5-Dimethoxybenzyl)(methyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl]methyl}thio]-2-methylphenoxyessigsäure

[0323] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 93.

m/z (M – H)⁻ = 614
HPLC R_t = 3,5 Minuten.

Beispiel 95: Ethyl-{4-[{2-[[cyclohexyl(methyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl]methyl}thio]-2-methylphenoxyacetat

[0324] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 90.

Beispiel 96:

{4-[{2-[[Cyclohexyl(methyl)amino]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl]methyl}thio]-2-methylphenoxyessigsäure-hydrochlorid

[0325] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 95.

m/z (M – H)⁻ = 46
HPLC R_t = 3,4 Minuten.

Beispiel 97: Ethyl-{4-[{3-[{isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}-2-methylphenoxyacetat

[0326] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 48.

Beispiel 98: {4-[{3-[{Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}essigsäure

[0327] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 97.

m/z (M – H)⁻ = 525

HPLC R_t = 4,7 Minuten.

Beispiel 99: Ethyl-{2-methyl-4-[{3-phenoxy(methyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}phenoxyacetat

[0328] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 47.

Beispiel 100: {2-Methyl-4-[{3-(phenoxy(methyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}phenoxy}essigsäure

[0329] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 99.

m/z (M – H)⁻ = 543

HPLC R_t = 4,6 Minuten.

Beispiel 101: Ethyl-{4-[{3-[{benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}-2-methylphenoxyacetat

[0330] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 46.

Beispiel 102: {4-[{3-[{Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}essigsäure

[0331] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 101.

m/z (M – H)⁻ = 573

HPLC R_t = 4,7 Minuten.

Beispiel 103: Ethyl-{2-methyl-4-[{3-[{4-(trifluormethyl)phenoxy)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}phenoxyacetat

[0332] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 51.

Beispiel 104: {2-Methyl-4-[{3-[{4-(trifluormethyl)phenoxy)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}phenoxy}essigsäure

[0333] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 103.

m/z (M – H)⁻ = 611

HPLC R_t = 4,5 Minuten.

Beispiel 105: Ethyl-{2-methyl-4-[{3-[{4-(2-phenylethyl)phenoxy)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}phenoxyacetat

[0334] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 52.

Beispiel 106: {2-Methyl-4-[{3-[{4-(2-phenylethyl)phenoxy)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}phenoxy}essigsäure

[0335] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 105.

m/z (M – H)⁻ = 648

HPLC R_t = 4,80 Minuten.

Beispiel 107:

Ethyl-{2-methyl-4-[{3-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl}thio]phenoxy}acetat

[0336] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 49.

Beispiel 108:

{2-Methyl-4-[{3-[(4'-methyl-1,1'-biphenyl-4-yl)oxy]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl}thio]phenoxy}essigsäure

[0337] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 107.

m/z (M – H)⁻ = 633

HPLC R_t = 4,8 Minuten.

Beispiel 109: Ethyl-{2-methyl-4-[{3-[(methyl(phenyl)amino)methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl]methyl}thio]phenoxy}acetat

[0338] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 50.

Beispiel 110: {2-Methyl-4-[{3-[(methyl(phenyl)amino)methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl]methyl}thio]phenoxy}essigsäure

[0339] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 109.

m/z (M – H)⁻ = 556

HPLC R_t = 4,6 Minuten.

Beispiel 111: Ethyl-{4-[{3-ethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl}thio]-2-methylphenoxy}acetat

[0340] Hergestellt aus Zwischenstufen 4 und 53.

Beispiel 112: {4-[{3-Ethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}-2-methylphenoxy}essigsäure

[0341] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 111.

m/z (M – H)⁻ = 465

HPLC R_t = 4,4 Minuten.

Beispiel 113: Ethyl-[4-[{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]-2-(trifluormethyl)phenoxy]acetat

[0342] Zu einer Mischung aus Zinkpulver (0,357 g) in Ethylacetat (8 ml), gerührt bei 60°C, wurde Ethyl-[4-(chlorsulfonyl)-2-(trifluormethyl)phenoxy]acetat (Zwischenstufe 3, 0,541 g) in Portionen gegeben. Die Reaktionsmischung wurde erwärmt, bis das Sulfonylchlorid verbraucht war, und dann tropfenweise mit Dichlor-dimethylsilan (0,378 ml) versetzt. Die Reaktion wurde für 1 Stunde im Rückfluss gerührt, dann wurde eine Lösung aus {2-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol (Zwischenstufe 24, 0,40 g) in Ethylacetat (2 ml) hinzugegeben und das Erwärmen für 18 Stunden fortgesetzt. Die Reaktionsmischung wurde auf Raumtemperatur abkühlen gelassen, zwischen Kochsalzlösung und frischem Ethylacetat aufgetrennt, über Magnesiumsulfat getrocknet und unter reduziertem Druck auf konzentriert. Der Rückstand wurde unter Verwendung von SPE (Si-Kartusche) unter Verwendung von Cyclohexan:Ethylacetat (40:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung als blassbraunes Gummi zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,8 (d, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,7 (d, 1H), 7,4 (d, d, 1H), 6,8 (d, 1H), 6,65 (s, 1H), 4,70 (s, 2H), 4,26 (q, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,25 (t, 3H).

Beispiel 114: [4-[{2-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]-2-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

[0343] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 113.

m/z (M – H)⁻ = 489

HPLC R_t = 4,4 Minuten.

[0344] Die folgenden Beispiele wurden durch ein analoges Verfahren zu demjenigen hergestellt, das für die

Herstellung von Beispiel 113 und 114 beschrieben wurde.

Beispiel 115: Ethyl-[4-[{5-[4-chlorphenyl]-2-methyl-3-furyl}methyl]thio]-2-(trifluormethyl)phenoxy]acetat

[0345] Hergestellt aus Zwischenstufen 3 und 32.

Beispiel 116: (4-({[5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl]methyl}thio)-2-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure

[0346] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 115.

m/z (M – H)⁻ = 456

HPLC R_t = 4,4 Minuten.

Beispiel 117: Ethyl-(4-{2-[5-(4-chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl]ethenyl}-2-methylphenoxy)acetat

[0347] Natriumhydrid (0,015 g, 60%ige Dispersion in Mineralöl) wurde zu wasserfreiem Ethanol (5 ml) gegeben, gefolgt von [4-(2-Ethoxy-2-oxoethoxy)-3-methylbenzyl](triphenyl)phosphoniumchlorid (Zwischenstufe 17, 0,17 g) nach 10 Minuten. Nach weiteren 10 Minuten wurde 5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furaldehyd (Zwischenstufe 71, 0,082 g) hinzugegeben und die Reaktionsmischung bei Umgebungstemperatur für 20 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser behandelt und dann die Mischung mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformlösung wurde mit einer hydrophoben Fritte aufgetrennt und der überschüssige Aldehyd unter Verwendung von 3-[4-(Hydrazinosulfonyl)phenyl]propionyl-AM-Harz entfernt. Das nach dieser Behandlung zurückbleibende Rohprodukt wurde durch Biotage®-Chromatographie unter Verwendung einer Mischung aus Petrolether:Ethylacetat (9:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindungen zu ergeben.

Beispiel 118: Ethyl-(4-{2-[5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl]ethyl}-2-methylphenoxy)acetat

[0348] Eine Mischung aus Ethyl-(4-{2-[5-(4-chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl]ethenyl}-2-methylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 117, 0,070 g) und 10% Palladium auf Kohlenstoff (0,070 g) in Ethylacetat (10 ml) wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre für 2 Stunden gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch Celite™ filtriert und das Filtrat eingedampft. Der Rückstand wurde durch SPE (Si-Kartusche) und nacheinander unter Verwendung von Petrolether, Petrolether:Ethylacetat (50:1), Petrolether:Ethylacetat (25:1), Petrolether:Ethylacetat (9:1) und Petrolether:Ethylacetat (4:1) als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben.

Beispiel 119: Natrium-(4-{2-[5-(4-chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl]ethyl}-2-methylphenoxy)acetat

[0349] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 118.

[0350] Eine Mischung aus Ethyl-(4-{2-[5-(4-chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl]ethyl}-2-methylphenoxy)acetat (0,030 g) in 1,4-Dioxan (1,5 ml) wurde mit 0,5 M wässrigem Natriumhydroxid (0,145 ml) behandelt und die Reaktion für 5 Stunden im Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt, um einen blassgelben Feststoff zu ergeben, der mit Ethylacetat verrieben wurde.

m/z (M – H)⁻ = 383

HPLC R_t = 4,70 Minuten.

[0351] Die folgenden Beispiele wurden durch ein analoges Verfahren zu demjenigen hergestellt, das für die Herstellung von Beispiel 119 beschrieben wurde (d.h. Beispiele 117–119), worin das Natriumsalz durch ein dem obigen angepasstes Verfahren isoliert wird. Wenn die freie Säure isoliert wird, erfolgt das Hydrolyseverfahren wie für Beispiel 2.

Beispiel 120: Ethyl-[2-methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenoxy]acetat

[0352] Hergestellt aus Zwischenstufen 17 und 74.

Beispiel 121: [2-Methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenoxy]essigsäure

[0353] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 120.

m/z (M – H)⁻ = 433

HPLC R_t = 4,6 Minuten.

Beispiel 122: Ethyl-[2-methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}ethyl)phenoxy]acetat

[0354] Hergestellt aus Zwischenstufen 17 und 72.

Beispiel 123: [2-Methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}ethyl)phenoxy]essigsäure

[0355] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 122.

m/z (M – H)⁻ = 417

HPLC R_t = 4,4 Minuten.

Beispiel 124: Ethyl-(4-{2-[5-(4-chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]ethyl}-2-methylphenoxy)acetat

[0356] Hergestellt aus Zwischenstufen 17 und 73.

Beispiel 125: Natrium-(4-{2-[5-(4-chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl]ethyl}-2-methylphenoxy)acetat

[0357] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 124.

m/z (M – H)⁻ = 437

HPLC R_t = 4,6 Minuten.

Beispiel 126: Methyl-3-[4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenyl]propanoat

[0358] Hergestellt aus Zwischenstufe 74 und [4-(2-Ethoxy-2-oxoethoxy)benzyl](triphenyl)phosphoniumbromid (C. G. Morgan et al., Biochim. Biophys. Acta 1982, 692(2), 196–201).

Beispiel 127: 3-[4-(2-{3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenyl]propansäure

[0359] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 126.

m/z (M – H)⁻ = 418

HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Beispiel 128: Ethyl-[2-tert-butyl-6-methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenoxy]acetat

[0360] Hergestellt aus Zwischenstufen 74 und 15.

Beispiel 129: [2-tert-Butyl-6-methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenoxy]essigsäure

[0361] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 128.

m/z (M – H)⁻ = 490

HPLC R_t = 4,7 Minuten.

Beispiel 130: Ethyl-[2,6-dimethyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenoxy]acetat

[0362] Hergestellt aus Zwischenstufen 74 und 14.

Beispiel 131: [2,6-Dimethyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenoxy]essigsäure

[0363] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 130.

m/z (M – H)⁻ = 448

HPLC R_t = 4,7 Minuten.

Beispiel 132: Ethyl-3-[2-methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenyl]propanoat

[0364] Hergestellt aus Zwischenstufen 21 und 74.

Beispiel 133: 3-[2-Methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenyl]propansäure

[0365] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 132.

m/z (M – H)⁻ = 431
HPLC R_t = 4,6 Minuten.

Beispiel 134: Ethyl-3-[2-methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}ethyl)phenyl]propanoat

[0366] Hergestellt aus Zwischenstufen 21 und 72.

Beispiel 135: 3-[2-Methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}ethyl)phenyl]propansäure

[0367] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 134.

m/z (M – H)⁻ = 433
HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Beispiel 136: [2-Methyl-4-(3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl)methoxy]phenoxy]essigsäure

[0368] Eine Mischung aus Ethyl-{4-[(5-brom-3-methylthien-2-yl)methoxy]-2-methylphenoxy}acetat (Zwischenstufe 84, 0,20 g), 4-(Trifluormethoxy)benzolboronsäure (0,11 g), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,04 g) und Natriumcarbonat (0,138 g) in Ethylenglykoldimethylether (10 ml) und Wasser (10 ml) wurde für 2 Stunden refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde aufkonzentriert und der Rückstand zwischen 2 M Salzsäure und Ethylacetat aufgetrennt und dreimal in Ethylacetat extrahiert. Die organischen Lösungen wurden vereinigt, mit Kochsalzlösung gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Das nach Eindampfen isolierte Produkt wurde weiter unter Verwendung von SPE (Aminopropyl) und unter Verwendung von Ethylacetat, Methanol und 10%iger Essigsäure in Methanol als Elutionsmittel gereinigt, um die Titelverbindung zu ergeben. Schließlich war Masse-gerichtetes Autoprep erforderlich, um die reine Titelverbindung als weißen Feststoff zu ergeben.
m/z (M – H)⁻ = 451
HPLC R_t = 4,7 Minuten.

[0369] Die folgenden Beispiel wurden durch ein analoges Verfahren zu demjenigen hergestellt, das für Beispiel 134 beschrieben wurde.

Beispiel 137: [2-Methyl-4-(2-{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-ylethoxy)phenoxy]essigsäure

[0370] Hergestellt aus Zwischenstufe 70 und 4-Trifluormethylbenzolboronsäure.
m/z (M – H)⁻ = 436
HPLC R_t = 4,1 Minuten.

Beispiel 138: Ethyl-[2-methyl-4-(3-methyl-5-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]thien-2-yl)methoxy]phenoxy]acetat

[0371] Hergestellt aus Zwischenstufe 81 und 5-Brom-2-trifluormethylpyridin unter Verwendung eines analogen Verfahrens zu demjenigen, das zur Herstellung von Zwischenstufe 78 verwendet wurde.
HPLC R_t = 4,2 Minuten.

Beispiel 139: [2-Methyl-4-(3-methyl-5-[6-(trifluormethyl)pyridin-3-yl]thien-2-yl)methoxy]phenoxy]essigsäure

[0372] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 138.
m/z MH⁺ = 466
HPLC R_t = 4,1 Minuten.

Beispiel 140: Ethyl-(4-[(5-chlorpyridin-2-yl)-3-methylthien-2-yl)methoxy]-2-methylphenoxy)acetat

[0373] Hergestellt aus Zwischenstufe 81 und 2-Brom-5-chlorpyridin unter Verwendung eines analogen Verfahrens zu demjenigen, das für die Herstellung von Zwischenstufe 78 verwendet wurde.

Beispiel 141: {4-[(5-Chlorpyridia-2-yl)-3-methylthien-2-yl)methoxy]-2-methylphenoxy}essigsäure

[0374] Hergestellt durch Hydrolyse von Beispiel 140.
m/z MH⁺ = 402
HPLC R_t = 4,1 Minuten.

Beispiel 142: (4-{2-[5-(4-Cyano-3-fluorphenyl)-3-methylthien-2-yl]ethyl}-2-methylphenoxy)essigsäure

[0375] Eine Mischung aus 2-Fluor-4-[4-methyl-5-(2-{3-methyl-4-[4-methyl-2,6,7-trioxabicyclo[2.2.2]oct-1-yl]methoxy}phenyl)ethyl]thien-2-yl]benzonitril (Zwischenstufe 101, 0,016 g) in 2-Propanol (2 ml) wurde mit 2 M wässriger Salzsäure (1 ml) behandelt und die Mischung für 2 Stunden im Rückfluss gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand in 1,4-Dioxan (2 ml) und Wasser (1 ml) gelöst. Diese Mischung wurde mit 2 M wässrigem Natriumhydroxid (0,5 ml) behandelt und die Mischung für 16 Stunden gerührt. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand durch SPE (Aminopropyl) gereinigt. Die Titelverbindung als freie Säure wurde durch Behandeln einer Lösung dieses Produkts mit Dowex H⁺ gewonnen.

m/z (M – H)⁻ = 408

HPLC R_t = 4,3 Minuten.

Beispiel 143: Ethyl-[4-(1,1-dimethyl-2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)-2-methylphenoxy]acetat

[0376] In ein Reactivial, das Ethyl-[4-(1,1-dimethyl-2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}-2-oxoethyl)-2-methylphenoxy]acetat (Zwischenstufe 106, 36 mg) enthielt, wurden Trifluoressigsäure (0,22 ml) und Triethylsilan (0,11 ml) gegeben. Das Fläschchen wurde dann versiegelt und für 18 Stunden auf 50°C erwärmt. Die Reaktion wurde dann auf Raumtemperatur abkühlen gelassen und im Vakuum auf konzentriert. Reinigung durch Flash-Säulenchromatographie unter Elution mit Cyclohexan-1% EtOAc/Cyclohexan lieferte die Titelverbindung als farbloses Öl.

HPLC R_t = 4,5 Minuten

m/z (MNH₄⁺) 508.

Beispiel 144: [4-(1,1-Dimethyl-2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)-2-methylphenoxy]essigsäure

[0377] Zu einer Lösung aus Ethyl-[4-(1,1-dimethyl-2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 143, 0,03 g) in Methanol (1 ml) und Tetrahydrofuran (1 ml) wurde 2 M NaOH (0,5 ml) gegeben. Nach 30 Minuten Röhren bei Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde mit 2 M HCl angesäuert und das Produkt in Dichlormethan extrahiert, der organische Extrakt wurde durch eine hydrophobe Fritte abgetrennt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, um die Titelverbindung als farbloses Gummi zu liefern.

LCMS R_t = 4,5 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 461.

Beispiel 145: {2-Ethyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0378] Zu einer Mischung aus Zink (407 mg) in Ethylacetat (10 ml), gerührt bei 60°C, wurde Essigsäure (0,203 ml) gegeben, gefolgt von einer Lösung aus Ethyl-[4-(chlorsulfonyl)-2-ethylphenoxy]acetat (Zwischenstufe 111, 546 mg) in Ethylacetat. Die Reaktionsmischung wurde bei 60°C für 2 Stunden gerührt und dann tropfenweise mit Dichlordimethylsilan (0,431 ml) versetzt. Nach weiteren 90 Minuten wurde {2-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methanol (472 mg) hinzugegeben und die Reaktionsmischung für 17 Stunden im Rückfluss gerührt. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat verdünnt, mit Wasser, gesättigtem wässrigem Natriumbicarbonat, Wasser und Kochsalzlösung extrahiert und über Natriumsulfat getrocknet. Ein Versuch bestand in der Reinigung des Rohmaterials durch Biotage®-Chromatographie unter Verwendung von 3:2 Petrolether:Ethylacetat als Elutionsmittel. Das teilweise gereinigte Material (223 mg) wurde in 1,4-Dioxan (6 ml) unter Verwendung von 0,5 M wässrigem Natriumhydroxid (1,86 ml) für 16 Stunden hydrolysiert. Die Reaktionsmischung wurde mit 50Wx2-200 Dowex neutralisiert, eingedampft und der Rückstand durch Masse-gerichtete autopräparative HPLC gereinigt, um die Titelverbindung als Feststoff zu ergeben.

LCMS R_t = 4,3 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 449.

Beispiel 146: {2-Isopropyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0379] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung von Ethyl-[4-(chlorsulfonyl)-2-isopropylphenoxy]acetat (Zwischenstufe 112) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von {2-Ethyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure (Beispiel 145) verwendet wurde.

LCMS R_t = 4,30 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 463.

Beispiel 146: {2-Chlor-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0380] Die Titelverbindung wurde aus Ethyl-[4-(chlorsulfonyl)-2-chlorphenoxy]acetat (Zwischenstufe 113) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von {2-Ethyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure (Beispiel 145) verwendet wurde.

LCMS R_t = 4,30 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 454.

Beispiel 147: {2-Brom-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0381] Die Titelverbindung wurde aus Ethyl-[4-(bromsulfonyl)-2-chlorphenoxy]acetat (Zwischenstufe 114) durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das zur Herstellung von {2-Ethyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure (Beispiel 145) verwendet wurde.

LCMS R_t = 4,20 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 502.

Beispiel 148: Ethyl-{2-methyl-4-[({3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}acetat

[0382] Die Titelverbindung wurde durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von Ethyl-{2-methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat (Beispiel 1) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-(4-mercaptop-2-methylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 4) und {3-Methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methanol (Zwischenstufe 118).

LCMS R_t = 4,4 Minuten

m/z (MH)⁺ = 497.

Beispiel 149: {2-Methyl-4-[({3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

[0383] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von 2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure (Beispiel 2) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-{2-methyl-4-[({3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}acetat (Beispiel 148).

LCMS R_t = 4,4 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 467.

Beispiel 150: Ethyl-[4-(5-[2,5-difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methoxy]-2-methylphenoxy]acetat

[0384] Die Titelverbindung wurde durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von Ethyl-{2-methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat (Beispiel 1) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 7) und {5-[2,5-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methanol (Zwischenstufe 120).

LCMS R_t = 4,3 Minuten

m/z (MH)⁺ = 518.

Beispiel 151: [4-(5-[2,5-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methoxy]-2-methylphenoxy]essigsäure

[0385] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von 2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure (Beispiel 2) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-[4-(5-[2,5-difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methoxy]-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 150).

LCMS R_t = 4,6 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 471.

Beispiel 152: Ethyl-[4-(5-[2,3-difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl)methoxy]-2-methylphenoxy]acetat

[0386] Die Titelverbindung wurde durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die

Herstellung von Ethyl-{2-methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat (Beispiel 1) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 7) und {5-[2,3-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methanol (Zwischenstufe 122).

LCMS R_t = 4,3 Minuten
m/z (MH)⁺ = 501.

Beispiel 153: Ethyl-[4-({5-[2,3-difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methoxy)-2-methylphenoxy]acetat

[0387] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von 2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy]essigsäure (Beispiel 2) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-[4-({5-[2,3-difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methoxy)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 152).

LCMS R_t = 4,6 Minuten
m/z (M - H)⁻ = 471.

Beispiel 154: Ethyl-[4-({5-[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methoxy)-2-methylphenoxy]acetat

[0388] Die Titelverbindung wurde durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von Ethyl-{2-methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat (Beispiel 1) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 7) und {5-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methanol (Zwischenstufe 124).

LCMS R_t = 4,3 Minuten
m/z (MNH)⁺ = 500.

Beispiel 155: [4-({5-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methoxy)-2-methylphenoxy]acetat

[0389] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von 2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy]essigsäure (Beispiel 2) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-[4-({5-[2-fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methoxy)-2-methylphenoxy]acetat (Beispiel 154).

LCMS R_t = 4,3 Minuten
m/z (M - H)⁻ = 453.

Beispiel 156: Ethyl-[2-methyl-4-(1-{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yloxy)phenoxy]acetat

[0390] Die Titelverbindung wurde durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von Ethyl-{2-methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat (Beispiel 1) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 7) und 1-{5-[4-(Trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}ethanol (Zwischenstufe 126).

LCMS R_t = 4,2 Minuten
m/z (MNH₄)⁺ = 482.

Beispiel 157: [2-Methyl-4-(1-{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}ethoxy)phenoxy]essigsäure

[0391] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von 2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy]essigsäure (Beispiel 2) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-[2-methyl-4-(1-{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}ethoxy)phenoxy]acetat (Beispiel 156).

LCMS R_t = 4,1 Minuten
m/z (M - H)⁻ = 435.

Beispiel 158: Ethyl-[2-methyl-4-(phenyl{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy)phenoxy]acetat

[0392] Die Titelverbindung wurde durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von Ethyl-{2-methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat (Beispiel 1) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 7) und Phenyl-{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methanol (Zwischenstufe 127).

LCMS R_t = 4,3 Minuten

m/z (MNH₄)⁺ = 544.

Beispiel 159: [2-Methyl-4-(phenyl{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy)phenoxy]essigsäure

[0393] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von 2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy]essigsäure (Beispiel 2) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-[2-methyl-4-(phenyl{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy)phenoxy]acetat (Beispiel 158).

LCMS R_t = 4,3 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 497.

Beispiel 160: Ethyl-2-methyl-2-[2-methyl-4-(phenyl{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy)phenoxy]propanoat

[0394] Die Titelverbindung wurde durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von Ethyl-{2-methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat (Beispiel 1) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-2-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)-2-methylpropanoat (Zwischenstufe 10) und Phenyl-{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methanol (Zwischenstufe 127).

LCMS R_t = 4,5 Minuten

m/z (MNH₄)⁺ = 572.

Beispiel 161: 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(phenyl{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy)phenoxy]propanoat

[0395] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von 2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy]essigsäure (Beispiel 2) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-2-methyl-2-[2-methyl-4-(phenyl{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy)phenoxy]propanoat (Beispiel 160).

LCMS R_t = 4,3 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 525.

Beispiel 162: Ethyl-[2-methyl-4-(1-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethoxy)phenoxy]essigsäure

[0396] Die Titelverbindung wurde durch ein Verfahren hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von Ethyl-{2-methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat (Beispiel 1) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-(4-hydroxy-2-methylphenoxy)acetat (Zwischenstufe 7) und 1-{3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethanol (Zwischenstufe 130).

LCMS R_t = 4,4 Minuten.

Beispiel 163: [2-Methyl-4-(1-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethoxy)phenoxy]essigsäure

[0397] Die Titelverbindung wurde unter Verwendung eines Verfahrens hergestellt, das analog zu demjenigen ist, das für die Herstellung von 2-Methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy]essigsäure (Beispiel 2) verwendet wurde, unter Verwendung von Ethyl-[2-methyl-4-(1-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethoxy)phenoxy]essigsäure (Beispiel 162).

LCMS R_t = 4,0 Minuten

m/z (M – H)⁻ = 449.

[0398] Beispiele 163–168 wurden unter Verwendung der jeweiligen Zwischenstufen 133–138 durch Verfahren hergestellt, die analog zu demjenigen sind, das oben für die Herstellung von Beispiel 63 beschrieben wurde.

Beispiel 163: Ethyl-[4-(3-[(isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy]-2-methylphenoxy]acetat

R_f = 0,33 (Chloroform).

Beispiel 164: Ethyl-{2-methyl-4-[({5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-[{(2,3,6-trimethylphenoxy)methyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}acetat

R_f = 0,56 (Chloroform).

Beispiel 165:

Ethyl-{4-[{3-[(2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)oxy]methyl}-5-[4-(trifluoromethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}acetat

HPLC R_t = 4,5 Minuten
m/z MH⁺ = 631.

Beispiel 166: Ethyl-{2-methyl-4-[{2-[(chinolia-2-ylthio)methyl]-5-(4-(trifluormethyl)phenyl)-3-furyl}methy]thio]phenoxy}acetat

HPLC R_t = 4,7 Minuten.

Beispiel 167:

Ethyl-{2-methyl-4-[{2-[(3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}acetat

HPLC R_t = 4,4 Minuten.

Beispiel 168:

Ethyl-{4-[{2-[(4-(4-methoxyphenyl)piperazia-1-yl)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}acetat

¹H-NMR (CDCl₃) δ 7,73 (d, 2H), 7,62 (d, 2H), 7,24 (d, 1H), 7,16 (dd, 1H), 6,85 (m, 4H), 6,69 (s, 1H), 6,60 (d, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,25 (bs, 4H), 2,04 (s, 3H), 1,28 (t, 3H).

Beispiele 169–174 wurden unter Verwendung der Beispiele durch Hydrolyse der Ethylester hergestellt (Beispiele 163–168).

Beispiel 169: [4-{3-[(Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy]-2-methylphenoxy]essigsäure

HPLC R_t = 4,4 Minuten
m/z (M – H)⁻ = 509.

Beispiel 170: {2-Methyl-4-[{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-[(2,3,6-trimethylphenoxy)methyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

HPLC R_t = 4,7 Minuten
m/z (M – H)⁻ = 585.

Beispiel 171:

{4-[{3-[(2-isopropyl-6-methylpyrimidin-4-yl)oxy]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure

HPLC R_t R_t = 4,6 Minuten
m/z (M – H)⁻ = 601.

Beispiel 172: {2-Methyl-4-[{2-[(chinolin-2-ylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

HPLC R_t = 4,7 Minuten
m/z (M – H)⁻ = 594

Beispiel 173:

{2-Methyl-4-[{2-[(3-phenyl-1H-1,2,4-triazol-5-yl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure

HPLC R_t = 4,3 Minuten
m/z (M – H)⁻ = 610.

Beispiel 174:

{4-[{2-{{[4-(4-Methoxyphenyl)piperazin-1-yl]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl}thio]-2-methylphenoxy}essigsäure

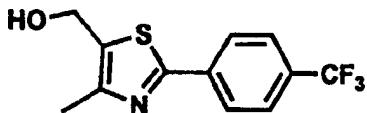
HPLC R_f = 3,6 Minuten
m/z MH⁺ = 625.

[0399] Die folgenden Zwischenstufen und Liganden wurden für die nachfolgenden Bindungs- und Transfektionstests hergestellt:

(i) 2-{2-Methyl-4-[({4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methyl)sulfanyl]phenoxy}essigsäure.

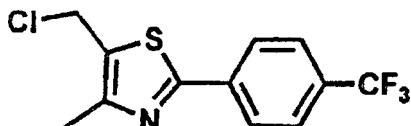
[0400] Diese Verbindung wurde als PPAR-delta-Referenz in den nachfolgend beschriebenen Transfektions-tests verwendet und wurde gemäß dem folgenden Verfahren hergestellt:

Zwischenstufe 1



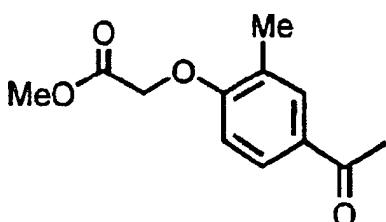
[0401] Zu einer gut gerührten Lösung aus LiAlH₄ (1,52 g, 40 mmol) in trockenem THF (50 ml) bei 0°C wurde langsam eine Lösung aus Ethyl-4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-thiazol-5-carboxylat (12,6 g, 40 mmol) gegeben. Die Mischung wurde bei Raumtemperatur für 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch langsame Zugabe von Wasser (2 ml), 5 N NaOH (2 ml) und Wasser (6 ml) bei 0°C abgeschreckt. Der Niederschlag wurde filtriert und mit EtOAc, MeOH, CH₂Cl₂ und THF gewaschen. Nach Eindampfen wurde ein gelber Feststoff erhalten, der aus MeOH-Wasser kristallisiert wurde, um die oben dargestellte Zwischenstufe 1 (9,90 g, 36 mmol, 90%) als gelben Feststoff zu liefern. Smp. 120–122°C.

Zwischenstufe 2



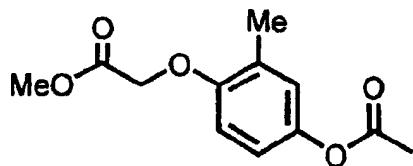
[0402] Zu einer kalten (0°C) gerührten Lösung aus Zwischenstufe 1 (8,2 g, 30 mmol) und Et₃N (6,07 g, 8,36 ml, 60 mmol) in trockenem CH₂Cl₂ (120 ml) wurde langsam MeSO₂Cl (5,49 g, 3,71 ml, 48 mmol) gegeben. Nach 2 Stunden bei 0°C wurden weiteres Et₃N (6 mmol) und MeSO₂Cl (4,8 mmol) hinzugegeben. Nach weiteren 2 Stunden zeigte ein DC (Hexan:EtOAc, 1:1) eine vollständige Reaktion. Die Reaktionsmischung wurde mit CH₂Cl₂ (120 ml) verdünnt und mit NaHCO₃ (ges.) (2 × 240 ml) und Wasser (2 × 240 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, um Zwischenstufe 2 (8,0 g, 27 mmol, 90%) als gelben Feststoff zu liefern.

Zwischenstufe 3



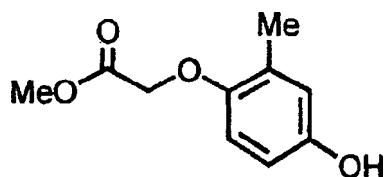
[0403] Eine Mischung aus Methylbromacetat (3,80 g, 2,35 ml, 25,0 mmol), 4-Hydroxy-3-methylacetophenon (4,13 g, 27,5 mmol) und Cs₂CO₃ (17,9 g, 55 mmol) in trockenem Acetonitril (125 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Mischung wurde filtriert, mit Acetonitril gewaschen und das Lösungsmittel verdampft. Der verbleibende Sirup wurde erneut in EtOAc (400 ml) gelöst, mit 1 N NaOH (3 × 400 ml) und Wasser (2 × 400 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, um die reine Titelverbindung (5,50 g, 24,7 mmol, 99%) als weißen Feststoff zu liefern.

Zwischenstufe 4



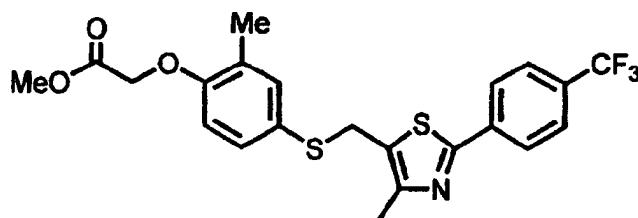
[0404] Eine Lösung aus Zwischenstufe 3 (5,33 g, 24 mmol), mCPBA (7,25 g, 42 mmol) und p-TsOH (480 mg) in trockenem Dichlormethan (120 ml) wurde für 48 Stunden refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde mit Dichlormethan (120 ml) verdünnt und nacheinander mit aq. KI (2×200 ml) und NaHSO₃ (2×200 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, um die Titelverbindung (5,0 g, 21 mmol, 87%) als Sirup zu liefern.

Zwischenstufe 5



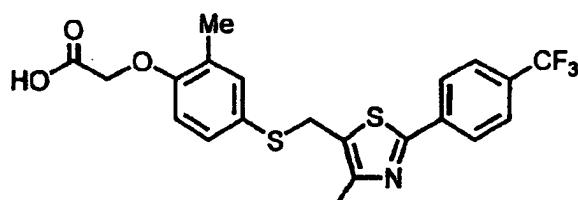
[0405] Eine Lösung aus Zwischenstufe 4 (4,76 g, 20 mmol) in trockenem Methanol (180 ml) wurde mit einer 0,5 N Lösung von NaOCH₃ in MeOH (40 ml, 20 mmol) behandelt. Nach 1 h bei RT wurde die Lösung mit 1 N HCl (20 ml) neutralisiert. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand zwischen Dichlormethan (300 ml) und Wasser (300 ml) aufgetrennt. Die organische Lösung wurde abgetrennt, mit Wasser (300 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, um die Titelverbindung (3,3 g, 16,8 mmol, 84%) als braunen Feststoff zu liefern.

Zwischenstufe 6



[0406] Zwischenstufe 2 und Zwischenstufe 5 wurden in trockenem Acetonitril (5,0 ml) unter Rühren über Nacht bei Raumtemperatur gekuppelt. Die Reaktionsmischung wurde mit CH₂Cl₂ (50 ml) und Wasser (50 ml) verdünnt. Die organische Phase wurde abgetrennt und weiter mit 1 N NaOH (2×50 ml) und Wasser (3×50 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, um das Endprodukt (87%) als braunen Feststoff zu liefern.

2-{2-Methyl-4-[{4-methyl-2-[4-(trifluoromethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methyl}sulfanyl]phenoxy}essigsäure



[0407] Zwischenstufe 6 wurde wie nachfolgend beschrieben hydrolysiert. Eine Lösung aus dem entsprechenden Ester (1 mmol) in THF (10 ml) (in einigen Fällen wurden einige Tropfen MeOH zur Unterstützung der Löslichkeit hinzugegeben) wurde mit 1 N LiOH in Wasser (2 ml, 2 mmol) behandelt und bei Raumtemperatur für 16 h gerührt (wenn die Reaktionen langsam waren, wurde die Temperatur auf 50°C angehoben). Die Lösung wurde mit 1 N HCl (2 ml, 2 mmol) neutralisiert und das organische Lösungsmittel verdampft, um eine wässrige Lösung mit einem unlöslichen Produkt zu liefern. Falls das unlösliche Produkt ein Feststoff war, wurde er ab-

filtriert und getrocknet, um das Endprodukt zu liefern. Falls das unlösliche Produkt ein Öl war, wurde es mit EtOAc (30 ml) extrahiert. Die organische Lösung wurde abgetrennt, mit Wasser (2×30 ml) gewaschen, getrocknet, filtriert und eingedampft, um das Endprodukt zu liefern.

[0408] Das Rohmaterial wurde aus MeOH:Wasser kristallisiert, um die Titelverbindung (60%) als gelben Feststoff zu liefern: Smp. 139–141°C.

Analyse berechnet für

$C_{21}H_{18}NO_3F_3S_2$: C, 55,62; H, 4,00; N, 3,09; S, 14,14.

Gefunden: C, 55,52; H, 4,11; N, 3,13; S, 14,29.

(ii) 2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl-carbonyl)amino]methyl}-phenoxy]propionsäure.

[0409] Diese Verbindung wurde als eine PPAR-alpha-Referenz im nachfolgend beschriebenen Transfektions-test verwendet und wurde gemäß dem folgenden Verfahren hergestellt.

Zwischenstufe A:

[0410] Das gleiche Verfahren wie in D. M. Stout, J. Med. Chem. 1983, 26(6), 808–13. Zu 4-Methoxybenzylamin (25 g, 0,18 mol; Aldrich) wurde 46%iges HBr in H_2O (106 ml, 0,9 mol; Aldrich) gegeben. Die Reaktion wurde über Nacht refluxiert, dann auf 0°C abgekühlt und langsam mit KOH(s) auf pH 7 neutralisiert. Die Reaktion wird für ca. 30 min gerührt, dann wird der Feststoff abfiltriert und getrocknet. Der Feststoff wird erneut in heißem MeOH gelöst, filtriert und die Lösung abgekühlt, um 19 g (85%) von Zwischenstufe A zu liefern.

1H -NMR (DMSO-d₆): δ 8,0 (bs, 1H), 7,2 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 3,85 (s, 2H), 3,50 (bs, 2H).

Zwischenstufe 2:

[0411] Eine Lösung aus Ethyl-2-chloracetoacetat (35,3 g, 29,7 ml, 0,21 mol) und 4-(Trifluormethyl)thiobenzamid (44 g, 0,21 mol) in EtOH (300 ml) wurde über Nacht refluxiert. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das Endprodukt (Zwischenstufe 2) wurde aus einem Minimum von MeOH umkristallisiert, um 40 g (59%) des Endprodukts als weißen Feststoff zu liefern.

1H -NMR (CDCl₃): δ 8,10 (d, 2H), 7,70 (d, 2H), 4,40 (q, 2H), 2,80 (s, 3H), 1,4 (t, 3H).

Zwischenstufe 3:

[0412] Zu Zwischenstufe 2 (1,84 g, 5,8 mmol) in THF wurde 1 N LiOH (6 ml, 6 mmol) gegeben und die Reaktion bei RT gerührt. Nach ca. 3 h wurde die Reaktion mit 1 N HCl neutralisiert, mit 3×100 ml EtOAc extrahiert, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt, um 1,5 g (89%) der Zwischenstufe 3 als weißen Feststoff zu liefern.

1H -NMR (DMSO-d₆): δ 13,55 (bs, 1H), 8,25 (d, 2H), 7,95 (d, 2H), 2,75 (s, 3H).

Zwischenstufe 4:

[0413] Zu Zwischenstufe 3 (1 g, 7 mmol) in CH₂Cl₂/DMF (1:1) wurden HOBT (565 mg, 4,2 mmol; Aldrich), EDC (800 mg, 4,2 mmol; Aldrich) und Zwischenstufe 1 (860 mg, 7 mmol) gegeben. Die Reaktion wurde bei RT für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, dann wurde mit H₂O behandelt und mit 3×100 ml CH₂Cl₂ extrahiert. Die organischen Phasen wurden vereinigt und mit 1 N HCl gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet, filtriert und eingedampft, um eine Mischung zu liefern (N-substituiert und N,O-substituiert). Die Mischung wurde in MeOH gelöst und mit 1 N NaOH behandelt. Die Reaktion wurde bei 50°C für 18 h gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, dann wurde in CH₂Cl₂ gelöst, mit H₂O gewaschen und über Na₂SO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde verdampft und der Rückstand chromatographiert (CH₂Cl₂/MeOH:99/1), um 610 mg (47%) von Zwischenstufe 4 als weißen Feststoff zu liefern.

1H -NMR (DMSO-d₆): δ 9,30 (s, 1H), 8,80 (t, 1H), 8,20 (d, 2H), 6,70 (d, 2H), 4,35 (d, 2H), 2,6 (s, 3H).

Zwischenstufe 5: 2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-2-[4-trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]methyl}-phenoxy]propionsäureethylester

[0414] Zu Zwischenstufe 4 (710 mg, 1,81 mmol) in DMF (50 ml) wurde K₂CO₃ (275 mg, 1,99 mmol) gegeben, gefolgt von Ethyl-2-brom-2-methylpropanoat (280 µl, 1,91 mmol; Aldrich), und die Reaktion auf 80°C erwärmt. Nach 18 h wurde die Reaktion auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der Rückstand

wurde mit Wasser (200 ml) behandelt, mit 3×50 ml CH_2Cl_2 extrahiert, über Na_2SO_4 getrocknet, filtriert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde chromatographiert ($\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}:99/1$), um 680 mg (77%) von Zwischenstufe 5 als klares Öl zu liefern.

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3): δ 7,95 (d, 2H), 7,60 (d, 2H), 7,15 (d, 2H), 6,75 (d, 2H), 6,05 (t, 1H), 4,45 (d, 2H), 4,15 (q, 2H), 2,65 (s, 3H), 1,50 (s, 6H), 1,20 (t, 3H).

2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-2-[trifluormethylphenyl]-thiazol-5-ylcarbonyl)amino]methyl}phenoxy]propioasäure

[0415] Zu Zwischenstufe 5 (680 mg, 1,39 mmol) in MeOH wurde 1 N NaOH (1,6 ml, 1,6 mmol) gegeben und die Reaktion bei 60°C gerührt. Nach 18 h wurde die Reaktion auf RT abgekühlt und das Lösungsmittel verdampft. Der Rückstand wurde mit 1 N HCl behandelt, mit 3×20 ml THF extrahiert und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt (500 mg, 75%). Die Titelverbindung wurde als weißer Feststoff aus einem Minimum von CH_2Cl_2 und Pentan ausgefällt. Smp.: verändert die Form zwischen 60 und 70°C; LC/MS (m/z): 477,22 (100%, AP-), 479,12 (100%, AP+).

Analyse für $\text{C}_{23}\text{H}_{21}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_4\text{S}$: C 5,71 (57,73), H 4,56 (4,42), N 5,77 (5,85), S 6,15 (6,70).

Bindungstest:

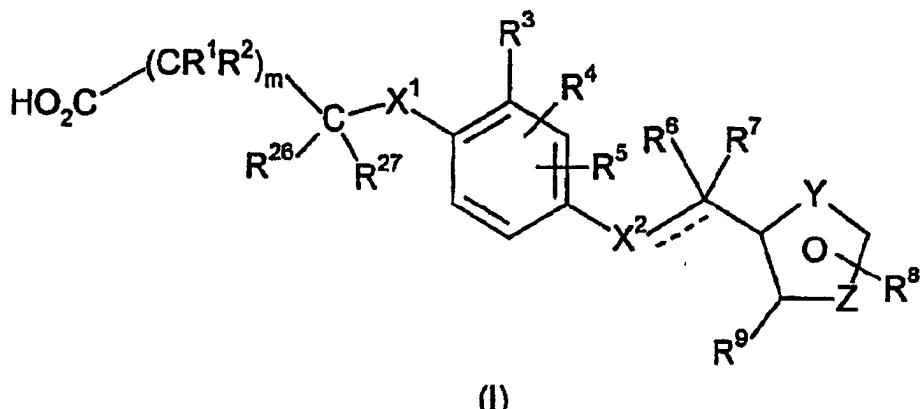
[0416] Verbindungen wurden auf ihre Fähigkeit zur Bindung an hPPAR-gamma, hPPAR-alpha oder PPAR-delta unter Verwendung eines Scintillation Proximity Assay (SPA) untersucht. Die PPAR-Ligandenbindungsdomäne (LBD) wurde in *E. coli* als polyHis-tagged Fusionsproteine exprimiert und gereinigt. Die LBD wurde dann mit Biotin markiert und an Streptavidin-modifizierten Szintillations-Proximitätsperlen immobilisiert. Die Perlen wurden dann mit einer konstanten Menge des entsprechenden Radioliganden ($^3\text{H-BRL 49653}$ für PPAR-gamma, radiomarkierte 2-(4-(2-(2,3-Ditritio-1-heptyl-3-(2,4-difluorophenyl)ureido)ethyl)phenoxy)-2-methylbutansäure für hPPAR-alpha (siehe WO 00/08002) und markiertes GW 2433 (siehe P. J. Brown et al., Chem. Biol. 1997, 4, 909–918, für Struktur und Synthese dieses Liganden für PPAR-delta) und variablen Konzentrationen von Testverbindung inkubiert, und nach Äquilibrierung wurde die an die Perlen gebundene Radioaktivität mit einem Szintillationszähler gemessen. Die Höhe der nicht-spezifischen Bindung gemäß Bewertung durch Kontrollvertiefungen, 50 μM des entsprechenden unmarkierten Liganden enthielten, wurde von jedem Datenpunkt abgezogen. Für jede untersuchte Verbindung wurden Auftragungen von Ligandenkonzentrationen gegen CPM von gebundenem Radioliganden konstruiert, und scheinbare Ki-Werte wurden aus nicht-linearen Anpassungen der Daten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate unter Annahme einer einfachen kompetitiven Bindung abgeschätzt. Die Einzelheiten dieses Tests wurden an anderer Stelle berichtet (siehe S. G. Blanchard et. al., Development of a Scintillation Proximity Assay for Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma Ligand Binding Domain, Anal. Biochem. 1998, 257, 112–119).

Transfektionstest:

[0417] Verbindungen wurden auf funktionelle Wirksamkeit in transienten Transfektionstests in CV-1-Zellen auf ihre Fähigkeit zur Aktivierung der PPAR-Untertypen durchmustert (Transaktivierungstest). Ein zuvor eingerichtetes chimeres Rezeptorsystem wurde verwendet, um einen Vergleich der relativen Transkriptionsaktivität der Rezeptor-Untertypen am gleichen Zielgen zu erlauben und eine Erschwerung der Interpretation der Ergebnisse durch endogene Rezeptoraktivierung zu verhindern. Siehe z.B. J. M. Lehmann, L. B. Moore, T. A. Smith-Oliver, W. O. Wilkison, T. M. Willson, S. A. Kliewer, An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferator-activated receptor [γ] (PPAR[γ]), J. Biol. Chem., 1995, 270, 12953–6. Die Ligandenbindungsdomänen für murines und humanes PPAR-alpha, PPAR-gamma und PPAR-delta wurden jeweils an die Hefetranskriptionsfaktor GAL4-DNA-Bindungsdomäne fusioniert. CV-1-Zellen wurden mit Expressionsvektoren für die jeweilige PPAR-Chimäre neben einem Reporterkonstrukt transient transfiziert, das fünf Kopien des GAL4-DNA-Bindungsorts enthielt, der die Expression von sezernierter plazentaler alkalischer Phosphatase (SPAP) und β -Galactosidase antreibt. Nach 16 h wurde das Medium gegen DME-Medium, ergänzt mit 10% delipidiertem fötalem Kälberserum, und die Testverbindung in der entsprechenden Konzentration ausgetauscht. Nach weiteren 24 h wurden Zellextrakte hergestellt und auf alkalische Phosphatase- und β -Galactosidase-Aktivität untersucht. Die alkalische Phosphatase-Aktivität wurde auf Transfektionseffizienz unter Verwendung der β -Galactosidase-Aktivität als interner Standard korrigiert (siehe z.B. S. A. Kliewer et al., Cell 83, 813–819 (1995)). Rosiglitazon (BRL 49653) wurde als Positivkontrolle im hPPAR-gamma-Test verwendet. Die Positivkontrolle in den hPPAR-alpha-Tests war 2-Methyl-2-[4-{[(4-methyl-2-[trifluormethylphenyl]-thiazol-5-yl-carbonyl)amino]methyl}phenoxy]propionsäure. Die Positivkontrolle für die PPAR-delta-Tests war 2-[2-Methyl-4-{[(4-methyl-2-[trifluormethyl])phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}methyl]sulfanyl]phenoxy]essigsäure.

Patentansprüche

1. Verbindung der Formel (I) oder pharmazeutisch akzeptable Salze und Solvate davon:



(I)

worin

 X^1 O, S, NH oder NCH_3 , C_{1-3} -Alkyl ist; R^1 und R^2 unabhängig H oder C_{1-3} -Alkyl sind; R^3 , R^4 und R^5 unabhängig H, CH_3 , OCH_3 , CF_3 oder Halogen sind; R^{26} und R^{27} unabhängig H oder C_{1-3} -Alkyl sind oder R^{26} und R^{27} zusammen mit dem Kohlenstoffatom, an das sie gebunden sind, einen 3- bis 5-gliedrigen Cycloalkyl-Ring bilden können;

m 0–3 ist;

 X^2 (CR¹⁰R¹¹)_n, O, S oder OCH₂ ist;

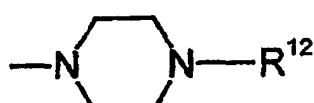
n 1 oder 2 ist;

 R^6 , R^7 , R^{10} und R^{11} unabhängig H, F, C_{1-6} -Alkyl, Phenyl oder Allyl darstellen oder eine Doppelbindung bilden, wie sie durch die angegebene gestrichelte Linie dargestellt wird;

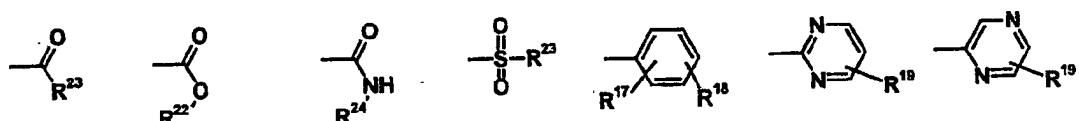
ein Vertreter aus Y und Z CH ist und der andere Vertreter S oder O ist, mit der Maßgabe, daß Y nicht substituiert sein kann und Z nur substituiert sein kann, wenn es Kohlenstoff ist;

 R^8 Phenyl oder Pyridyl ist (worin das N in Position 2 oder 3 ist), von denen jedes gegebenenfalls mit einem oder mehreren aus Halogen, CF_3 , OCF_3 und linearem oder verzweigtem C_{1-6} -Alkyl substituiert sein kann, mit der Maßgabe, daß das N unsubstituiert ist, wenn R^3 Pyridyl ist; R^9 C_{1-6} -Alkyl, CF_3 oder $-\text{CH}_2\text{D}$ ist, worin D ausgewählt ist aus:

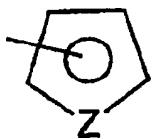
A:



worin

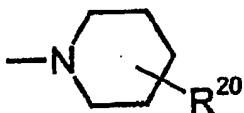
 R^{12} aus der Gruppe ausgewählt ist, die aus den nachfolgend dargestellten Einheiten besteht: R^{17} und R^{18} unabhängig Wasserstoff, C_{1-6} -Alkyl, C_{1-6} -Perfluoralkyl, C_{1-6} -Acyl, $-\text{OC}_{1-6}$ -Alkyl, Perfluor- OC_{1-6} -alkyl oder 1-Hydroxy- C_{1-6} -alkyl sind; R^{19} C_{1-6} -Alkyl ist; R^{22} C_{1-6} -Alkyl, 6-gliedriges Aryl, 5-gliedriges Heteroaryl oder $-\text{C}_{1-6}$ -Alkylenaryl ist; R^{23} C_{1-6} -Alkyl, C_{3-6} -Cycloalkyl, 6-gliedriges Aryl oder 5-gliedriges Heteroaryl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, die ausgewählt sind aus Perfluor- C_{1-6} -alkyl, Perfluor- OC_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkyl, $-\text{OC}_{1-6}$ -Alkyl und $-\text{SC}_{1-6}$ -Alkyl; und R^{24} C_{1-6} -Alkyl, $-\text{C}_{1-6}$ -Alkylenaryl- C_{1-6} -alkylaryl oder 6-gliedriges Aryl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, die ausgewählt sind aus Perfluor- C_{1-6} -alkyl, Perfluor- OC_{1-6} -alkyl, C_{1-6} -Alkyl, $-\text{OC}_{1-6}$ -Alkyl und $-\text{SC}_{1-6}$ -Alkyl;

B:



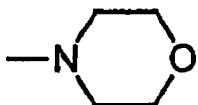
worin Z O, N oder S ist (man bemerke, daß die gestrichelte Bindung, wenn Z N ist, an den Stickstoff im Ring sowie an jeden der Kohlenstoffe im Ring gebunden sein kann);

C:

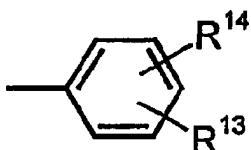


worin R²⁰ C₁₋₆-Alkyl, 6-gliedriges Aryl, -OC₁₋₆-Alkyl, Hydroxy oder 1-Alkoxy-C₁₋₆-alkyl ist;

D:

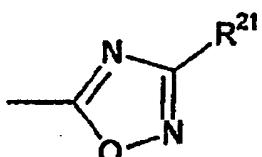


E:



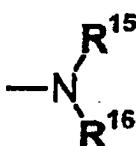
worin R¹³ und R¹⁴ unabhängig Halogen, 6-gliedriges Aryl oder 5-gliedriges Heteroaryl sind, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, die ausgewählt sind aus Perfluor-C₁₋₆-alkyl, Perfluor-OC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, -OC₁₋₆-Alkyl und -SC₁₋₆-Alkyl;

F:



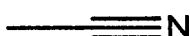
worin R²¹ C₁₋₃-Alkyl, -C₁₋₆-Alkylenphenyl oder 6-gliedriges Aryl ist, gegebenenfalls substituiert mit einem oder zwei Substituenten, die ausgewählt sind aus CN, 5- oder 6-gliedrigem Heteroaryl, bicyclischem Aryl oder bicyclischem Heteroaryl, Perfluor-C₁₋₆-alkyl, Perfluor-OC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, -OC₁₋₆-Alkyl und -SC₁₋₆-Alkyl;

G:

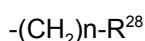


R¹⁵ und R¹⁶ unabhängig C₁₋₆-Alkyl, C₃₋₆-Cycloalkyl, C₀₋₆-Alkylen-6-gliedriges Aryl, gegebenenfalls substituiert mit 1 oder 2 C₁₋₃-Alkyl- oder -Alkoxy-Gruppen, C₀₋₆-Alkylen-5-gliedriges Heteroaryl, Pyridyl, bicyclisches Aryl oder bicyclisches Heteroaryl oder R¹² wie oben definiert sind;

H:



I:



worin n 1 oder 3 ist, R²⁸ 6-gliedriges Aryl, 5- oder 6-gliedriges Heteroaryl oder bicyclisches Aryl oder bicyclisches Heteroaryl ist;

J:

-O-R²¹

K:

-S-R²¹

worin R²¹ wie oben definiert ist;

wobei, wie hier verwendet, in "Aryl" oder jedem Ausdruck oder Begriff, der Aryl einschließt, wie "C₁₋₆-Alkylenaryl", das "Aryl" eine Phenyl-Gruppe oder eine 5- oder 6-gliedrige Heteroaryl-Gruppe bedeutet;

wobei, wie hier verwendet, der Begriff "Heteroaryl" eine 5- oder 6-gliedrige Heteroaryl-Gruppe bedeutet; wobei, wie hier verwendet, jede solche "Aryl"- oder "Heteroaryl"-Gruppe gegebenenfalls mit einem oder zwei Substituenten substituiert sein kann, die aus der Gruppe ausgewählt sind, die aus Halogen, CN, Dimethylamino, Perfluor-C₁₋₆-Alkyl, Perfluor-OC₁₋₆-alkyl, C₁₋₆-Alkyl, -OC₁₋₆-Alkyl, -C₁₋₆-Alkylen-OC₁₋₆-alkyl und -SC₁₋₆-Alkyl besteht.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, worin R²⁶ und R²⁷ unabhängig H oder CH₃ sind.
3. Verbindung gemäß Anspruch 2, worin R²⁶ und R²⁷ beide H sind.
4. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 3, worin M O ist.
5. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 4, worin X¹ O oder S ist.
6. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 5, worin X² C(R¹⁰R¹¹)_n, O oder S ist.
7. Verbindung gemäß Anspruch 6, worin n 1 ist.
8. Verbindung gemäß Ansprüchen 1 bis 7, worin R⁶, R⁷, R¹⁰ und R¹¹ H sind.
9. Verbindung gemäß einem beliebigen vorhergehenden Anspruch, worin R⁸ Phenyl ist, das gegebenenfalls mit 1, 2, 3, 4 oder 5 Substituenten substituiert ist, die unabhängig aus CH₃, OCH₃, CF₃ oder Halogen ausgewählt sind.
10. Verbindung gemäß Anspruch 9, worin die Phenyl-Gruppe monosubstituiert ist.
11. Verbindung gemäß Anspruch 10, worin die Verbindung in der para-Position monosubstituiert ist.
12. Verbindung gemäß Anspruch 11, worin der Substituent CF₃ ist.
13. Verbindung gemäß einem beliebigen vorhergehenden Anspruch, worin R³ H, CH₃ oder CF₃ ist.
14. Verbindung gemäß Anspruch 13, worin R³ CH₃ ist.
15. Verbindung gemäß Anspruch 14, worin R⁴ und R⁵ H sind.
16. Verbindung gemäß einem beliebigen vorhergehenden Anspruch, worin R⁹ C₁₋₆-Alkyl, CF₃ oder CH₂D ist, worin D aus den Einheiten G, H, I, J und K ausgewählt ist.

17. Verbindung gemäß Anspruch 1, die ausgewählt ist aus:

{4-[({3-Ethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
{4-[({5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
[2-Methyl-4-({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy)phenoxy]essigsäure,
{2-Methyl-4-[({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{2-Ethyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{2-Isopropyl-4-[({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
[2-Methyl-4-({3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methoxy)phenoxy]essigsäure,
{4-[({2-[(Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{2-Methyl-4-[({3-methyl-4-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl)thio]phenoxy}essigsäure,
{4-[({5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl}methyl)thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,

{2-Methyl-4-[{2-(trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 [2-Methyl-4-(2-{4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}ethyl)phenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenoxy]essigsäure,
 (4-{2-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl}ethyl]-2-methylphenoxy)essigsäure,
 3-[4-{(3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy]phenyl]propansäure
 {2-Methyl-4-[{(3-phenoxy)methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 3-[2-Methyl-4-(3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy]phenyl]propansäure,
 {4-[{2-[(Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {4-[{2-[(Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{(2-[methyl(phenyl)amino]methyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 [2-Methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}ethyl)phenoxy]essigsäure,
 3-[2-Methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenoxy]propansäure,
 [2-Methyl-4-(2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl)methoxy]phenoxy]essigsäure,
 {4-[{2-Isopentyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{(2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl)methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 [4-[{2-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]-2-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{(5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{(5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl)methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{(5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl)methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{(5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 [4-[{5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl}methyl]thio]-2-methylphenoxy]essigsäure,
 (4-{[5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl)methoxy]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 [2-Methyl-4-(2-(trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methoxy]phenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-(2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methoxy]phenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-(3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl)methoxy]phenoxy]essigsäure,
 3-(4-{[5-(4-chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl)methoxy]phenyl}propansäure,
 (4-{[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl)methoxy]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 [4-{[5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl)methyl]thio]-2-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure,
 {4-[{3-[(Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {4-[{3-[(Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 3-(4-{[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl)methoxy]-2-methylphenyl}propansäure,
 {2-Methyl-4-[{(2-(phenoxy)methyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}methyl]thio]phenoxy}essigsäure,
 3-[2-Methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}ethyl)phenyl]propansäure,
 {2-Methyl-4-[{(3-[4-(trifluormethyl)phenoxy]methyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}phenoxy}essigsäure,
 {4-[{2-[(2-Furylmethyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{(2-[2-(4-methylphenyl)ethyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio}phenoxy}essigsäure,
 {4-[{2-[(2,4-Difluorophenyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {4-[{2-[(3,5-Dimethylphenyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {4-[{2-[(4-tert-Butylphenyl)thio]methyl}-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{(3-[methyl(phenyl)amino]methyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio}phenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{(2-(2-pyridin-4-ylethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio}phenoxy}essigsäure-hydrochlorid,
 {4-[{2-Isobutyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio}-2-methylphenoxy}essigsäure,
 {2-Methyl-4-[{(2-[(methyl(pyridin-3-yl)methyl)amino]methyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio}phenoxy}essigsäure-hydrochlorid,
 {4-[{2-[(Cyclohexyl(methyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio}-2-methylphenoxy}essigsäure-hydrochlorid,
 {2-Methyl-4-[{(2-[(methyl(2-phenylethyl)amino)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio}phenoxy}essigsäure-hydrochlorid,
 [2-Methyl-4-(1-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethoxy)phenoxy]essigsäure,
 [4-{(3-[(Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methoxy]-2-methylphenoxy}essigsäure,
 [2-Methyl-4-(1-{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethoxy)phenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-(1-{5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}ethoxy)phenoxy]essigsäure,

[2-Methyl-4-(phenyl){5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy]phenoxy]essigsäure,
 2-Methyl-2-[2-methyl-4-(phenyl){5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy]propansäure,
 {2-Methyl-4-[(3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio]phenoxy]essigsäure,
 [4-({5-[2,5-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methoxy)-2-methylphenoxy]essigsäure,
 [4-({5-[2,3-Difluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methoxy)-2-methylphenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-({3-methyl-5-[4-(1,1,2,2-tetrafluorethoxy)phenyl]thien-2-yl}methoxy)phenoxy]essigsäure,
 [4-({5-[2-Fluor-4-(trifluormethyl)phenyl]-3-methylthien-2-yl}methoxy)-2-methylphenoxy]essigsäure.

18. Verbindung gemäß Anspruch 1, die ausgewählt ist aus:

{2-Methyl-4-[(3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-2-furyl)methyl]thio]phenoxy]essigsäure,
 {2-Methyl-4-[(3-methyl-4-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio]phenoxy]essigsäure,
 [4-({5-(4-Chlorphenyl)-2-methyl-3-furyl}methyl]thio)-2-methylphenoxy]essigsäure,
 {2-Methyl-4-[(2-(trifluormethyl)-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-(2-{4-methyl-2-[4-(trifluormethyl)phenyl]-1,3-thiazol-5-yl}ethyl)phenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenoxy]essigsäure,
 (4-{2-[5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl}ethyl}-2-methylphenoxy]essigsäure,
 3-[4-({3-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy)phenyl]propansäure,
 [2-Methyl-4-[(3-phenoxy)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methyl]thio]phenoxy]essigsäure,
 3-[2-Methyl-4-({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy)phenyl]propansäure,
 {4-[(2-[(Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio}-2-methylphenoxy]essigsäure,
 {4-[(2-[(Isopropylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio}-2-methylphenoxy]essigsäure,
 {2-Methyl-4-[(2-[[methyl(phenyl)amino]methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-(2-{2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl}ethyl)phenoxy]essigsäure,
 3-[2-Methyl-4-(2-{3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}ethyl)phenyl]propansäure,
 [2-Methyl-4-({2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl}methoxy)phenoxy]essigsäure,
 {4-[(2-Isopentyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio}-2-methylphenoxy]essigsäure,
 {2-Methyl-4-[(2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-3-yl)methyl]thio]phenoxy]essigsäure,
 [4-[(2-Methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]-2-(trifluormethyl)phenoxy]essigsäure.

19. Verbindung gemäß Anspruch 1, die ausgewählt ist aus:

{4-[(3-Ethyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio}-2-methylphenoxy]essigsäure,
 [4-({5-(4-Chlorphenyl)-2-(trifluormethyl)-3-furyl}methyl]thio)-2-methylphenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-({3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl}methoxy)phenoxy]essigsäure,
 {2-Methyl-4-[(3-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]thien-2-yl)methyl]thio]phenoxy]essigsäure,
 {2-Methyl-4-[(2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy]essigsäure,
 {2-Ethyl-4-[(2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy]essigsäure,
 {2-Isopropyl-4-[(2-methyl-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio]phenoxy]essigsäure,
 [2-Methyl-4-({3-methyl-5-[4-(trifluormethoxy)phenyl]thien-2-yl}methoxy)phenoxy]essigsäure,
 {4-[(2-[(Benzylthio)methyl]-5-[4-(trifluormethyl)phenyl]-3-furyl)methyl]thio}-2-methylphenoxy]essigsäure.

20. Pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1–19 umfaßt.

21. Pharmazeutische Zusammensetzung gemäß Anspruch 3, die ferner einen pharmazeutisch akzeptablen Verdünnungsstoff oder Träger umfaßt.

22. Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1–21 zur Verwendung in der Therapie.

23. Verwendung einer Verbindung gemäß einem beliebigen der Ansprüche 1–19 zur Herstellung eines Medikaments zur Prävention oder Behandlung einer hPPAR-vermittelten Krankheit oder eines hPPAR-vermittelten Zustands.

24. Verwendung gemäß Anspruch 23, worin die hPPAR-vermittelte Krankheit oder der hPPAR-vermittelte Zustand Dyslipidämie, Syndrom X, Herzversagen, Hypercholesterinämie, kardiovaskuläre Krankheit, Typ II Diabetes mellitus, Typ 1 Diabetes, Insulinresistenz, Hyperlipidämie, Fettsucht, Anorexia bulimia, Entzündung und Anorexia nervosa ist.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen