



(19)  
Bundesrepublik Deutschland  
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 698 15 852 T2 2004.05.19

(12)

## Übersetzung der europäischen Patentschrift

(97) EP 1 000 008 B1

(21) Deutsches Aktenzeichen: 698 15 852.0

(86) PCT-Aktenzeichen: PCT/EP98/04039

(96) Europäisches Aktenzeichen: 98 935 008.7

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: WO 99/000353

(86) PCT-Anmeldetag: 26.06.1998

(87) Veröffentlichungstag

der PCT-Anmeldung: 07.01.1999

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: 17.05.2000

(97) Veröffentlichungstag

der Patenterteilung beim EPA: 25.06.2003

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: 19.05.2004

(30) Unionspriorität:

9713739 27.06.1997 GB

(73) Patentinhaber:

Karo Bio AB, Huddinge, SE

(74) Vertreter:

Vossius & Partner, 81675 München

(51) Int Cl.<sup>7</sup>: C07C 59/68

A61K 31/19, C07C 65/24, C07C 43/295,  
C07C 255/37, A61K 31/085, A61K 31/275,  
A61K 31/66

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

LI, Yi-Lin, S-141 31 Huddinge, SE; LIU, Ye, S-146 36  
Tullinge, SE; HEDFORS, Asa, S-141 62 Huddinge,  
SE; MALM, Johan, S-142 40 Skogas, SE; MELLIN,  
Charlotta, S-146 48 Tullinge, SE; ZHANG,  
Minsheng, Warren, US

(54) Bezeichnung: NEUE SCHILDDRÜSENREZEPTORLIGANDEN UND VERFAHREN

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 eingereicht, wenn die Einspruchsgebühr entrichtet worden ist (Art. 99 (1) Europäisches Patentübereinkommen).

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

## Beschreibung

[0001] Diese Erfindung betrifft neue Verbindungen, welche Schilddrüsenrezeptorliganden sind, und welche bevorzugt selektiv zum Schilddrüsenhormonrezeptor  $\beta$  sind, und Verfahren zur Herstellung solcher Verbindungen und die Verwendung von solchen Verbindungen bei der Herstellung von Medikamenten.

[0002] Obwohl die umfassende Rolle von Schilddrüsenhormonen bei der Regulation des Stoffwechsels in Menschen anerkannt ist, ging die Entdeckung und Entwicklung von neuen spezifischen Arzneistoffen zur Verbesserung der Behandlung von Schilddrüsenüberfunktion und Schilddrüsenunerfunktion langsam voran. Dies schränkte auch die Entwicklung von Schilddrüsenhormonagonisten und -antagonisten zur Behandlung von anderen wichtigen klinischen Indikationen, wie Hypercholesterinämie, Fetsucht und Herzrhythmusstörungen, ein.

[0003] Schilddrüsenhormone beeinflussen den Stoffwechsel von so gut wie jeder Zelle des Körpers. Bei normalen Spiegeln halten diese Hormone das Körpergewicht, den Stoffwechselumsatz, die Körpertemperatur und den Gemütszustand aufrecht, und beeinflussen die Spiegel von Serumlipoprotein geringer Dichte (LDL, low density lipoprotein). So kommt es bei Schilddrüsenunerfunktion zu Gewichtszunahme, hohen Spiegeln von LDL-Cholesterin und Depression. Im Überschuss bei Schilddrüsenüberfunktion führen diese Hormone zu Gewichtsverlust, gesteigertem Stoffwechsel, Erniedrigung von Serum-LDL-Spiegeln, Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, Muskelschwäche, Knochenabbau bei postmenopausalen Frauen und Angst.

[0004] Schilddrüsenhormone werden momentan in erster Linie als Ersatztherapie für Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion verwendet. Eine Therapie mit L-Thyroxin führt Stoffwechelfunktionen auf das Normale zurück und kann einfach über Routinemessungen der Serumspiegel des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons (TSH, thyroid-stimulating hormone), von Thyroxin (3,5,3',5'-Tetraiod-L-thyronin oder T4) und Triiodthyronin (3,5,3'-Triiod-L-thyronin oder T3) verfolgt werden. Jedoch ist die Schnelligkeit, mit der die Ersatztherapie geben werden kann, und unter gewissen Umständen, insbesondere bei älteren Personen, sogar die Ersatztherapie wegen der bestimmten schädlichen Wirkungen von Schilddrüsenhormonen eingeschränkt.

[0005] Zudem können einige Wirkungen von Schilddrüsenhormonen bei Nicht-Schilddrüsenstörungen therapeutisch nützlich sein, wenn nachteilige Wirkungen minimiert oder eliminiert werden können. Diese möglicherweise nützlichen Einflüsse schließen Gewichtsverringerung, Erniedrigung von Serum-LDL-Spiegeln, Besserung von Depression und Stimulierung von Knochenbildung ein. Frühere Versuche, Schilddrüsenhormone pharmakologisch zur Behandlung dieser Störungen zu verwenden, waren durch Symptome von Schilddrüsenüberfunktion und insbesondere wegen kardiovaskulärer Toxizität eingeschränkt.

[0006] Eine Entwicklung von speziellen und selektiven Schilddrüsenhormonrezeptoragonisten könnte zu spezifischen Therapien für diese allgemeinen Störungen führen, wobei man die kardiovaskuläre und andere Toxizitäten von nativen Schilddrüsenhormonen vermeidet. Ein gewebeselektiver Schilddrüsenhormonagonist kann über selektive Gewebeaufnahme oder – ausstoßung, topische oder lokale Abgabe, Zielrichten auf Zellen über andere Liganden, welche an den Agonisten gebunden sind und Zielrichten auf Rezeptorsubtypen erhalten werden. Schilddrüsenhormonrezeptoragonisten, welche selektiv mit der  $\beta$ -Form des Schilddrüsenhormonrezeptors wechselwirken, bieten ein besonders attraktives Verfahren zur Vermeidung von Kardiotoxizität.

[0007] Schilddrüsenhormonrezeptoren (TRs, thyroid hormone receptors) sind, wie andere Kernrezeptoren, einzelne Polypeptidketten. Die verschiedenen Rezeptorformen scheinen Produkte von zwei unterschiedlichen Genen  $\alpha$  und  $\beta$  zu sein. Weitere Isoformunterschiede kommen aufgrund der Tatsache zustande, dass unterschiedliche RNA-Verarbeitung zu mindestens zwei Isoformen von jedem Gen führt. Die TR $\alpha$ 1-, TR $\beta$ 1- und TR $\beta$ 2-Isoformen binden das Schilddrüsenhormon und wirken als Ligand regulierte Transkriptionsfaktoren. Bei Erwachsenen ist die TR $\beta$ 1-Isoform die am stärksten vorherrschende Form in den meisten Geweben, insbesondere in der Leber und im Muskel. Die TR $\alpha$ 2-Isoform ist in der Hypophyse vorherrschend und in anderen Teilen des zentralen Nervensystems, bindet keine Schilddrüsenhormone und wirkt in vielen Zusammenhängen als ein Transkriptionsrepressor. Die TR $\alpha$ 1-Isoform ist auch weit verbreitet, obwohl ihre Spiegel im Allgemeinen niedriger sind, als jene der TR $\beta$ 1-Isoform. Diese Isoform kann besonders für die Entwicklung wichtig sein. Während viele Mutationen im TR $\beta$ -Gen gefunden wurden und zum Syndrom von generalisierter Resistenz gegenüber dem Schilddrüsenhormon führen, wurden keine Mutationen gefunden, die zu beeinträchtigter TR $\alpha$ -Funktion führen.

[0008] Eine zunehmende Menge an Daten legt nahe, dass viele oder die meisten Wirkungen von Schilddrüsenhormonen auf das Herz, und insbesondere auf die Herzfrequenz und den Herzrhythmus, über die  $\alpha$ -Form der TR $\alpha$ 1-Isoform vermittelt werden, wogegen die meisten Wirkungen des Hormons, wie auf die Leber, den Muskel und andere Gewebe, über die  $\beta$ -Formen des Rezeptors vermittelt werden. So könnte ein TR $\beta$ -selektiver Agonist keine Rhythmus- und Frequenzeinflüsse der Hormone hervorrufen, würde aber viele andere Wirkungen der Hormone hervorrufen. Aus den folgenden Gründen nimmt man an, dass die  $\alpha$ -Form des Rezeptors die treibende Hauptquelle der Herzfrequenz ist:

1) Tachykardie ist beim Syndrom der generalisierten Resistenz gegenüber dem Schilddrüsenhormon stark verbreitet, wobei defekte TR $\beta$ -Formen und hohe im Kreislauf befindliche Spiegel von T4 und T3 dabei vor-

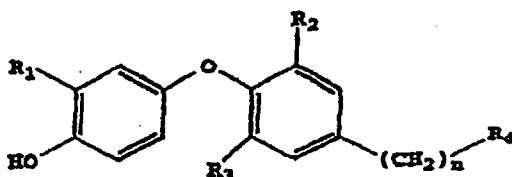
handen sind;

- 2) es war eine Tachykardie beim einzigen beschriebenen Patienten mit einer Doppeldeletion des TR $\beta$ -Gens vorhanden (Takeda et al., J. Clin. Endocrinol. & Metab. 1992, Vol. 74, S. 49);
- 3) ein Doppel-Knockout-TR $\alpha$ -Gen (aber nicht  $\beta$ -Gen) in der Maus führt zu einem niedrigeren Pulsschlag als bei Kontrollmäusen; und
- 4) Westernblot-Analyse der menschlichen myokardialen TRs zeigt die Gegenwart der TR $\alpha$ 1-, TR $\alpha$ 2- und TR $\beta$ 2-Proteine, aber nicht TR $\beta$ 1.

[0009] Wenn diese Indizien richtig sind, dann kann ein TR $\beta$ -selektiver Agonist verwendet werden, eine Anzahl von Schilddrüsenhormonwirkungen nachzuahmen, während er eine geringere Wirkung auf das Herz hat. So eine Verbindung kann verwendet werden für: (1) Ersatztherapie bei älteren Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion, welche das Risiko von kardiovaskulären Komplikationen tragen; (2) Ersatztherapie bei älteren Patienten mit subklinischer Schilddrüsenunterfunktion, welche das Risiko von kardiovaskulären Komplikationen tragen; (3) Fettsucht; (4) Hypercholesterinämie aufgrund von Erhöhungen von Plasma-LDL-Spiegeln; (5) Depression; und (6) Osteoporose in Kombination mit einem Knochenresorptionsinhibitor. Es wird auf eine Druckschrift von Yokoyoma et al. (J. Med. Chem., Vol. 38, Nr. 4) Bezug genommen, in welcher Verbindungen beschrieben werden, die eine niedrigere  $\beta$ -Selektivität aufweisen, als jene dieser Endung.

[0010] Gemäß der vorliegenden Erfindung werden Verbindungen bereitgestellt, welche Schilddrüsenrezeptorliganden sind und die allgemeine Formel I aufweisen:

I



wobei:

R<sub>1</sub> ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ist;  
R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder ein Cycloalkylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen sind, wobei mindestens ein Rest aus R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> kein Wasserstoffatom ist;

n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist;

R<sub>4</sub> ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, eine Gruppe COOH oder ein Ester davon, mit der Maßgabe, dass n 0 oder 1 ist, oder ein Alkenylcarbonsäurerest oder ein Ester davon, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe oder ein Rest -P(=O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, wobei R<sub>5</sub> H oder ein C<sub>1</sub>- bis C<sub>12</sub>-Alkylrest ist, ist, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon, und alle Stereoisomere davon.

[0011] Bestimmte dieser Verbindungen können zur Verhinderung, Inhibierung oder Behandlung einer Krankheit, welche mit einer Stoffwechselstörung verbunden ist oder welche von der Expression eines T3 regulierten Gens abhängig ist, verwendet werden. Die Verbindung nach Formel I ist bevorzugt ein Agonist, der bevorzugt für den Schilddrüsenhormonrezeptor-beta selektiv ist. Beispiele von solchen Krankheiten, welche mit einer Stoffwechselstörung verbunden sind oder welche von der Expression eines T3 regulierten Gens abhängig sind, werden nachstehend dargestellt und schließen Fettsucht, Hypercholesterinämie, Atherosklerose, Herzrhythmusstörungen, Depression, Osteoporose, Schilddrüsenunterfunktion, Struma, Schilddrüsenkrebs, genauso wie Glaukoma und dekompensierte Herzinsuffizienz ein.

[0012] Die folgenden Definitionen treffen so auf die Ausdrücke zu, wie sie in dieser Beschreibung verwendet werden, wenn sie nicht anderweitig in speziellen Fällen eingeschränkt sind.

[0013] Mit dem Ausdruck „Schilddrüsenrezeptorligand“, so wie er hier verwendet wird, ist beabsichtigt jede Einheit abzudecken, welche an einen Schilddrüsenrezeptor bindet. Der Ligand kann als ein Agonist, ein Antagonist, ein partieller Agonist oder ein partieller Antagonist wirken.

[0014] Der Ausdruck „aliphatische(r) Kohlenwasserstoffrest(e)“, so wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf acyclische gerad- oder verzweigtkettige Reste, welche Alkyl-, Alkenyl- oder Alkynylreste einschließen.

[0015] Der Ausdruck „aromatische(r) Kohlenwasserstoffrest(e)“, so wie er hier verwendet wird, bezieht sich auf Reste, einschließlich Arylreste, wie hier definiert.

[0016] Wenn nicht anders angegeben schließt der Ausdruck „Niederalkyl“, „Alkyl“ oder „Alk“, so wie er hier alleine oder als Teil eines anderen Rests angewendet wird, sowohl gerad- als auch verzweigtkettige Kohlenwasserstoffe ein, welche 1 bis 12 Kohlenstoffatome (im Falle von Alkyl oder Alk) in der normalen Kette, bevorzugt 1 bis 4 Kohlenstoffatome, enthalten, wie Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, t-Butyl oder Isobutyl, Pentyl, Hexyl, Isohexyl, Heptyl, 4,4-Dimethylpentyl, Octyl, 2,2,4-Trimethylpentyl, Nonyl, Decyl, Undecyl, Dodecyl.

[0017] Der Ausdruck „Aryl“, so wie er hier alleine oder als Teil eines anderen Rests angewendet wird, bezieht sich auf monocyclische und bicyclische aromatische Reste, welche 6 bis 10 Kohlenstoffatome im Ringanteil

(wie Phenyl oder Naphthyl, einschließlich 1-Naphthyl und 2-Naphthyl) enthalten und welche gegebenenfalls über verfügbare Kohlenstoffatome mit 1, 2 oder 3 Resten, ausgewählt aus Wasserstoffatom, Halogenatom, Alkylrest, Halogenalkylrest, Alkoxyrest, Halogenalkoxyrest, Alkenylrest, Trifluormethylgruppe, Trifluormethoxygruppe, Alkynylrest, Hydroxygruppe, Nitrogruppe oder Cyanogruppe, substituiert sein können.

[0018] Wenn nicht anders angegeben bezieht sich der Ausdruck „Niederalkenyl“ oder „Alkenyl“, so wie er hier selbst oder als Teil eines anderen Rests verwendet wird, auf gerad- oder verzweigtkettige Reste mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 5 Kohlenstoffatomen, in der normalen Kette, welche eine bis sechs Doppelbindungen in der normalen Kette einschließen, wie Vinyl, 2-Propenyl, 3-Butenyl, 2-Butenyl, 4-Pentenyl, 3-Pentenyl, 2-Hexenyl, 3-Hexenyl, 2-Heptenyl, 3-Heptenyl, 4-Heptenyl, 3-Octenyl, 3-Nonenyl, 4-Decenyl, 3-Undecenyl, 4-Dodecenyl und Ähnliche.

[0019] Wenn nicht anders angegeben bezieht sich der Ausdruck „Niederalkynyl“ oder „Alkynyl“, so wie er hier selbst oder als Teil eines anderen Rests verwendet wird, auf gerad- oder verzweigtkettige Reste mit 2 bis 12 Kohlenstoffatomen, bevorzugt 2 bis 8 Kohlenstoffatomen, in der normalen Kette, welche eine Dreifachbindung in der normalen Kette einschließen, wie 2-Propynyl, 3-Butynyl, 2-Butynyl, 4-Pentyne, 3-Pentyne, 2-Hexynyl, 3-Hexynyl, 2-Heptynyl, 3-Heptynyl, 4-Heptynyl, 3-Octynyl, 3-Nonynyl, 4-Decynyl, 3-Undecynyl, 4-Dodecynyl und Ähnliche.

[0020] Wenn nicht anders angegeben schließt der Ausdruck „Cycloalkyl“, so wie er hier alleine oder als Teil eines anderen Rests angewendet wird, gesättigte cyclische Kohlenwasserstoffreste oder partiell ungesättigte (enthaltend 1 oder 2 Doppelbindungen) cyclische Kohlenwasserstoffreste ein, welche einen Ring und insgesamt 3 bis 7 Kohlenstoffatome, bevorzugt 3 bis 5 Kohlenstoffatome, die den Ring bilden, welcher Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl, Cyclopentenyl und Cyclohexenyl einschließt, enthalten.

[0021] Der Ausdruck „Halogenatom“ oder „Halogen“, so wie er hier alleine oder als Teil eines anderen Rests verwendet wird, bezieht sich auf Chlor, Brom, Fluor und Iod, genauso wie auf  $\text{CF}_3$ , wobei Chlor und Brom bevorzugt sind.

[0022] Der Ausdruck „Phosphonsäure“ bezieht sich auf einen Phosphor enthaltenden Rest der Struktur



wobei  $\text{R}_5$  H oder ein  $\text{C}_{1-}$  bis  $\text{C}_{12}$ -Alkylrest ist.

[0023] Die Verbindungen nach Formel I können als Salze, insbesondere pharmazeutisch verträgliche Salze vorliegen. Wenn die Verbindungen nach Formel I zum Beispiel mindestens ein basisches Zentrum aufweisen, können sie Säureadditionssalze bilden. Diese werden zum Beispiel mit starken anorganischen Säuren, wie Mineralsäuren, zum Beispiel Schwefelsäure, Phosphorsäure oder Halogenwasserstoffsäure, mit starken organischen Carbonsäuren, wie Alkancarbonsäuren mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen, welche nicht substituiert oder substituiert sind mit zum Beispiel einem Halogenatom, zum Beispiel Essigsäure, wie gesättigten oder nicht gesättigten Dicarbonsäuren, zum Beispiel Oxal-, Malon-, Bernstein-, Malein-, Fumar-, Phthal- oder Terephthalsäure, wie Hydroxycarbonsäuren, zum Beispiel Ascorbin-, Glycol-, Milch-, Äpfel-, Wein- oder Zitronensäure, wie Aminosäuren (zum Beispiel Asparagin- oder Glutaminsäure oder Lysin oder Arginin), oder Benzoësäure, oder mit organischen Sulfonsäuren, wie ( $\text{C}_{1-}$  bis  $\text{C}_4$ )-Alkyl- oder Arylsulfonsäuren, welche nicht substituiert oder substituiert sind mit zum Beispiel einem Halogenatom, zum Beispiel Methyl- oder p-Toluolsulfonsäure, gebildet. Auch können entsprechende Säureadditionssalze, wenn gewünscht, mit einem zusätzlich vorliegenden basischen Zentrum gebildet werden. Die Verbindungen nach Formel I mit mindestens einer Säuregruppe (zum Beispiel COOH) können auch mit Basen Salze bilden. Geeignete Salze mit Basen sind zum Beispiel Metallsalze, wie Alkalimetall- oder Erdalkalimetallsalze, zum Beispiel Natrium-, Kalium- oder Magnesiumsalze, oder Salze mit Ammoniak oder einem organischen Amin, wie Morpholin, Thiomorpholin, Piperidin, Pyrrolidin, einem Mono-, Di- oder Tri-Niederalkylamin, zum Beispiel Ethyl-, tert-Butyl-, Diethyl-, Diisopropyl-, Triethyl-, Tributyl- oder Dimethylpropylamin, oder einem Mono-, Di- oder Trihydroxy-Niederalkylamin, zum Beispiel Mono-, Di- oder Triethanolamin. Zudem können entsprechende innere Salze gebildet werden. Auch sind Salze eingeschlossen, die für pharmazeutische Verwendungen ungeeignet sind, welche aber zum Beispiel für die Isolierung oder Reinigung von freien Verbindungen I oder deren pharmazeutisch verträglichen Salze angewendet werden können.

[0024] Bevorzugte Salze der Verbindungen nach Formel I, welche einen basischen Rest einschließen, schließen Monohydrochlorid, Hydrogensulfat, Methansulfonat, Phosphat oder Nitrat ein.

[0025] Bevorzugte Salze der Verbindungen nach Formel I, welche einen sauren Rest einschließen, schließen Natrium-, Kalium- und Magnesiumsalze und pharmazeutisch verträgliche organische Amine ein.

[0026] Bevorzugt sind Verbindungen der Endung nach Formel I, wobei  $\text{R}_1$  Isopropyl ist;

$\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  unabhängig ein Brom- oder Chloratom sind; oder

$\text{R}_2$  und  $\text{R}_3$  jeweils eine Methylgruppe sind oder ein Rest eine Methylgruppe ist und der andere Rest eine Ethylgruppe ist;

oder einer der Reste R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> ein Brom- oder Chloratom ist und der andere Rest ein Alkylrest, wie eine Methylgruppe, oder ein Wasserstoffatom ist;

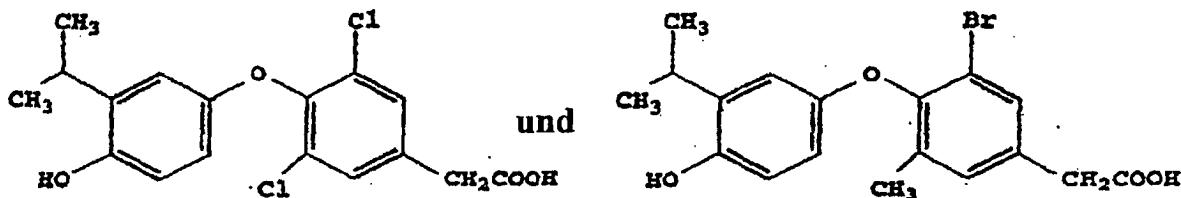
n = 1 oder 2 ist; und

R<sub>4</sub> ein Carbonsäurerest (COOH) oder Ester davon, ein Alkenylcarbonsäurerest oder Ester davon, OH, CN, ein Halogenatom, wie Iod, ein Rest -P(=O)(OR<sub>5</sub>), wobei R<sub>5</sub> H oder ein C<sub>1</sub>- bis C<sub>12</sub>-Alkylrest ist, wie



ist.

[0027] Bevorzugte Verbindungen der Erfindung weisen die Strukturen



auf.

[0028] Die Verbindungen nach Formel I können über die beispielhaften Verfahren, welche in den folgenden Reaktionsschemata beschrieben werden, hergestellt werden. Beispielhafte Reagenzien und Verfahren für diese Umsetzungen werden hier und in den Arbeitsbeispielen aufgeführt.

[0029] Verbindungen nach Formel I der Erfindung können unter Verwendung der Sequenz von Schritten, welche in den nachstehend dargestellten Schemata 1 bis 5 beschrieben werden, hergestellt werden.

[0030] In Schema 1 werden ein von Anisol abgeleitetes Iodoniumsalz 2 und Kupferbronze in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bei Raumtemperatur gemischt. Ein Gemisch des geeigneten Phenolesters 1 und einer Base, wie Triethylamin, in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, wurde zu dem Gemisch gegeben, wobei im Allgemeinen 2 Moläquivalente jeweils von dem Phenol und der Base und 3 Moläquivalente vom Iodoniumsalz 2 verwendet wurden. Nach Rühren über Nacht bei Raumtemperatur wird das umgesetzte Gemisch über Chromatographie an Kieselgur gereinigt, was zu den Biaryletherprodukten 3 führt. Andere Verfahren für die Synthese von Diarylethern sind in der Literatur vorhanden, zum Beispiel betreffen zwei Druckschriften direkt die Synthese von Schilddrüsenhormonanaloga: D. A. Evans et al., Tet. Letters, Band 39, 2937 bis 2940 (1998) und G. M. Salamonczyk et al., Tet. Letters, Band 38, 6965 bis 6968 (1997). Der Carbonsäureester wird mit einem Gemisch von wässrigem Natriumhydroxid und Methanol entfernt. Einer Ansäuerung des Gemisches der vollständig abgelaufenen Umsetzung folgt eine Standardaufarbeitung und eine Kristallisation oder Chromatographie. Die Methyletherfunktion wird über Behandlung des freien Säure-Produkts des vorstehenden Verfahrens mit 4 bis 6 Moläquivalenten einer starken Säure, wie Bortribromid, bei 0°C in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, entfernt. Das umgesetzte Gemisch führt nach einer Standardaufarbeitung und Reinigung zum Endprodukt 4 (Beispiele 1, 3, 4, 5 und 11). Andere Kombinationen von Schutzgruppen können für die in 1 vorliegende Carbonsäure und die phenolische Hydroxylgruppe im Iodoniumsalz 2 angewendet werden, und deren Verwendung ist dem Fachmann bekannt (Druckschriften, die eine Schutzgruppenstrategie beschreiben, schließen zum Beispiel „Protecting Groups in Organic Chemistry“ („Schutzgruppen in der organischen Chemie“), J. F. W. McOmie, Plenum Press, London, New York, 1973 und „Protective Groups in Organic Synthesis“ („Schutzgruppen in der organischen Synthese“), T. W. Greene, Wiley, New York, 1984 ein).

[0031] Beispiele von Verbindungen nach Formel I, wobei R<sub>4</sub> gleich OH ist, können durch weitere Chemie, aufgezeigt in Schema 1, hergestellt werden. Das Esterzwischenprodukt 3 kann durch Behandlung mit einem geeigneten Reduktionsmittel, wie Diisobutylaluminiumhydrid, in einem inerten Lösungsmittel, wie THF, bei 0°C reduziert werden. Wenn R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> ein Alkylrest sind, dann kann Lithiumaluminiumhydrid angewendet werden, ohne das Risiko Halogensubstituenten in jenen Stellungen reduzierend zu entfernen. Eine Standardaufarbeitung und Reinigung führt zum gewünschten Alkoholprodukt 5. Andere Reduktionsmittel können angewendet werden und sind dem Fachmann bekannt. Eine Entfernung der phenolischen Schutzgruppe wie vorstehend beschrieben führt zum Endproduktalkohol 6, welche Verbindungen nach Formel I sind, wobei R<sub>4</sub> gleich OH ist (Beispiel 6).

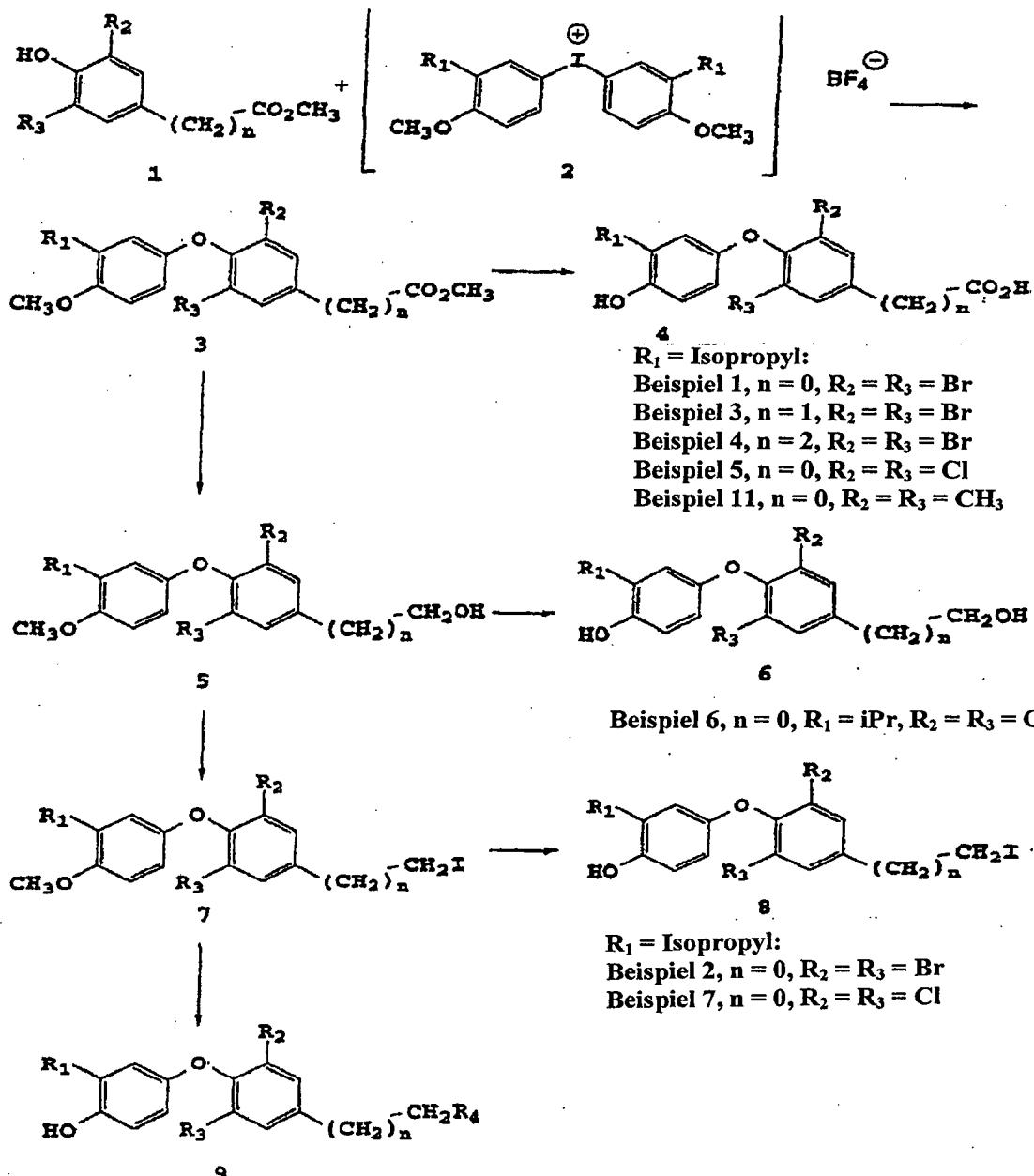
[0032] Zwischenprodukt 5 in Schema 1 kann zu Verbindungen nach Formel I, wobei R<sub>4</sub> gleich F, Cl, Br ist, über jedwede Anzahl von Sequenzen, die dem Fachmann bekannt sind, umgewandelt werden. Zahlreiche andere Methodiken für eine Umwandlung von einfachen Hydroxylgruppen zu den entsprechenden Alkylhaloge-

nidresten sind dem Fachmann bekannt.

[0033] Verschiedene umfassende Carbonsäureverbindungen nach Formel I ( $R_4$  ist gleich COOH) können vom Zwischenprodukt 7 in Schema 1 erhalten werden. Zum Beispiel kann das Anion von Ethylmalonat mit Alkyliodid 7 über Nacht unter Rückfluss in einem polaren Lösungsmittel, wie t-Butanol oder Dimethylformamid, gerührt werden, wobei ein Molverhältnis des Anions, verglichen mit dem Iodid, innerhalb des Bereichs von 2 bis 3 zu 1 angewendet wird. Nach Hydrolyse des alkylierten Diesterprodukts dieser Umsetzung wird die entsprechende Monosäure durch Erwärmen der Disäure auf Temperaturen von ungefähr 180°C erhalten. Eine Entfernung der Methyletherschutzgruppe wie vorstehend beschrieben führt zum gewünschten Produkt 9, wobei  $R_4$  gleich COOH ist (Beispiel 8).

[0034] Verbindungen nach Formel I, wobei  $R_4$  gleich CN ist, können durch Umsetzen des Zwischenprodukts 7 in Schema 1 mit Natriumcyanid in einem polaren Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch, wie Wasser : Ethanol (1 : 3), erhalten werden. Die Umsetzung kann unter Rückfluss gerührt werden und die angewendete Menge an Natriumcyanid kann mindestens ein fünffacher molarer Überschuss relativ zum Iodid 7 sein, um eine vollständige Umsetzung zu fördern. Eine Aufarbeitung und Reinigung des so erhaltenen Produkts über Standardmittel liefert das gewünschte Nitrilprodukt. Eine Entfernung der Methylethergruppe über vorstehend beschriebene Verfahren führt zum Endprodukt 10, wobei  $R_4$  gleich CN ist (Beispiel 9). Die Nitrilendprodukte können auch in die entsprechenden Carbonsäuren über hydrolytische Standardverfahren, wie Erwärmen auf ungefähr 100°C in einem Gemisch, das gleiche Volumina an Essigsäure, Schwefelsäure und Wasser umfasst, umgewandelt werden. Eine Standardaufarbeitung und Reinigung liefert die entsprechenden Carbonsäureprodukte (Beispiel 10).

Schema 1

 **$R_1 = \text{Isopropyl}$ :**

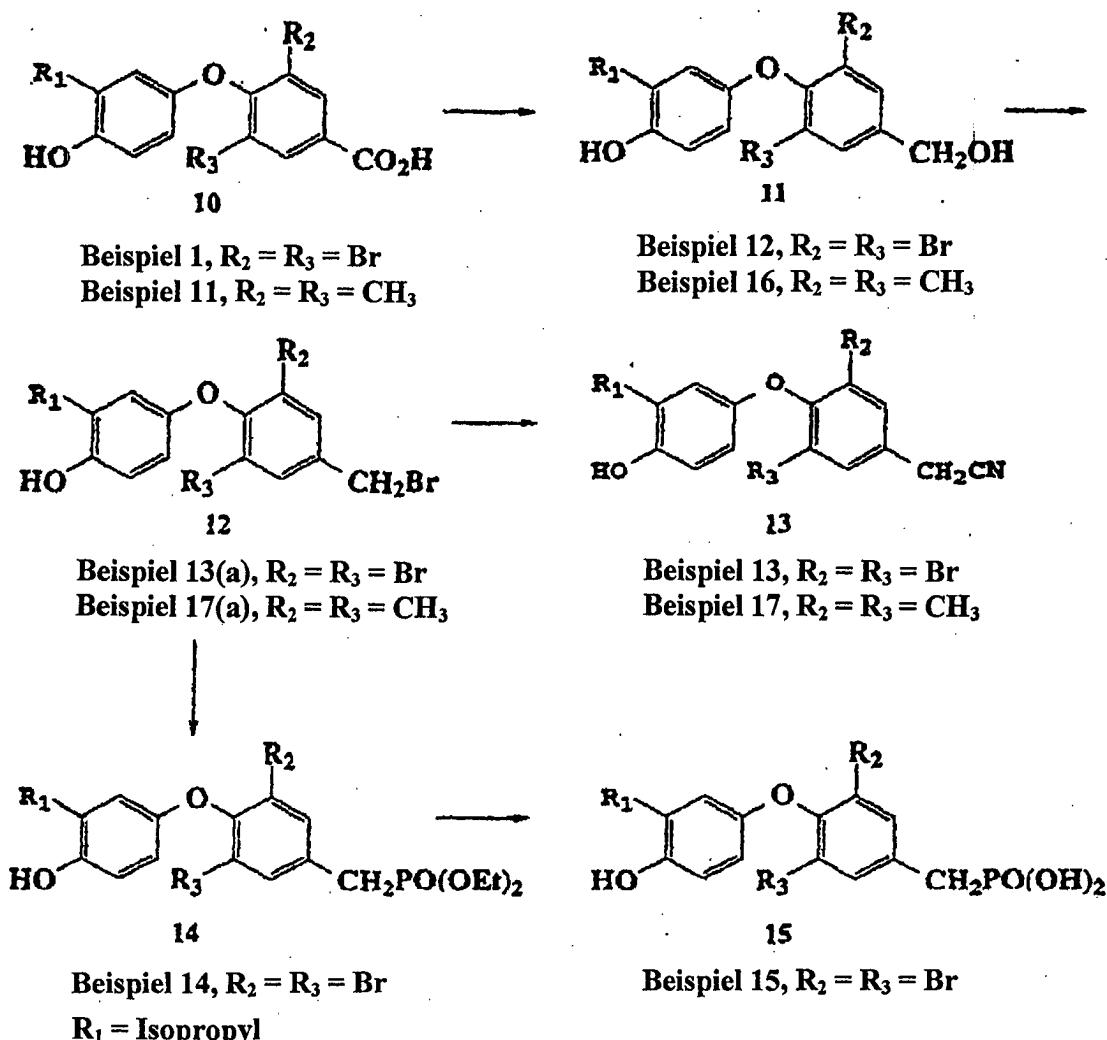
Beispiel 8,  $n = 1$ ,  $R_2 = R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_6 = \text{CO}_2\text{H}$   
 Beispiel 9,  $n = 0$ ,  $R_2 = R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_6 = \text{CN}$

**Beispiel 9 → Beispiel 10,  $n = 0$ ,  $R_1 = i\text{Pr}$ ,  $R_2 = R_3 = \text{Cl}$ ,  $R_6 = \text{CO}_2\text{H}$**

[0035] Die in Schema 2 beschriebenen Verfahren stellen weiter beispielhafte Verfahren für die Synthese von Verbindungen nach Formel I bereit. Zum Beispiel kann das Carbonsäurezwischenprodukt 10 mit ungeschütztem Phenol in Schema 2 über Standardmittel, die auf dem Fachgebiet bekannt sind, wie Umsetzen mit 3 Moläquivalenten Tetrabutylammoniumboronat und 4 Moläquivalenten Ethylbromid in einem Lösungsmittelgemisch, welches aus Dichlormethan : THF : Wasser (5 : 2 : 2) besteht, reduziert werden. Eine Aufarbeitung und Reinigung über Standardmittel liefert Produkt 11, welche Verbindungen der Formel I sind, wobei  $R_4$  gleich OH ist (Beispiele 12 und 16). Die Alkoholprodukte 11 können in einem inerten Lösungsmittel, wie Dichlormethan, bei Raumtemperatur mit 0,5 Moläquivalenten  $PBr_3$  umgesetzt werden. Das umgesetzte Gemisch führt nach Aufarbeitung und Reinigung zu den entsprechenden Bromiden 12 (Beispiele 13a und 17a). Diese Alkylbromide können in Verbindungen nach Formel I, wobei  $R_4$  gleich CN ist, durch Umsetzung mit Natriumcyanid in einem polaren Lösungsmittel oder einem Lösungsmittelgemisch, wie Wasser : DMF (1 : 9), und Erwärmen bei 50°C

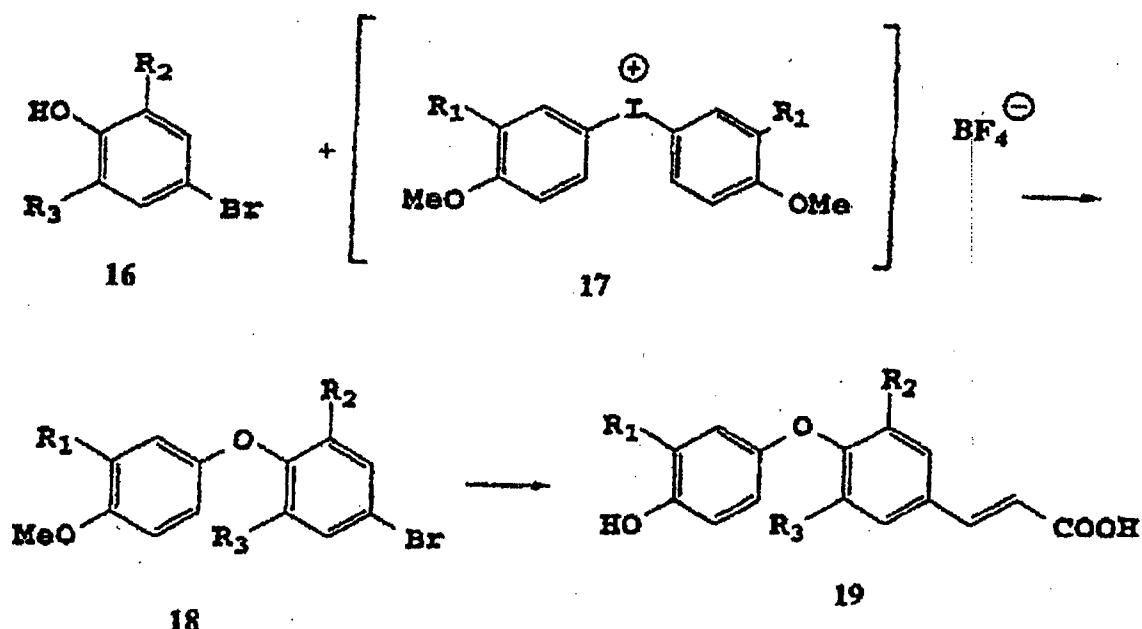
umgewandelt werden. Das umgesetzte Gemisch führt nach Aufarbeitung und Chromatographie zu den Benzylcyanidprodukten 13 (Beispiel 13 und 17). Außerdem können die Bromidzwischenprodukte 13 in Verbindungen nach Formel I, wobei R<sub>4</sub> gleich Phosphonsäurediester sind, über Umsetzung mit Trialkylphosphiten unter Arbusov-Standardreaktionsbedingungen umgewandelt werden. Zum Beispiel führt die Umsetzung von Beispiel 13a mit Triethylphosphit in großem Überschuss (10 bis 12 Moläquivalente gegenüber Bromid 12) in Toluol bei Rückfluss für mindestens 2 Tage zum entsprechenden Dialkylphosphonatester, Verbindung 14 (Beispiel 14) in Schema 2. Einfache Hydrolyse dieses Produkts in wässrigem Säurelösungsmittel, wie in heißer Chlorwasserstoffsäure, führt nach Aufarbeitung und Reinigung zur entsprechenden Phosphonsäure 15 (Beispiel 15).

Schema 2



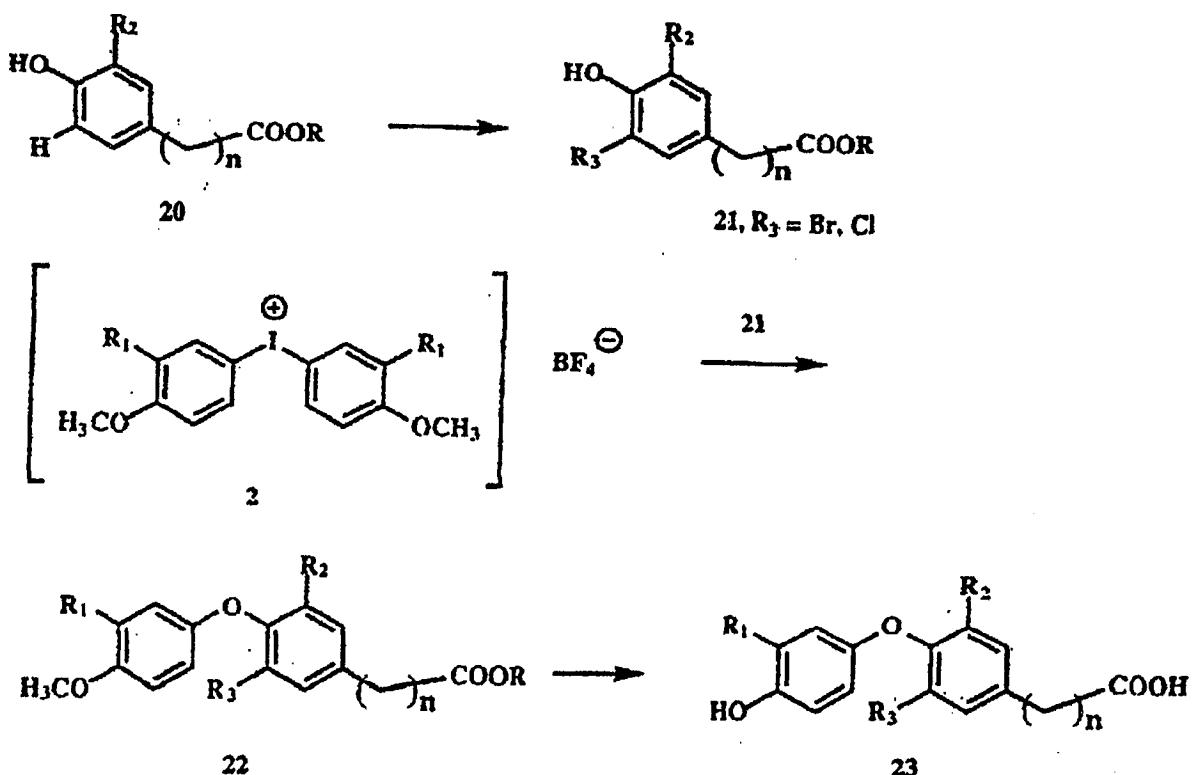
[0036] Schema 3 zeigt eine Synthese von Verbindungen nach Formel I, wobei R<sub>4</sub> gleich COOH und über eine dazwischenliegende Doppelbindung (Alkenylcarbonsäure) an den aromatischen Ring gebunden ist. Ein Bromophenol der allgemeinen Struktur 16 wird in der selben Weise wie vorstehend beschrieben an das Iodoniumsalz 17 gekoppelt, was zum Diaryletherprodukt 18 führt. Umsetzung von Diarylether 18 mit einem Acrylatester, wie Ethylacrylat, unter Verwendung von Palladiumacetat, Triphenylphosphin und Triethylamin in einem Lösungsmittel, wie Acetonitril, mit Erwärmung bei erhöhten Temperaturen führt zu einem Zimtsäureesterprodukt, welches nach Entfernen des Esters und des Methylesters wie vorstehend beschrieben zum Alkenylcarbonsäureprodukt 19 (Beispiel 18) führt.

Schema 3

Beispiel 18,  $R_2 = R_3 = \text{Br}$  $R_1 = \text{Isopropyl}$ 

[0037] Beispiele von Verbindungen nach Formel I, wobei  $R_2$  verschieden von  $R_3$  ist, können über Verfahren synthetisiert werden, welche in Schema 4 gezeigt sind. Standardhalogenierungsbedingungen sind dem Fachmann bekannt, um das trisubstituierte Phenolesterzwischenprodukt 20 in das Produkt 21, wobei  $R_3$  ein Halogenatom und verschieden von  $R_2$  ist, umzuwandeln. Zum Beispiel kann Bromierung durch Substitution von Brom in Eisessig im Dunkeln erreicht werden. Das Phenolprodukt 21 wird dann an Iodoniumsalz 2 gekoppelt, was zum Diaryletherprodukt 22 führt. Der Esterrest R und die Methyletherschutzgruppen werden über bereits vorstehend beschriebene Verfahren entfernt, was zum Endprodukt 23, wobei  $R_3$  F, Cl, Br und verschieden von  $R_2$  ist, (Beispiele 19, 20 und 26) führt.

Schema 4

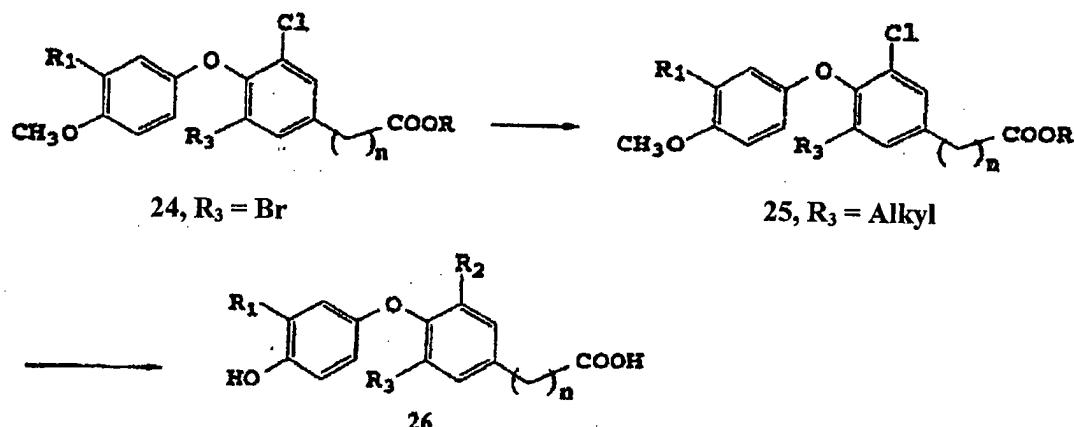


Beispiel 19,  $n = 1$ ,  $R_1 = \text{iPr}$ ,  $R_2 = \text{Cl}$ ,  $R_3 = \text{Br}$   
 Beispiel 26,  $n = 1$ ,  $R_1 = \text{iPr}$ ,  $R_2 = \text{Me}$ ,  $R_3 = \text{Br}$

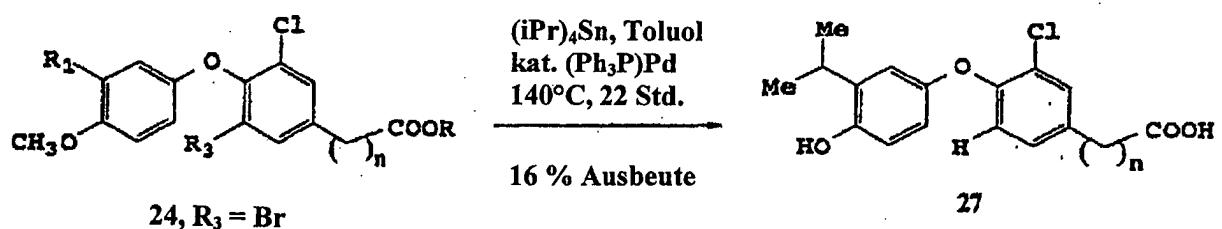
[0038] Verbindungen nach Formel I, wobei  $R_2$  gleich Cl und  $R_3$  ein Alkylrest ist, können über Verfahren hergestellt werden, welche in Schema 5 gezeigt sind. Das Zwischenprodukt 24, wobei  $R_2$  gleich Cl und  $R_3$  gleich Br ist, kann unter Stille-Standardbedingungen, wie unter Verwendung von Tetramethylzinn [ $(\text{Me})_4\text{Sn}$ ] oder Tetraethylzinn [ $(\text{Et})_4\text{Sn}$ ] in der Gegenwart von Tetrakis-(triphenylphosphin)-Palladium in einem Lösungsmittel, wie Toluol, alkyliert werden. Erwärmen dieses Gemisches im Dunkeln unter einer Inertatmosphäre führt nach normaler Aufarbeitung und Reinigung zum Produkt 25, wobei  $R_2$  gleich Cl und  $R_3$  ein Alkylrest ist. Eine Entfernung der Methylether- und Esterschutzgruppen unter Standardbedingungen, welche dem Fachmann bekannt sind, führt zum Endprodukt 26 (Beispiele 21 und 22).

[0039] Das Reduktionsprodukt 27 (Beispiel 23) wurde unter den in Schema 5 beschriebenen Reaktionsbedingungen erhalten.

Schema 5



Beispiel 21, n = 1, R<sub>1</sub> = iPr, R<sub>2</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = Me  
 Beispiel 22, n = 1, R<sub>1</sub> = iPr, R<sub>2</sub> = Cl, R<sub>3</sub> = Et



Beispiel 23, n = 1

[0040] In Bezug auf die vorstehenden Reaktionsschemata, obwohl die verschiedenen Einheiten R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> und n speziell definiert sind, sollte es als selbstverständlich angesehen werden, wenn nicht anders angegeben, dass R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> und R<sub>4</sub> jeder der Reste, welche dabei umfasst werden, sein kann und dass n 0, 1, 2, 3 oder 4 sein kann.

[0041] Die Verbindungen der Erfindung sind Agonisten, welche bevorzugt selektiv für den Schilddrüsenhormonrezeptor-beta sind, und als solche bei der Behandlung von Fettsucht, Hypercholesterinämie und Atherosklerose durch Erniedrigung von Serum-LDL-Spiegeln, alleine oder in Kombination mit einem Cholesterolsenkendem Arzneistoff, wie einem HMG CoA Reduktaseinhibitor, zur Besserung von Depression, alleine oder in Kombination mit einem Antidepressivum, und zur Stimulierung von Knochenbildung zur Behandlung von Osteoporose, in Kombination mit jedem bekannten Knochenresorptionsinhibitor, wie Alendronat-Natrium, nützlich sind. Außerdem können die Verbindungen der Erfindung als Ersatztherapie bei älteren Patienten mit Schilddrüsenunterfunktion oder subklinischer Schilddrüsenunterfunktion, welche das Risiko von kardiovaskulären Komplikationen tragen, und bei der Behandlung von nicht toxischem Struma; bei der Behandlung von papillärem oder folliculärem Schilddrüsenkarzinom (alleine oder mit T4); bei der Behandlung von Hauterkrankungen, wie Psoriasis, Glaukoma, kardiovaskulärer Erkrankung, wie bei der Verhinderung oder Behandlung von Atherosklerose und dekompensierter Herzinsuffizienz, nützlich sein.

[0042] Die Verbindungen der Erfindung können in einer wirksamen Menge oral oder parenteral, wie subkutan oder intravenös, genauso wie über nasale Anwendung, rektal oder sublingual an verschiedene Säugerspezies verabreicht werden, von welchen man weiß, dass sie Betroffene von solchen Gebrechen sein können, z. B. Menschen, Katzen, Hunde und Ähnliche, wobei der Dosierungsbereich bei ungefähr 0,1 bis ungefähr 100 mg/kg, bevorzugt ungefähr 0,2 bis ungefähr 50 mg/kg und mehr bevorzugt ungefähr 0,5 bis ungefähr 25 mg/kg (oder von ungefähr 1 bis ungefähr 2500 mg, bevorzugt von ungefähr 5 bis ungefähr 2000 mg) bei einem Verabreichungsschema mit einzelnen oder 2 bis 4 voneinander getrennten täglichen Dosen liegt.

[0043] Der Wirkstoff kann in einer Zusammensetzung, wie Tablette, Kapsel, Lösung oder Suspension, oder in Trägermaterialien von einem anderen Typ, wie transdermalen Vorrichtungen, iontophoretischen Vorrichtungen, rektalen Zäpfchen, Vorrichtungen für Inhalation und Ähnlichem angewendet werden. Die Zusammensetzung oder der Träger werden ungefähr 5 bis ungefähr 500 mg pro Dosierungseinheit einer Verbindung nach Formel I enthalten. Sie können in herkömmlicher Weise mit einem physiologisch verträglichen Vehikel oder Träger, Exzipienten, Bindemittel, Konservierungsmittel, Stabilisierungsmittel, Geschmacksmittel, usw. komponiert sein, so wie es nach guter pharmazeutischer Praxis erforderlich ist.

[0044] Die folgenden Arbeitsbeispiele stellen bevorzugte Ausführungsformen der vorliegenden Erfindung dar.

## Beispiel 1

## 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzoësäure

(a) Zu einer Suspension von Bis-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)-iodonium Tetrafluoroborat (hergestellt über das Verfahren von Yokayama et al., Journal of Medicinal Chemistry 1995, 38, 695 bis 707) (37 g) und Kupferbronze (6,1 g) in Dichlormethan (150 ml) wurde eine Lösung von Methyl-3,5-dibrom-4-hydroxybenzoat (15 g) und Triethylamin (5,4 g) in Dichlormethan (100 ml) tropfenweise bei Raumtemperatur gegeben. Das Gemisch wurde über Nacht gerührt und dann durch Kieselgur (Celite) filtriert. Nach Konzentrierung lies man den so erhaltenen Rückstand durch eine kurze Kieselsäuregelsäule laufen, wobei mit Ethylacetat/leichtem Petrolether (5/95) eluiert wurde. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt und zur Trockene konzentriert. Der Rückstand wurde in Methanol umkristallisiert, wobei 19,5 g (89%) Methyl-3,5-dibrom-4-(4'-methoxy-3'-isopropylphenoxy)-benzoat erhalten wurden.

(b) Der vorstehende Ester (6,5 g) wurde durch Behandlung mit wässriger 1 M NaOH (60 ml) und Methanol (150 ml) hydrolysiert, was zu 3,5-Dibrom-4-(4'-methoxy-3'-isopropylphenoxy)-benzoësäure (6,3 g, 99%) führte.

(c) Der vorstehende Ester (2 g) wurde mit Bortribromid (1 M, 26 ml) in Methylenchlorid bei 0°C demethyliert. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, bevor mit einem Wasser/Eis-Gemisch abgestoppt wurde. Die Schichten wurden getrennt und die Wasserschicht mit Methylenchlorid extrahiert. Die kombinierten organischen Extrakte wurden getrocknet, filtriert und konzentriert. Der so erhaltene Rückstand wurde umkristallisiert, was zu 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzoësäure (1,85 g, 98%) führte.

## Beispiel 2

## 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzyliodid

(a) Methyl-3,5-dibrom-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-benzoat (Beispiel 1a) (4,6 g) wurde mit einer 1 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) in THF (40 ml) bei 0°C behandelt und dann auf Raumtemperatur erwärmt und für 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine eiskalte 1 M HCl-Lösung gegossen und mit Ethylacetat dreimal extrahiert. Die organische Schicht wurde gewaschen (Salzlösung), getrocknet, filtriert und zur Trockene konzentriert, wobei 3,5-Dibrom-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-benzylalkohol (4,15 g, 96%) als Öl erhalten wurde, welches nach Stehen zu einem weißen Feststoff wurde.

(b) Der vorstehende Alkohol (215 mg) wurde in ein Gemisch aus  $P_2O_5$  (36 mg) und  $HP_3O_4$  (490 mg) gegeben, gefolgt von der Zugabe von Natriumiodid (150 mg). Das Gemisch wurde bei 120°C für 15 Minuten gerührt und dann zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit  $Na_2S_2O_3$  und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde in Petrolether kristallisiert, was zu 3,5-Dibrom-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-benzyliodid (170 mg, 63%) führte.

(c) Das vorstehende Iodid (300 mg) wurde mit Bortribromid demethyliert, was zu 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzyliodid (220 mg, 75%) führte.

## Beispiel 3

## 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure

(a) Brom (35,2 g) wurde tropfenweise zu einer Suspension von Methyl-4-hydroxy-phenylacetat (16,6 g) in  $H_2O$  (500 ml) gegeben. Nach 1 Tag Rühren wurde das Gemisch zwischen  $H_2O$  und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit wässriger Natriumthiosulfat gewaschen, getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde in Methanol umkristallisiert, was zu 16 g Methyl-3,5-dibrom-4-hydroxyphenylacetat als ein hellgelber Feststoff (49%) führte.

(b) Das vorstehende Phenol (5 g) wurde wie in Beispiel 1a beschrieben an Bis-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)-iodonium Tetrafluoroborat (9,5 g) gekoppelt. Reinigung über Säulenchromatographie und Umkristallisation in Methanol führte zu 7,3 g (83%) Methyl-3,5-dibrom-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-phenylacetat.

(c) Der vorstehende Ester (2,4 g) wurde mit Bortribromid wie in Beispiel 2c beschrieben demethyliert. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan und leichtem Petrolether umkristallisiert, was zu 1,37 g 3,5-Dibrom-4-(4'-hydroxy-3'-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure (62%) führte.

Beispiel 4 (Vergleichsbeispiel)

3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylpropionsäure

- (a) Methyl-4-hydroxyphenylpropionat (9b) wurde unter Verwendung des in Beispiel 3a beschriebenen Verfahrens bromiert, was zu 15,8 g (93,5%) Methyl-3,5-dibrom-4-hydroxyphenylpropionat, einem hellgelben Feststoff, führte.
- (b) Das vorstehende Phenol (3,4 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 1a beschriebenen Verfahrens an Bis-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)-iodonium Tetrafluoroborat (7,7 g) gekoppelt, was zu 2,8 g (60%) Methyl-3,5-dibrom-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-phenylpropionat führte.
- (c) Der vorstehende Ester (2,4 g) wurde mit Bortribromid unter Verwendung des in Beispiel 1c beschriebenen Verfahrens demethyliert. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan und leichtem Petrolether umkristallisiert, was zu 1,37g (62%) 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylpropionsäure führte.

[0045] Dieses Vergleichsbeispiel liegt außerhalb des Umfangs der Ansprüche.

Beispiel 5

3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzoësäure

- (a) Methyl-3,5-dichlor-4-hydroxybenzoat (10 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 1a beschriebenen Verfahrens mit Bis-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)-iodonium Tetrafluoroborat (35 g) gekoppelt. Reinigung über Säulenchromatographie (Kieselgsäuregel, 95 : 5 leichter Petrolether/Ethylacetat), gefolgt von Umkristallisation in Methanol führte zu 8,42 g (51%) Methyl-3,5-dichlor-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-benzoat.
- (b) Die vorstehende Methoxyverbindung (100 mg) wurde unter Verwendung des in Beispiel 1c beschriebenen Verfahrens demethyliert und hydrolysiert, was zu 65 mg (71%) 3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzoësäure führte.

Beispiel 6

3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylalkohol

- (a) Methyl-3,5-dichlor-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-benzoat (Beispiel 5a) (3,0 g) wurde mit einer 1 M Lösung von Diisobutylaluminiumhydrid (DIBAL) in THF (32,5 ml) bei 0°C behandelt und dann auf Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde in eine eiskalte 1 M HCl-Lösung gegossen und dreimal mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Schicht wurde gewaschen (Salzlösung), getrocknet, filtriert und zur Trockene konzentriert, wobei 3,5-Dichlor-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-benzylalkohol (3,21 g, 100%) als ein Öl erhalten wurde.
- (b) Der vorstehende Alkohol (200 mg) wurde unter Verwendung des in Beispiel 1c beschriebenen Verfahrens demethyliert, was zu 104 mg (59%) 3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylalkohol führte.

Beispiel 7

3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzyliodid

- (a) 3,5-Dichlor-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-benzylalkohol (3,21 g) (Beispiel 6a) wurde in ein Gemisch aus P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> (576 mg) und HP<sub>3</sub>O<sub>4</sub> (5,5 ml) gegeben, gefolgt von der Zugabe von Natriumiodid (2,43 g). Das Gemisch wurde bei 120°C für 15 Minuten gerührt und dann zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wurde mit einer wässrigen Lösung von Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> und Salzlösung gewaschen, getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde in Petrolether kristallisiert, was zu 2,9 g (79%) 3,5-Dichlor-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-benzyliodid führte.
- (b) Das vorstehende Iodid (130 mg) wurde unter Verwendung des in Beispiel 1c beschriebenen Verfahrens demethyliert, was zu 76 mg (60%) 3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzyliodid führte.

## Beispiel 8

## 3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylpropionsäure

(a) Natrium (46 mg) in kleinen Stücken wurde in einen trockenen Kolben, der t-Butanol enthielt, gegeben. Das Gemisch wurde für 1 Stunde oder bis das Natrium vollständig gelöst war unter Rückfluss gehalten. Ethylmalonat (320 mg) wurde zugegeben und das Reaktionsgemisch wurde bei 90°C für 1 Stunde erwärmt, gefolgt von der Zugabe des Iodids (Beispiel 7a, 451 mg) in Portionen. Das Gemisch wurde unter Rückfluss für drei Stunden gerührt und konzentriert. Der Rückstand wurde unter Rückfluss über Nacht mit Kaliumhydroxid und Wasser (1 : 1) gerührt. Der so erhaltene Rückstand wurde zwischen Ethylacetat und konzentrierter HCl aufgeteilt. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und konzentriert, was zu einem weißen Feststoff führte, der in einen kleinen Kolben überführt wurde, welcher für drei Stunden bei 180°C erwärmt wurde. Der so erhaltene Rückstand wurde an Kieselgur chromatographiert und mit Methanol/Chloroform (1/9) eluiert. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt und konzentriert, wobei 3,5-Dichlor-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-phenylpropionsäure (152 mg, 20%) erhalten wurde.

(b) Die vorstehende Säure (116 mg) wurde mit Bortrifluorid-Dimethylsulfid-Komplex demethyliert, was zu 3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylpropionsäure (33 mg, 30%) führte.

## Beispiel 9

## 3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylacetonitril

(a) Zu einer Lösung von Natriumcyanid (400 mg) in Wasser (1 ml) wurde das vorstehende Iodid (Beispiel 7a, 900 mg) in absolutem Ethanol (3 ml) gegeben. Nach Erwärmen wurde das Reaktionsgemisch homogen und es wurde unter Rückfluss für 2 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde auf zerstoßenes Eis gegossen und zwischen Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und konzentriert und der Rückstand wurde an Kieselgur chromatographiert und mit Ethylacetat/Petrolether (1/8) eluiert. Die reinen Fraktionen wurden vereinigt und konzentriert, was zu 3,5-Dichlor-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-phenylacetonitril (440 mg, 63%) führte.

(b) Das vorstehende Methoxynitril (170 mg) wurde unter Verwendung des in Beispiel 1c beschriebenen Verfahrens demethyliert, was zu 3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylacetonitril (147 mg, 90%) führte.

## Beispiel 10

## 3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure

[0046] Zu einer Lösung des in Essigsäure (10 ml) gelösten Nitrils 9b (760 mg) wurde tropfenweise ein Gemisch von konzentrierter Schwefelsäure (10 ml) und Wasser (10 ml) gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde für 3 Stunden bei 105°C erwärmt und zwischen eiskaltem Wasser und Ethylacetat aufgeteilt. Die organische Schicht wurde getrocknet, filtriert und konzentriert, was zu 3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure (638 mg, 77%) führte.

## Beispiel 11

## 3,5-Dimethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzoësäure

(a) Methyl-3,5-dimethyl-4-hydroxybenzoat (5,2 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 1(a) beschriebenen Verfahrens mit Bis-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)-iodonium Tetrafluoroborat (22,1 g) gekoppelt. Reinigung über Säulenchromatographie (Kieselgur, 97 : 3 leichter Petrolether/Ethylacetat) führte zu 8,3 g (87%) Methyl-3,5-dichlor-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-benzoat.

(b) Die vorstehende Methoxyverbindung (5 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 1(c) beschriebenen Verfahrens demethyliert und hydrolysiert. Der Rückstand wurde einer Säulenchromatographie (Kieselgur, 98 : 2 : 0,3 Chloroform/Methanol/Essigsäure) unterzogen, was zu 1,22 g (27%) der Titelverbindung führte.

## Beispiel 12

## 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylalkohol

[0047] Ein Gemisch von 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzoësäure (Beispiel 1(c)) (1,0 g, 3,3 mmol), Tetrabutylammoniumboronat (2,6 g, 9,9 mmol) und Ethylbromid (1,0 ml, 13,2 mmol) in 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 10 ml Tetrahydrofuran wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 M HCl behandelt und mehrere male mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, gefolgt von einer gesättigten Lösung von NaCl. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub>, Filtration und Abdampfen wurde der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselsäuregel, 7 : 3 P-Ether/EtOAc) gereinigt. Dies führte zu 0,922 g (98%) 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylalkohol.

## Beispiel 13

## 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylcyanid

(a) Eine Lösung von PBr<sub>3</sub> (125 mg, 0,463 mmol) in 5 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> wurde tropfenweise unter Stickstoff zu einer gerührten Lösung von 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylalkohol (Beispiel 12) (385 mg, 0,925 mmol) in 20 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> bei 0°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen und dann mit CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselsäuregel, 75 : 25 Petrolether/EtOAc) gereinigt, was zu 160 mg (36%) 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylbromid führte.

(b) Zu einer gerührten Lösung des vorstehenden Bromids (135 mg, 0,282 mmol) in 0,85 ml DMF und 0,09 ml Wasser bei 50°C wurde NaCN (17 mg, 0,352 mmol) gegeben. Nach 30 Minuten wurde das Reaktionsgemisch konzentriert, mit Wasser behandelt und zweimal mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselsäuregel, 8 : 2 Petrolether/EtOAc) gereinigt, was zu 80 mg (67%) 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylcyanid führte.

## Beispiel 14

## 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylphosphonsäurediethylester

[0048] Ein Gemisch von 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylbromid (Beispiel 13a) (491 mg, 1,03 mmol), Triethylphosphit (3,98 g, 12 mmol) in 20 ml Toluol wurde für 48 Stunden am Rückfluss gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert und der Rückstand wurde mit einem Gemisch aus Petrolether und EtOAc (8 : 2) gefällt, was zu 308 mg (0,577 mmol, 56%) 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylphosphonsäurediethylester als ein weißer Feststoff führte.

## Beispiel 15

## 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylphosphonsäure

[0049] Ein Gemisch von 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylphosphonsäurediethylester (21 mg, 0,0392 mmol) in 2 ml 6 M HCl wurde für 24 Stunden am Rückfluss gehalten. Das Reaktionsgemisch wurde konzentriert und der Rückstand wurde in EtOH/Wasser umkristallisiert, was zu 10 mg (0,021 mmol, 53%) 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylphosphonsäure als weiße Kristalle führte.

## Beispiel 16

## 3,5-Dimethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylalkohol

[0050] Ein Gemisch, welches aus der vorstehenden Säure (Beispiel 11b, 1,0 g), Tetrabutylammoniumboronat (2,6 g, 9,9 mmol) und Ethylbromid (1,0 ml, 13,2 mmol) in 25 ml CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> und 10 ml Tetrahydrofuran bestand, wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 1 M HCl behandelt und mehrmals mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden einmal mit Wasser gewaschen, gefolgt von einer gesättigten Lösung von NaCl. Nach Trocknen über MgSO<sub>4</sub>, Filtration und Abdampfen wurde der Rückstand über Säulenchromatographie (Kieselsäuregel, 7 : 3 P-Ether/EtOAc) gereinigt. Dies führte zu

0,922 g (98%) der Titelverbindung.

### Beispiel 17

#### 3,5-Dimethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylacetonitril

- (a) Eine Lösung von  $\text{PBr}_3$  (401 mg, 1,48 mmol) in 10 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  wurde tropfenweise unter Stickstoff zu einer gerührten Lösung des vorstehenden Alkohols (Beispiel 16, 850 mg) in 20 ml  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  bei 0°C gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde bei Raumtemperatur über Nacht stehen gelassen und dann mit  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  verdünnt. Die organische Phase wurde mit Wasser gewaschen, über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgsäuregel, 9 : 1 Petrolether/EtOAc) gereinigt, was zu 465 mg 3,5-Dimethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylbromid führte.  
 (b) Zu einer gerührten, unter Rückfluss gehaltenen Lösung des vorstehenden Nitrils (325 mg) in 2,0 ml DMF und 0,2 ml Wasser wurde NaCN (42 mg) gegeben. Nach 2 Stunden wurde das Reaktionsgemisch konzentriert, mit Wasser behandelt und zweimal mit EtOAc extrahiert. Die kombinierten organischen Phasen wurden über  $\text{MgSO}_4$  getrocknet, filtriert und konzentriert. Der Rückstand wurde über Säulenchromatographie (Kieselgsäuregel, 8 : 2 Petrolether/EtOAc) gereinigt, was zu 171 mg (85%) der Titelverbindung führte.

### Beispiel 18

#### 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-zimtsäure

- (a) 2,4,6-Tribromphenol (3,15 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 1(a) beschriebenen Verfahrens an Bis-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)-iodonium Tetrafluoroborat (7,7 g) gekoppelt. Reinigung über Säulenchromatographie und Umkristallisation in Methanol führte zu 4,5 g (94%) Methyl-1,3,5-tribrom-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-benzol.  
 (b) Ein Gemisch von vorstehendem Tribrombenzol (2,9 g), Ethylacrylat (0,9), Palladiumacetat (23 mg), Triethylamin (0,6 g), Triphenylphosphin (30 mg) in Acetonitril wurde für 5 Tage bei 120°C gerührt. Reinigung über Säulenchromatographie und Umkristallisation in Methanol führte zu 300 mg (12%) Ethyl-3,5-dibrom-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-zinnamat.  
 (c) Der vorstehende Ester (2,4 g) wurde unter Verwendung des in Beispiel 2(c) beschriebenen Verfahrens mit Bortribromid demethyliert. Das Rohprodukt wurde in Dichlormethan und leichtem Petrolether umkristallisiert, was zu 1,37 g 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-zimtsäure (62%) führte. KB 131 109.

### Beispiel 19

#### 3-Brom-5-chlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure

- (a) Zu einer Lösung von 3-Chlor-4-hydroxyphenylessigsäure (2,5 g) in Eisessig (35 ml) wurden 0,8 ml reines Brom vorsichtig unter Rühren gegeben. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur für 51 Stunden im Dunkeln gerührt. Das so erhaltene Gemisch wurde mit Wasser verdünnt, mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei 3-Brom-5-chlor-4-hydroxyphenylessigsäure erhalten wurde. Dieses Rohprodukt wurde in Methanol (15 ml) gelöst, vorsichtig mit konzentrierter Schwefelsäure (1 ml) behandelt und unter Rückfluss für 18 Stunden gerührt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde unter verringerter Druck konzentriert, vorsichtig mit Wasser verdünnt und mit Dichlormethan extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet und konzentriert. Durch Flashesäulenchromatographie an Kieselgsäuregel mit Ethylacetat/Hexan (0 bis 50% Gradientenelution) erhielt man 3-Brom-5-chlor-4-hydroxyphenylessigsäuremethylester (2,5 g, 68%).  
 (b) 3-Brom-5-chlor-4-hydroxyphenylessigsäuremethylester (1,1 g) wurde gemäß des in Beispiel 1(a) beschriebenen Verfahrens mit Bis-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)-iodonium Tetrafluoroborat (2,9 g) gekoppelt, wobei 3-Brom-5-chlor-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäuremethylester (1,1 g, 67%) erhalten wurde.  
 (c) Eine Lösung des vorstehenden Produkts (32 mg) in Dichlormethan (2 ml) wurde mit Bortribromid (1 M, 1 ml) unter Stickstoff behandelt und es wurde bei Umgebungstemperatur für zwei Tage gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu gerührtem Wasser gegossen und mit Ethylacetat aus 1 N HCl extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet und konzentriert. Die gewünschte 3-Brom-5-chlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure wurde unter Verwendung von präparativer Umkehrphasen-HPLC über Elution mit Methanol/Wasser (30 bis 90%) gereinigt (15 mg, 50%).

## Beispiel 20

## 3-Chlor-5-methyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure

- (a) Eine Lösung von 3-Brom-5-chlor-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäuremethylester (50 mg) in Toluol (2 ml) in einem Druckrohr wurde mit Stickstoff entgast und aufeinanderfolgend mit Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (47 mg) und Tetramethylzinn (0,3 ml) bei Umgebungstemperatur behandelt. Das Druckrohr wurde dann verschlossen und mit Aluminiumfolie umwickelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 140°C für 22 Stunden im Dunkeln gerührt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde an Kieselsgäuregel mit Ethylacetat/Hexan (0 bis 25% Gradientenelution) chromatographiert, wobei 3-Chlor-5-methyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäuremethylester (36 mg, 85%) erhalten wurde.
- (b) Eine Lösung des vorstehenden Produkts (36 mg) in Dichlormethan (2 ml) wurde mit Bortribromid (1 M, 1 ml) unter Stickstoff behandelt und bei Umgebungstemperatur für 29 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu gerührtem Wasser gegossen und mit Ethylacetat aus 1 N HCl extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet und konzentriert. Die gewünschte 3-Chlor-5-methyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure wurde unter Verwendung von präparativer Umkehrphasen-HPLC über Elution mit Methanol/Wasser (30 bis 90%) gereinigt (16 mg, 48%).

## Beispiel 21

## 3-Chlor-5-ethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure

- (a) Eine Lösung von 3-Brom-5-chlor-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäuremethylester (50 mg) in Toluol (2 ml) in einem Druckrohr wurde mit Stickstoff entgast und aufeinanderfolgend mit Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (25 mg) und Tetraethylzinn (0,3 ml) bei Umgebungstemperatur behandelt. Das Druckrohr wurde dann verschlossen und mit Aluminiumfolie umwickelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 140°C für 17 Stunden im Dunkeln gerührt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde an Kieselsgäuregel mit Ethylacetat/Hexan (0 bis 25% Gradientenelution) chromatographiert, wobei 3-Chlor-5-ethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäuremethylester (40 mg, 90%) erhalten wurde.
- (b) Eine Lösung des vorstehenden Produkts (40 mg) in Dichlormethan (2 ml) wurde mit Bortribromid (1 M, 1 ml) unter Stickstoff behandelt und bei Umgebungstemperatur für 20 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu gerührtem Wasser gegossen und mit Ethylacetat aus 1 N HCl extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet und konzentriert. Die gewünschte 3-Chlor-5-ethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure wurde unter Verwendung von präparativer Umkehrphasen-HPLC über Elution mit Methanol/UWasser (30 bis 90%) gereinigt (5 mg, 13%).

## Beispiel 22

## 3-Chlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure

- [0051] Eine Lösung von 3-Brom-5-chlor-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäuremethylester (100 mg) in Toluol (2 ml) in einem Druckrohr wurde mit Stickstoff entgast und aufeinanderfolgend mit Tetrakis-(triphenylphosphin)-palladium (54 mg) und Tetraisopropylzinn (0,5 ml) bei Umgebungstemperatur behandelt. Das Druckrohr wurde dann verschlossen und mit Aluminiumfolie umwickelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 140°C für 22 Stunden im Dunkeln gerührt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde an Kieselsgäuregel mit Ethylacetat/Hexan (0 bis 25% Gradientenelution) chromatographiert, wobei 3-Chlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäuremethylester erhalten wurde. Eine Lösung dieses Produkts in Dichlormethan (2 ml) wurde mit Bortribromid (1 M, 1 ml) unter Stickstoff behandelt und bei Umgebungstemperatur für 3 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu gerührtem Wasser gegossen und mit Ethylacetat aus 1 N HCl extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet und konzentriert. Der Rückstand wurde in THF : MeOH : H<sub>2</sub>O (3 : 1 : 1, 2 ml) gelöst, mit LiOH (20 mg) in einer Portion behandelt und bei Umgebungstemperatur für 19 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde mit Ethylacetat aus 1 N HCl extrahiert, getrocknet und konzentriert. 3-Chlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure wurde unter Verwendung von präparativer Umkehrphasen-HPLC über Elution mit Methanol/Wasser (30 bis 90%) gereinigt (12 mg, 16%).

## Beispiel 23

## 3,5-Dimethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure

[0052] Eine Lösung von 3,5-Dibrom-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure (25 mg) in Dimethylformaldehyd (1 ml) in einem Druckrohr wurde mit Stickstoff entgast und aufeinanderfolgend mit Tetrakis-(tri-phenylphosphin)-palladium (12 mg) und Tetramethylzinn (0,3 ml) bei Umgebungstemperatur behandelt. Das Druckrohr wurde dann verschlossen und mit Aluminiumfolie umwickelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 140°C für 23 Stunden im Dunkeln gerührt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde durch Kieselgur (Celite) filtriert und mit Ethylacetat gewaschen. Das Filtrat wurde mit Ethylacetat aus 1 N HCl extrahiert, getrocknet und konzentriert. Durch préparative Umkehrphasen-HPLC über Elution mit Methanol/Wasser (30 bis 90%) erhielt man 3,5-Dimethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure (9 mg, 50%).

## Beispiel 24

## 3-Ethyl-5-methyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure

[0053] Eine Lösung von 3,5-Dibrom-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäuremethylester (37 mg) in Toluol (2 ml) in einem Druckrohr wurde mit Stickstoff entgast und aufeinanderfolgend mit Tetrakis-(tri-phenylphosphin)-palladium (17 mg), Tetraethylzinn (0,1 ml) und Tetramethylzinn (0,1 ml) bei Umgebungstemperatur behandelt. Das Druckrohr wurde dann verschlossen und mit Aluminiumfolie umwickelt. Das Reaktionsgemisch wurde bei 140°C für 22 Stunden im Dunkeln gerührt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde an Kiesel säuregel mit Ethylacetat/Hexan (0 bis 25% Gradientenelution) chromatographiert, wobei ein Gemisch von Produkten erhalten wurde. Eine Lösung dieser Produkte in Dichlormethan (2 ml) wurde mit Bortribromid (1 M, 1 ml) unter Stickstoff behandelt und bei Umgebungstemperatur für 24 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu gerührtem Wasser gegossen und mit Ethylacetat aus 1 N HCl extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet und konzentriert. Die gewünschte 3-Ethyl-5-methyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure wurde unter Verwendung von préparativer Umkehrphasen-HPLC über Elution mit Methanol/Wasser (30 bis 90%) gereinigt (4 mg, 15%).

## Beispiel 25

## 3-Brom-5-methyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure

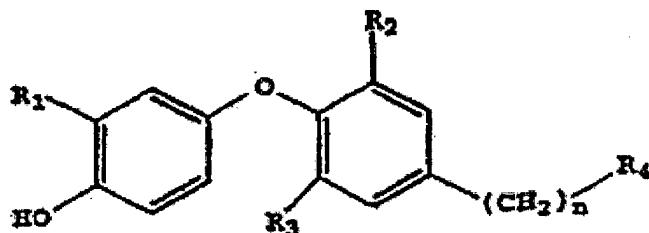
(a) Zu einer Lösung von 4-Methoxy-3-methylphenylessigsäure (0,43 g) in Eisessig (7 ml) wurden 0,2 ml reines Brom vorsichtig unter Rühren gegeben. Das Gemisch wurde bei Umgebungstemperatur für 27 Stunden im Dunkeln gerührt. Das so erhaltene Gemisch wurde mit Salzlösung verdünnt, mit Ethylacetat extrahiert, getrocknet und im Vakuum konzentriert, wobei 3-Brom-5-methyl-4-methoxyphenylessigsäure erhalten wurde. Dieses Rohprodukt wurde in Methanol (30 ml) gelöst, vorsichtig mit konzentrierter Schwefelsäure (1 ml) behandelt und unter Rückfluss für 16 Stunden gerührt. Das gekühlte Reaktionsgemisch wurde unter verringerterem Druck konzentriert, mit Salzlösung verdünnt und mit Ethylacetat extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet und im Vakuum konzentriert. Der Rückstand wurde in Dichlormethan (10 ml) gelöst, mit Bortribromid (1 M, 2 ml) unter Stickstoff behandelt und bei Umgebungstemperatur für 1 Stunde gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu gerührtem Wasser gegossen und mit Ethylacetat aus 1 N HCl extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet und konzentriert. Durch Flashsäulenchromatographie an Kiesel säuregel mit Ethylacetat/Hexan (0 bis 50% Gradientenelution) erhielt man 3-Brom-5-methyl-4-hydroxyphenylessigsäuremethylester (0,21 g, 34%).

(b) 3-Brom-5-methyl-4-hydroxyphenylessigsäuremethylester (0,2 g) wurde gemäß des in Beispiel 1(a) beschriebenen Verfahrens mit Bis-(3-isopropyl-4-methoxyphenyl)-iodonium Tetrafluoroborat (0,7 g) gekoppelt, wobei 3-Brom-5-methyl-4-(4-methoxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäuremethylester (0,15 g, 48%) erhalten wurde.

(c) Eine Lösung des vorstehenden Produkts (84 mg) in Dichlormethan (3 ml) wurde mit Bortribromid (1 M, 2 ml) unter Stickstoff behandelt und bei Umgebungstemperatur für 4 Stunden gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde zu gerührtem Wasser gegossen und mit Ethylacetat aus 1 N HCl extrahiert. Die kombinierten organischen Schichten wurden getrocknet und konzentriert. Die gewünschte 3-Brom-5-methyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure wurde unter Verwendung von préparativer Umkehrphasen-HPLC über Elution mit Methanol/Wasser (30 bis 90%) gereinigt (25 mg, 32%).

## Patentansprüche

## 1. Verbindung der Formel



einschließlich jedes pharmazeutisch verträglichen Salzes oder Stereoisomers davon, wobei R<sub>1</sub> ein Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen oder ein Cycloalkylrest mit 3 bis 7 Kohlenstoffatomen ist; R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor- oder Bromatom, ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder ein Cycloalkylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen sind, wobei mindestens ein Rest aus R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> kein Wasserstoffatom ist; n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist; R<sub>4</sub> ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, eine Gruppe COOH oder ein Ester davon, mit der Maßgabe, dass n 0 oder 1 ist, oder ein Alkenylcarbonsäurerest oder ein Ester davon, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe oder ein Rest -P(=O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, wobei R<sub>5</sub> H oder ein C<sub>1</sub>- bis C<sub>12</sub>-Alkylrest ist, ist, oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon oder jegliches Stereoisomer davon.

2. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei n 0 oder 1 oder 2 ist.

3. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils unabhängig F, Cl oder Br sind.

4. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> jeweils unabhängig ein Alkylrest sind.

5. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei ein Rest aus R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> F, Cl oder Br ist und der andere ein Alkylrest ist.

6. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei ein Rest aus R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> F, Cl oder Br ist und der andere ein Wasserstoffatom ist.

7. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei ein Rest aus R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> ein Alkylrest ist und der andere ein Wasserstoffatom ist.

8. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> unabhängig Cl, Br, eine Methyl- oder Ethylgruppe sind.

9. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R<sub>1</sub> eine Isopropylgruppe ist.

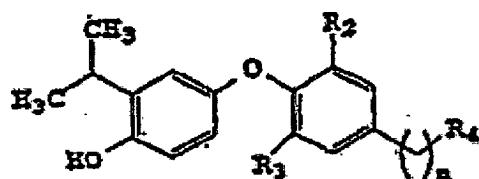
10. Verbindung gemäß Anspruch 1, wobei R<sub>4</sub> eine Carboxylgruppe, ein Halogenatom, eine Hydroxy-, Cyanogruppe, ein Alkylcarbonsäurerest oder ein Rest -P(=O)(OR<sub>5</sub>)<sub>2</sub>, wobei R<sub>5</sub> H oder ein C<sub>1</sub>- bis C<sub>12</sub>-Alkylrest ist, ist.

11. Verbindung gemäß Anspruch 1, nämlich

3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzoësäure,  
3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzyliodid,  
3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure,  
3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylpropionsäure,  
3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzoësäure,  
3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylalkohol,  
3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzyliodid,  
3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylpropionsäure,  
3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylacetonitril,  
3,5-Dichlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure,  
3,5-Dimethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzoësäure,  
3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylalkohol,  
3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylcyanid,

3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylphosphonsäure-diethylester,  
 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylphosphonsäure,  
 3,5-Dimethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-benzylalkohol,  
 3,5-Dimethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylacetonitril,  
 3,5-Dibrom-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-zimtsäure,  
 3-Brom-5-chlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure,  
 3-Chlor-5-methyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure,  
 3-Chlor-5-ethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure,  
 3-Chlor-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure,  
 3,5-Dimethyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure,  
 3-Ethyl-5-methyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure,  
 3-Brom-5-methyl-4-(4-hydroxy-3-isopropylphenoxy)-phenylessigsäure  
 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon.

12. Verfahren zur Herstellung eines Schilddrüsenrezeptorliganden mit der Formel

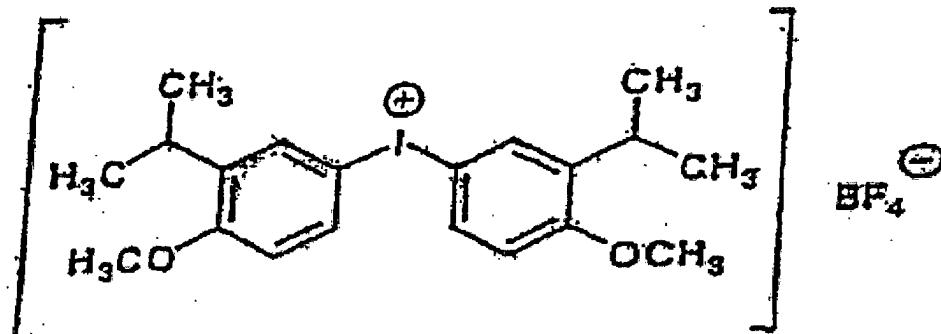


wobei R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind und ein Wasserstoff-, Fluor-, Chlor-, oder Bromatom, ein Alkylrest mit 1 bis 3 Kohlenstoffatomen oder ein Cycloalkylrest mit 3 bis 5 Kohlenstoffatomen sind, wobei mindestens ein Rest aus R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> kein Wasserstoffatom ist;

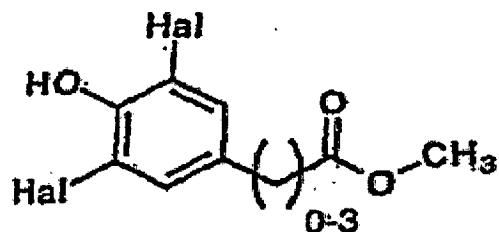
n eine ganze Zahl von 0 bis 4 ist;

R<sub>4</sub> ein aliphatischer Kohlenwasserstoffrest, ein aromatischer Kohlenwasserstoffrest, eine Gruppe COOH oder ein Ester davon, mit der Maßgabe, dass n 0 oder 1 ist, oder ein Alkenylcarbonsäurerest oder Ester davon, eine Hydroxygruppe, ein Halogenatom, eine Cyanogruppe oder eine Gruppe -P(OH)<sub>2</sub> oder ein Ester davon ist, wobei das Verfahren umfasst Umsetzen einer Verbindung der nachstehenden Formel II mit einer Verbindung der nachstehenden Formel III, wobei Hal ein Halogenatom ist, und Demethylieren des Reaktionsprodukts.

**II**



**III**



13. Verwendung einer Verbindung nach Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung einer Krankheit oder Störung, welche von der Expression eines T3 regulierten Gens abhängig ist, ausgewählt aus Schilddrüsenunterfunktion, Hypercholesterinämie, Fettsucht, Hautstörungen, Glaukoma, einer kardiovaskulären Krankheit, dekompensierter Herzinsuffizienz oder einer anderen mit Schilddrüsenhormon verbunde-

nen endokrinen Störung.

14. Arzneimittel, umfassend eine wirksame Menge einer Verbindung nach Anspruch 1 oder ein pharmazeutisch verträgliches Salz davon zusammen mit einem pharmazeutisch verträglichen Träger.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen