



(12) PATENT

(19) NO

(11) 337041

(13) B1

NORGE

(51) Int Cl.

C07C 59/70 (2006.01)
C07C 323/20 (2006.01)
A61K 31/192 (2006.01)
A61K 31/196 (2006.01)
A61K 31/277 (2006.01)
A61P 3/10 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20061711	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2004.09.16 PCT/US2004/30188
(22)	Inng.dag	2006.04.19	(85)	Videreføringsdag	2006.04.19
(24)	Løpedag	2004.09.16	(30)	Prioritet	2003.09.19, US, 60/504,089
(41)	Alm.tilgj	2006.06.19			
(45)	Meddelt	2016.01.11			
(73)	Innehaver	Janssen Pharmaceutica NV, Turnhoutseweg 30, BE-2340 BEERSE, Belgia			
(72)	Oppfinner	Gee-Hong Kuo, 3 Traveller Way, US-NJ07076 SCOTCH PLAINS, USA Philip S Johnson, c/o Johnson & Johnson, 1 Johnson & Johnson Plaza, US-NJ08933-7003 NEW BRUNSWICK, USA Rui Zhang, 155 Matthews Farm Road, US-NJ08502 BELLE MEAD, USA Aihua Wang, 1723 Foxwood Drive, US-PA18929 JAMISON, USA Alan R DeAngelis, 108 Route 31 South, US-NJ08534 PENNINGTON, USA			
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge			
(54)	Benevnelse	4-((fenoksyalkyl)tio)-fenoksyeddiksyre og analoger, farmasøytisk preparat samt anvendelse av forbindelsene			
(56)	Anførte publikasjoner	WO 03074495 A1 WO 03011807 A1			
(57)	Sammendrag				

Oppfinnelsen tilveiebringer en forbindelse: 4-((fenoksyalkyl)tio)-fénoksyeddiksyre og analoger, forbindelser som inneholder dem og fremgangsmåter for anvendelse av dem som PPAR-deltamodulatorer for å behandle eller inhibere progresjonen av for eksempel dyslipidemi.

Foreliggende oppfinnelse vedrører 4-((fenoksyalkyl)tio)-fenoksyeddiksyre og analoger, farmasøytisk preparat samt anvendelse av forbindelsene.

Oppfinnelsens bakgrunn

5 Kardiovaskulær sykdom (CVD) er prevalent globalt sett og er ofte assosiert med andre sykdomstilstander som diabetes og obesitet. Mange populasjonsstudier har forsøkt å identifisere risikofaktorer for CVD; av disse ansees høyplasmanivåer av lavdensitet lipoproteinkolesterol (LDL-C), høyplasmanivåer av triglyserides (>200mg/dl), og lavnivåer av høydensitets lipoproteinkolesterol (HDL-C) er ansett for å være blant de
10 viktigste. I dag finnes det få terapier som tar sikte på lav HDL-C og triglyserider.

Peroksisomproliferatoraktiverte reseptorer (PPARs) er metabolske sensorer som regulerer ekspresjon av gener som er involvert i glukose og lipid homeostase. Agonister av PPAR α subtype, slik som LOPID[®] (gemfibrozil) og TRICOR[®] (fenofibrat), og agonister av
15 PPAR γ undertype, slik som AVANDIA[®] (rosiglitazon maleat), benyttes for behandling av dyslipidemi og diabetes. Et annet medlem av denne nukleærreseptorfamilien er peroksisomproliferatoraktiverte reseptordelta (PPAR delta eller PPAR δ) er også en nødvendig transkripsjonsfaktor som rapporteres å være involvert i regulering av gener som er involvert i lipide metabolismer og energiforbruk. PPAR delta har vært påvist å
20 virke som en "port"-reseptor som modulerer ekspresjon av andre PPAR (Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99(5): 2613-2618). Hver reseptor undertype har en distinkt vevfordeler: 1) PPAR α viser den høyeste ekspresjon i lever, 2) PPAR γ , opptrer primært i adiposevev, og 3) PPAR δ har den bredeste fordeling, ubikutøst i voksne rotter (Braissant et al., 1996, Endocrinology 137(1): 354-366) og i alle de humane vev som er testet til i
25 dag inkludert lever, nyrer, abdominal adipose og skjelett muskel (Auboeuf et al., 1997, Diabetes 46(8):1319-1327).

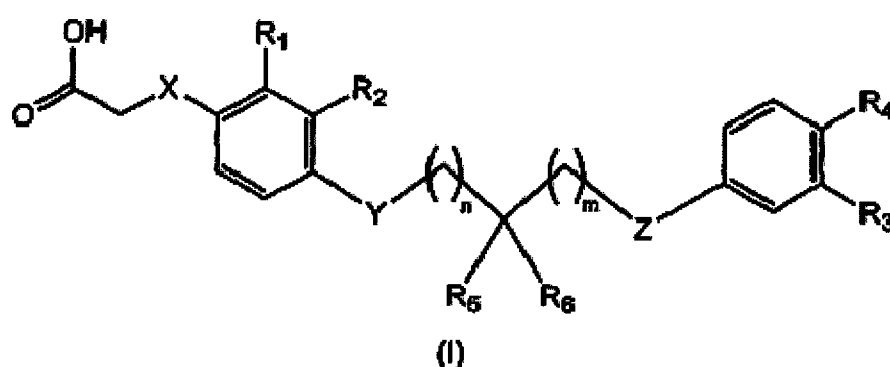
I den senere tid er potente ligander for PPAR δ publisert og gir en bedre forståelse av dens funksjon i lipidmetabolismen. Hovedeffekten av disse forbindelser i db/db mus
30 (Leibowitz et al., 2000, FEBS Lett. 473(3):333-336) og fete rhesusaper (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9):5306-5311) og en økning i høydensitets lipoproteinkolesterol (HDL-C) og en reduksjon i triglyserider, med liten effekt på glukose (selv om insulin nivåene var reduserte i aper). HDL-C fjerner kolesterol fra periferer celler via en prosess som kalles reverskolesteroltransport. Det første og hastighetsbegrensende
35 trinn, en overføring av cellulærkolesterol og fosfolipider til apolipoproteinet A-I komponenten av HDL, er mediert av ATP bindingskasettransportør A1 (ABCA1) (Lawn et al., 1999, J. Clin. Investigation 104(8): R25R31). PPAR δ aktivering er påvist å øke

HDL-C nivået via transkripsjonell regulering av ABCA1 (Oliver et al., 2001, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 98(9): 5306-5311). Ved induksjon av ABCA1 mRNA ekspresjon i makrofag, PPAR δ agonister øke HDL-C nivåer in pasienter og fjerne overskytende kolesterol fra lipid-ladete makrofager, og derved inhibere utviklingen av atherosclerotiske lesjoner. Eksisterende terapi for hyperkolesterolemi inkluderer statinmedikamenter, som reduserer LDL-C, men som viser liten effekt på HDL-C, og fibratene, PPAR α agonistene som har lav potens og induserer kun moderat HDL-C forhøyelse. I tillegg, på samme måte som fibrater, kan PPAR δ agonister også redusere triglyserider, en ytterligere risikofaktor for kardiovaskulær sykdom og diabetes. Forhøyede frifettsyrenivåer har vært vist å bidra til insulinresistens og progresjon av diabetes (Boden, G. PROCEEDINGS OF THE ASSOCIATION OF AMERICAN FYSICIANS (1999 May-Jun), 111(3), 241-8).

Eksempler på kjente PPAR-delta agonister som på forskjellige måter er brukbare for en hyperlipidemidiabetes, eller atherosclerose inkluderer L-165041 (Leibowitz et al., 2000) og GW501516 (Oliver et al., Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America (2001), 98(9), 5306-5311). Behandling av forskjellige THP-1 monocyter med GW501516 induserte ABCA1 mRNA ekspresjon og forsterket kolesterol effluksen fra disse cellene.

Oppsummering av oppfinnelsen

Oppfinnelsen tilveiebringer en forbindelse kjennetegnet ved formel (I) nedenfor



hvor

X er valgt fra en kovalent binding, S og O;

Y er S eller O;

Z er S, O eller CH₂, forutsatt at når Y er O, er Z ikke CH₂;

R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra H, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoksy, halo, og halosubstituert C₁₋₃ alkyl;

R₃ og R₄ er uavhengig valgt fra H, halo, C₁₋₅ alkyl, halosubstituert C₁₋₅ alkyl, C₁₋₄ alkoksy, og halosubstituert C₁₋₄ alkoksy, forutsatt at R₃ og R₄ ikke begge er H;

R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra halo, fenyl, C₁₋₉ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, C₂₋₉ alkenyl, C₂₋₉ alkenyloksy, C₃₋₇ sykloalkyl, C₃₋₇ sykloalkoksy, C₃₋₇sykloalkyl-C₁₋₇alkyl, C₃₋₇ sykloalkyl-C₁₋₇alkoksy, C₃₋₇sykloalkyloksy-C₁₋₆alkyl, og C₃₋₇sykloalkyloksy-C₁₋₇alkoksy, eller R₅ og R₆ sammen danner C₁₋₉ alkylidenyl eller C₃₋₉ alkenylidenyl, eller R₅, R₆ og karbonatomet hvortil de er bundet sammen danner C₃₋₇ sykloalkyl eller 1,3-dioksan-2-yl eller 2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl;

n er 0, 1 eller 2; og
m er 0, 1 eller 2;
eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

Oppfinnelsen angår også preparater som inkluderer en eller flere forbindelser med formel (I) og en farmasøytisk bærer eller eksipient. Disse preparater kan videre inkludere ytterligere farmasøytisk aktive midler som lipidsenkende midler eller blodtrykkssenkende midler, eller begge deler.

Et annet aspekt ved oppfinnelsen inkluderer anvendelser av de beskrevne forbindelser eller preparater for fremstilling av medikamenter for terapi, prevensjon eller inhibering av progresjon av en tilstand som direkte eller indirekte er mediert av PPAR delta. Nevnte tilstand inkluderer, men er ikke begrenset til diabetes, kardiovaskulær sykdommer, Metabolisk X Syndrom, hyperkolesterolemi, hyper-HDL-kolesterolemi, hyper-LDL-kolesterolemi, dyslipidemi, atherosclerose og obesitet.

Eksempler på tilstander som kan behandles med en PPAR delta-agonist inkluderer, uten begrensning, diabetes, kardiovaskulær sykdommer, Metabolisk X Syndrom, hyperkolesterolemi, hypo-HDL-kolesterolemi, hyper-LDLkolesterolemi, dyslipidemi, atherosclerose, og obesitet. Dyslipidemi inkluderer hypertriglyseridemi, og blandet hyperlipidemi. F.eks kan dyslipidemi (inkludert hyperlipidemi) være en eller flere av de følgende tilstander: lav-HDL (< 35 eller 40 mg/dl), høy triglyserider (> 200 mg/dl), og høy LDL (> 150 mg/dl).

Ytterligere trekk og fordeler ved oppfinnelsen vil fremgå av den detaljerte beskrivelsen og kravene nedenfor.

Detaljert beskrivelse

- 5 Oppfinnelsen angår preparater som inneholder forbindelser med formel (I) i avsnittet ovenfor samt anvendelser av disse.

Foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er potente PPAR delta agonister som har minst en og fortrinnsvis to eller tre av de følgende karakteristika når de administreres til
10 pasienter med hyperkolesterolemi, hypertriglyseridemi, lav-HDL-C, obesitet, diabetes og/eller Metabolisk X Syndrom: 1) en økning av HDLC nivået, 2) senking av triglyserider, 3) senking av frie fettsyrer, og 4) senking av insulinnivåene. Forbedringer i HDL-C og triglyseridnivåene er fordelaktig for kardiovaskulær helse. I tillegg bidrar redusert nivå av triglyserider og frie fettsyrer til å redusere obesitet og lindre eller forhindre diabetes.

15

PPAR delta, som uttrykkes ubiquitøst, kan virke som en portreseptor som regulerer ekspresjon/aktiviteten av andre nukleære reseptorer som andre PPAR. F.eks. er PPAR delta påvist å blokkere PPAR γ -mediert adipogenese og acyl-CoA oksidase ekspresjon; den er også påvist å være assosiert med en nukleær reseptor korepressor SMRT (silencing
20 mediator for retinoid og thyroïd hormon reseptorer), SHARP (SMART og histon deacetylase-associated repressorprotein), og HDAC-er (histon deacetylase). Således kan betingelser som direkte medieres av disse nukleære reseptorer, slik som obesitet og type II diabetes, kan indirekte medieres av PPAR delta (Se, for eksempel, Shi et al., 2002, Proc Natl. Acad. Sci USA, 99(5): 2613-2618).

25

Noen aspekter ved oppfinnelsen angår behandling av hypertriglyseridemi, økning av nivåene av HDL, reduksjon av nivåene av LDL, og/eller reduksjon av total kolesterol. Fortrinnsvis er metoden for behandling assosiert med forbedring i grad, varighet eller utstrekning av bivirkninger som ødem, normalt forbundet med andre eksisterende terapier.

30

Oppfinnelsen skal beskrives nærmere nedenfor. Beskrivelsen er anordnet som følger: A) Uttrykk; B) Forbindelser; C) Syntese; D) Formulering og administrering; E) Bruk; F) Biologiske eksempler; G) Andre utførelsesformer og krav.

35

A. Uttrykk

Uttrykket "individ" slik det her benyttes, henvises til et dyr, fortrinnsvis et pattedyr, spesielt et menneske, som har vært gjenstand for terapi, observasjon eller forsøk.

5

Uttrykket "terapeutisk effektiv mengde" slik det her benyttes, betyr den mengde av aktiv forbindelse eller farmasøytisk middel som elisiterer den biologiske eller medisinske respons i et vevsystem, mennesker eller dyr som tilsettes av en forsker, veterinær, medisinsk eller annen klinisk fagmann, som inkluderer lindring, forhindring og
10 behandling under forsinkelse av start eller progresjon av symptomer på sykdommen eller lidelsen som behandles.

Tilstander som direkte eller indirekte PPAR delta inkluderer, men er ikke begrenset til diabetes, kardiovaskulær sykdoms, Metabolsk X Syndrom, hyperkolesterolemi, hypo-
15 HDL-kolesterolemi, hyper-LDL-kolesterolemi, dyslipidemi, atherosclerose, og obesitet

For terapeutiske formål betyr, uttrykket "felles effektiv mengde" slik det benyttes her, den mengde av hver forbindelse eller hvert aktiv middel alene eller i kombinasjon, som elisiterer den biologiske eller medisinske responser i et vevsystem, dyr eller menneske
20 som tilsiktes av en forsker, veterinær, lege eller annen klinisk fagmann og som inkluderer lindring av symptomer på sykdommen eller forstyrrelsen som behandles. For profilaktiske formål (dvs. inhibering av starten eller progresjon av en forstyrrelse), henviser uttrykket "felles effektiv mengde" til den mengde som hver aktive forbindelse en farmasøytisk middel, alene eller i kombinasjon, som behandler eller inhiberer, i et individ starten eller
25 progresjon av en forstyrrelse som tilsiktes av den angjeldende ansvarlige forsker, veterinær, lege eller annen klinisk fagperson. Således tilveiebringer foreliggende oppfinnelse kombinasjoner av to eller flere medikamenter der for eksempel, (a) hvert medikament administreres i en uavhengig terapeutisk eller profilaktisk effektiv mengde; (b) minst et medikament i kombinasjon administreres i en mengde som er subterapeutisk
30 eller subprofilaktisk hvis den anvendes alene, men som er terapeutisk eller profilaktisk når den administreres i kombinasjon med det andre eller ytterligere medikamenter i henhold til oppfinnelsen ; eller (c) begge (eller flere) medikamenter administreres i en mengde som er subterapeutisk eller subprofilaktisk hvis den administreres alene, men er terapeutisk eller profilaktisk når de administreres sammen.

35

Med mindre annet er sagt, betyr som benyttet her og uansett om dette skjer alene eller som del av en substiuentgruppe, "alkyl" og "alkoksy" i rette og forgrenede kjeder som har 1 til

8 karbonatomer, slik som C₁₋₆, C₁₋₄, C₃₋₈, C₂₋₅, eller ethvert annet område, og med mindre annet er sagt inkluderes både substituert og usubstituerte deler, f.eks. inkludert C₁₋₆alkyl rester, metyl, etyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, 3-(2-metyl)butyl, 2-pentyl, 2-metyl butyl, neopentyl, n-heksyl, 2-heksyl og 2-metylpentyl.

5 Alkoksyrester dannes fra de tidligere beskrevne rette eller forgrenede alkylgrupper, "Alkyl" og "alkoksy" inkluderer usubstituerte eller substituerte deler med en eller flere substitusjoner mellom for eksempel med en eller flere substituenten, slik som mellom 1 og 5, 1 og 3, eller 2 og 4. Substituentene kan være like (dihydroksy, dimetyl) eller forskjellige (kloro, fluoro), tilsvarende, eller forskjellige (klorbenzyl- eller aminometyl-substituert). Eksempler på substituert alkyl inkluderer haloalkyl (slik som fluorometyl, klormetyl, difluorometyl, perklormetyl, 2-bromoetyl, tfluorometyl, og 3-iodosyklopentyl), hydroksyalkyl (slik som hydroksymetyl, hydroksyetyl, 2-hydroksypropyl), aminoalkyl (slik som aminometyl, 2-aminoetyl, 3-aminopropyl, og 2-aminopropyl), alkoksylalkyl, nitroalkyl, alkylalkyl, cyanoalkyl, fenylalkyl, heteroarylalkyl, hetero-
10 syklylalkyl, fenoksyalkyl, heteroaryloksyalkyl (slik som 2-pyridyloksyalkyl), heterosyklyloksy-alkyl (slik som 2-tetrahydropyranoksy-alkyl), tioalkylalkyl (slik som MeS-alkyl), tiofenylalkyl (slik som phS-alkyl), karboksylalkyl, osv. En di(C₁₋₃ alkyl)amino-gruppe inkluderer uavhengig valgte alkylgrupper, for, for eksempel å danne metylpropyl-amino og isopropylmetylamino, i tillegg dialkylaminogrupper med to like alkylgrupper
15 som dimetylamino eller dietylamino.
20

Uttrykket "alkenyl" inkluderer eventuelt substituerte rette eller forgrenede hydrokarbonrester som angitt ovenfor, minst en karbon-karbon dobbelbinding (sp²). Alkenyl inkluderer etenyl (eller vinyl), prop-1-enyl, prop-2-enyl (eller allyl), isopropenyl (eller 1-metylvinyll), but-1-enyl, but-2-enyl, butadienyler, pentenyler, heksa-2,4-dienyl, osv.
25 Hydrokarbonrester som har en blanding av dobbelbinder og trippelbindinger, slik som 2-penten-4-ynyl, er gruppert som alkynyler i foreliggende beskrivelse. Alkenyl inkluderer sykloalkenyl. Cis- og trans- eller (E-) og (Z-) ligger innenfor oppfinnelsens rammer. "Alkenyl" kan være substituert med en eller flere substituenten inkludert, men ikke
30 begrenset til, cyanoalkenyl, og tioalkenyl.

Uttrykket "alkynyl" inkluderer eventuelt substituerte rette eller forgrenede hydrokarbonrester som ovenfor med minst en karbon-karbon trippelbinding (sp). Alkynyler inkluderer etynyl, propynyler, butynyler og pentynyler. Hydrokarbonrester som har en blanding av
35 dobbelbindinger og trippelbindinger som 2-penten-4-ynyl, er grupper som alkynyler i foreliggende beskrivelse. Alkynyl inkluderer ikke sykloalkynyl.

Uttrykket "Ac" slik det anvendes her, enten alene eller som del av en substituentgruppe, betyr acetyl ($\text{CH}_3\text{CO}-$). Uttrykket "acyl" as benyttet her, henviser til en substituent som har en karbonylgruppe ($\text{C}=\text{O}$) og en eller flere alkyl- eller alkylengrupper. For eksempel, inkluderer C_{2-4} acyl uten begrensning, acetyl, $\text{CH}_3\text{CH}_2-(\text{C}=\text{O})-\text{CH}_2--$, og CH_3CH_2
 5 $\text{CH}_2(\text{C}=\text{O})--$.

Uttrykket "halogen" eller "halo" skal inkludere jod, brom, klor og fluor.

Uttrykkene "aryl" eller "Ar" slik det anvendes her refererer til et usubstituert eller
 10 substituert aromatisk hydrokarbonringsystem slik som fenyl og naftyl. Når Ar eller arylgruppen er substituert, kan den ha en til tre substituenten som er uavhengig valgt fra C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoksy, fluorisert C_1-C_8 alkyl (f.eks. trifluorometyl), fluorisert C_1-C_8 alkoksy (f.eks. trifluorometoksy), halogen, cyano, C_1-C_8 alkylkarbonyl slik som acetyl, karboksyl, hydroksy, amino, nitro, C_1-C_4 alkylamino (dvs, $-\text{NH}-\text{C}_1-\text{C}_4$ alkyl), C_1-C_4
 15 dialkylamino (dvs. $-\text{N}-[\text{C}_1-\text{C}_4 \text{ alkyl}]_2$ der alkylgruppene kan være like eller forskjellige), eller usubstituerte, mono-, di- eller tri-substituert fenyl der substituentene på fenylet er uavhengig valgt fra C_1-C_8 alkyl, C_1-C_8 alkoksy, fluorisert C_1-C_8 alkyl, fluorisert C_1-C_8 alkoksy, halogen, cyano, acetyl, karboksyl, hydroksy, amino, nitro, alkylamino, dialkylamino eller fem eller seksleddet heteroaryl med 1-3 heteroatomer valgt fra N, O og S.

20 Uttrykket "heteroaryl" slik det anvendes her, betyr et stabilt, usubstituert eller substituert fem- eller seksleddet monosyklisk eller bisyklisk aromatisk ringsystem som består av karbonatomer og fra en til tre heteroatomer valgt blant N, O og S. Heteroarylgruppen kan være festet på et hvilket som helst heteroatom eller karbonatom som resulterer i dannelsen
 25 av en stabil struktur. Eksempler på heteroarylgrupper inkluderer, men er ikke begrenset til, benzimidazolyl, benzisoksazolyl, benzofuranyl, benzopyrazolyl, benzotiadiazolyl, benzotiazolyl, benzotienyl, benzotriazolyl, benzoksazolyl, furanyl, furazanyl, furyl, imidazolyl, indazolyl, indoliziny, indoliny, indolyl, isobenzofuranyl, isoindolyl, isotiazolyl, isoksazolyl, oksazolyl, purinyl, pyrazinyl, pyrazolyl, pyridazinyl, pyridinyl,
 30 pyrimidinyl, pyrrolyl, quinolinyl, quinolyl, tiadiazolyl, tiazolyl, tiofenyl, eller triazolyl. Når heteroarylgruppen er substituert, kan heteroarylgruppen ha en til tre substituenten inkludert, men ikke begrenset til C_1-C_8 alkyl, halogen, og aryl.

Uttrykket "heterosyklyl" inkluderer eventuelt substituerte, ikke-aromatiske ringer, med
 35 karbonatomer og minst ett heteroatom (O, S, N) eller heteroatombestanddel (SO_2 , CO, CONH, COO) i ringen. En heterosyklyl kan være mettet, partielt mettet, ikke aromatisk eller fusert. Eksempler på heterosyklyl inkluderer sykloheksylimino, imdazolidinyl,

imidazolinyl, morfolinyl, piperazinyl, piperidyl, pyridyl, pyranyl, pyrazolidinyl, pyrazolinyl, pyrrolidinyl, pyrrolinyl, og tienyl.

Med mindre annet er antydnet, kan heteroaryl og heterosyklkl ha en valens som forbinder den til resten av molekylet via et karbonatom, slik som 3-furyl eller 2-imidazolyl, eller via et heteroatom, slik som N-piperidyl eller 1pyrazolyl. Fortrinnsvis har en monosyklisk heterosyklkl mellom 5 og 7 ringatomer, eller mellom 5 og 6 ringatomer; det kan være mellom 1 og 5 heteroatomer eller heteroatombestanddeler i ringen, og fortrinnsvis mellom 1 og 3, eller mellom 1 og 2 heteroatomer eller heteroatombestanddeler.

Heterosyklkl og heteroaryl inkluderer også fusert, dvs, bisykliske ringer, slik som de som eventuelt er fusert med en eventuelt substituert karbosyklisk eller heterosyklisk fem- eller seksleddet aromatisk ring. For eksempel, inkluderer "heteroaryl" en eventuelt substituert seksleddet heteroaromatisk ring som inneholder 1, 2 eller 3 nitrogenatomer fusert med en eventuelt substituert fem- eller seksleddet karbosyklisk eller heterosyklisk aromatisk ring. Nevnte heterosykliske, fem- eller seks-leddete aromatiske ring som er fusert med nevnte fem- eller seksleddete aromatiske ring, kan inneholde 1, 2 eller 3 nitrogenatomer der det er en seksleddet ring, eller 1, 2 eller 3 heteroatomer valgt blant oksygen, nitrogen og svovel der det er en femleddet ring.

Det er ment at definisjonen av en enhver substituent eller variabel ved en spesiell lokasjon i et molekyl er uavhengig av dens definisjon annet sted i molekylet. Det skal være klart at substituenten og substitusjonsmønstre på forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan velges av fagmannen på området for å tilveiebringe forbindelser som er kjemisk stabile og som lett kan syntetiseres ved i og for seg kjente teknikker så vel som de metoder som er angitt her.

Der kjemiske deler er kombinert slik som i etoksymetyl eller fenyletyl, er uttrykket beskrevet i retningen fra periferien mot forbindelsespunktet til resten av molekylet. F.eks. er etoksymetyl $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OCH}_2$ - og fenyletyl en fenylgruppe bundet av $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ til resten av molekylet (og ikke en fenylgruppe bundet til molekylet med en CH_3CH_2 gruppe as a substituent på fenyl.) Der parenteser er benyttet inkluderer de en perifer substituering.

Som benyttet her er uttrykket "preparert" ment å omfatte et produkt omfattende de spesifiserte bestanddeler i de spesifiserte mengder så vel som et hvilket som helst produkt som, direkte eller indirekte oppstår fra kombinasjoner av de spesifiserte bestanddeler i de spesifiserte mengder.

Forbindelser ifølge oppfinnelsen er nærmere beskrevet i det følgende avsnittet.

B. Forbindelser

- 5 Foreliggende oppfinnelse omfatter preparater inneholdende og anvendelse av formel I som beskrevet ovenfor. Hvis ikke annet er sagt så kan formel 1 være ved bruk av hydrokarbyl (alkyl, alkenyl, alkynyl, sykloalkyl, sykloalkenyl, etc) eller heterokarbyl (heterosyklyl, heteroaryl, heteroatomdel slik som sulfonyl, amino, amido, etc.) være substituert eller usubstituert, for eksempel inkluderer "alkyl" substituert og usubstituert
- 10 alkyl og "heterosyklyl" og "aryl" og "alkoksy" osv, kan også eventuelt være substituert. Der for eksempel R₄ er "metyl eller metoksy", inkluderer disse uttrykk, hvis ikke annet er sagt, kollektivt, metyl, metoksy, trifluorometyl, trifluorometoksy, difluorometyl, difluorometoksy, fluorometyl, fluorometoksy, chiorodifluorometyl, klordifluorometoksy, dichlorofluorometyl, og diklorfluorometoksy, osv..
- 15 Eksempler inkluderer de forbindelsene der: (a) X er S eller O; (b) X er en kovalent binding; (c) X er O; (d) Y er O; (e) Y er S; (f) Z er O; (g) Z er CH eller CH₂; (h). m er 1; (i) m er 2; (k) n er 1; (l) R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra H, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoksy, F, Cl, og Br; (m) R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra H, metyl, metoksy, F og Cl; (n) R₃ og R₄ er
- 20 uavhengig valgt fra H, halo, cyano, acetyl, C₁₋₂ alkyl, og C₁₋₂ alkoksy; (o) R₃ er uavhengig valgt fra H, F, Cl, metyl, og metoksy; (p) R₄ er uavhengig valgt fra H, halo, cyano, C₁₋₂ alkyl, og C₁₋₂ alkoksy; (q) R₃ er uavhengig valgt fra H, halo, cyano, C₁₋₂ alkyl, og C₁₋₂ alkoksy, og R₄ er uavhengig valgt fra F, Cl, metyl, og metoksy; (r) R₃ er valgt fra metyl, metoksy, H, Cl, Br, I, OH, -CH(CF₃)₂, CF₃, -OCF₃, -N(CH₃)₂, -O-CH₂OOH, og -COCH₃,
- 25 og R₄ er valgt fra H, Cl, og metyl; (s) R₅ og R₆ danner sammen C₁₋₉ alkylidenyl eller C₃₋₉ alkenylidenyl, eller R₅, R₆ og karbonatom til hvilket de er bundet, danner C₃₋₇ sykloalkyl; (t) R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra halo, fenyl, C₁₋₉ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, C₂₋₉ alkenyl, C₂₋₉ alkenyloksy, C₃₋₇ sykloalkyl, C₃₋₇ sykloalkoksy, C₃₋₇sykloalkyl-C₁₋₇alkyl, C₃₋₇sykloalkyl-C₁₋₇alkoksy, C₃₋₇sykloalkyloksy C₁₋₆alkyl, og C₃₋₇sykloalkyloksy-C₁₋₇alkoksy; (u) R₃ er
- 30 valgt fra H, F, Cl, metyl, og metoksy, og R₄ er valgt fra F, Cl, acetyl, metyl, metoksy, trifluorometyl, trifluorometoksy, difluorometyl, difluorometoksy, fluorometyl, fluorometoksy; (v) R₁ er valgt fra H, CF₃, metyl, Cl, og metoksy, og R₂ er valgt fra H, Cl, og metyl; (w) X er O og Y er O; (x) Z er O og Y er O; (y) R₁ er valgt fra H, CF₃, metyl, Cl, og metoksy, R₂ er valgt fra H, Cl, og metyl, R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl, og metoksy, og
- 35 R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, og metoksy; (z) X er O, Y er O, R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl, og metoksy, og R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, og metoksy; (z2) Z er O, Y er O, R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl, og metoksy, og R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, og metoksy; (aa) R₁ er valgt

- fra H, CF₃, metyl, Cl, og metoksy, R₂ er valgt fra H, Cl, og metyl, R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl, og metoksy, R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, og metoksy, og R₅ og R₆ sammen danner C₁₋₉ alkylidenyl eller C₃₋₉ alkenylidenyl, eller R₅, R₆ og karbonatomet til hvilket de er bundet sammen danner C₃₋₇ sykloalkyl; (bb) X er 0, Y er 0, Z er 0, R, er valgt fra H, CF₃, metyl, Cl, og metoksy, R₂ er valgt fra H, Cl, og metyl, R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl, og metoksy, R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, og metoksy, og R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra halo, fenyl, C₁₋₉ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, C₂₋₉ alkenyl, C₂₋₉ alkenyloksy, C₃₋₇ sykloalkyl, C₃₋₇ sykloalkoksy, C₃₋₇ sykloalkyl-C₁₋₇alkyl, C₃₋₇sykloalkyl-C₁₋₇alkoksy, C₃₋₇sykloalkyloksy-C₁₋₆alkyl, og C₃₋₇ sykloalkyloksy-C₁₋₇alkoksy; (cc) X er 0, Y er 0, Z er 0, R, er valgt fra H, CF₃, metyl, Cl, og metoksy, R₂ er valgt fra H, Cl, og metyl, R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl, og metoksy, og R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, og metoksy; (dd) X er 0, Y er 0, Z er 0, R, er valgt fra H, CF₃, metyl, Cl, og metoksy, R₂ er valgt fra H, Cl, og metyl, R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl, og metoksy, R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, og metoksy, og R₅ og R₆ sammen danner C₁₋₉ alkylidenyl eller C₃₋₉ alkenylidenyl, eller R₅, R₆ og karbonatomet til hvilket de er bundet, danner sammen C₃₋₇ sykloalkyl; (ee) X er 0, Y er 0, Z er 0, R, er valgt fra H, CF₃, metyl, Cl, og metoksy, R₂ er valgt fra H, Cl, og metyl, R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl, og metoksy, R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, og metoksy, og R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra halo, fenyl, C₁₋₉ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, C₂₋₉ alkenyl, C₂₋₉ alkenyloksy, C₃₋₇ sykloalkyl, C₃₋₇ sykloalkoksy, C₃₋₇sykloalkyl-C₁₋₇alkyl, C₃₋₇ sykloalkyl-C₁₋₇alkoksy, C₃₋₇sykloalkyloksy-C₁₋₆alkyl, og C₃₋₇sykloalkyloksy-C₁₋₇alkoksy; (ff) X er 0, Y er 0 eller S, Z er 0, R, er valgt fra H, CF₃, metyl, Cl, og metoksy, R₂ er valgt fra H, Cl, og metyl, R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl, og metoksy, R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, og metoksy, m er 1, og n er 1; (gg) X er 0, Y er 0 eller S, Z er 0, R, er valgt fra H, CF₃, metyl, Cl, og metoksy, R₂ er valgt fra H, Cl, og metyl, R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl, og metoksy, R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, og metoksy, m er 1, n er 1, og R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra halo, fenyl, C₁₋₉ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, C₂₋₉ alkenyl, C₂₋₉ alkenyloksy, C₃₋₇ sykloalkyl, C₃₋₇ sykloalkoksy, C₃₋₇sykloalkyl-C₁₋₇alkyl, C₃₋₇ sykloalkyl-C₁₋₇alkoxy, C₃₋₇ sykloalkyloksy-C₁₋₆alkyl, og C₃₋₇ sykloalkyloksy-C₁₋₇alkoksy; eller kombinasjoner av de ovenfor anførte.
- Forbindelser ifølge foreliggende oppfinnelse kan videre velges blant:
- {2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre;
 - {2-Metyl-4-{2-[2-(4-trifluorometyl-fenyl)-etyl]-allylsulfanyl}-fenoksy}-eddiksyre;
 - {2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometoksy-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre;
 - {2-Klor-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre;
 - {2-Metyl-4-[3-metyl-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-but-2 enylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre;

- {2-Metyl-4-[1-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)syklopropylmetylsulfanyl]-fenoksy}-
eddijsyre;
- {2-Metyl-4-[2-propyl-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-pentylsulfanyl]fenoksy}-
eddijsyre;
- 5 {4-[2-(4-Klor-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddijsyre;
{4-[2-(3,4-Diklor-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddijsyre;
{4-[2,2-Difluoro-3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-propylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-
eddijsyre;
- {2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-[1,3]dioxan-2-ylmetylsulfanyl]-fenoksy}-
10 eddijsyre;
{4-[2,2-Dimetyl-4-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-[1,3]dioksolan-4-ylmetylsulfanyl]-2-
metyl-fenoksy}-eddijsyre;
[2-Metyl-4-(2-fenoksymetyl-allylsulfanyl)-fenoksy]-eddijsyre;
{4-[2-(4-Klor-3-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddijsyre;
- 15 {4-[2-(4-Metoksy-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddijsyre;
{2-Trifluorometyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]fenoksy}-eddijsyre;
{3-Klor-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddijsyre;
{2-Metoksy-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddijsyre;
{2-Metyl-4-[3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-but-3-enylsulfanyl]-fenoksy}-eddijsyre;
- 20 {2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksy)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddijsyre;
{4-[2-(4-tert-Butyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddijsyre;
{4-[2-(4-Isopropyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddijsyre;
{2-Klor-4-[2-(3,4-diklor-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddijsyre;
{2-Klor-4-[2-(4-trifluorometoksy-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddijsyre;
- 25 {4-[2,2-Dimetyl-3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-propylsulfa nyl]-2-metyl-fenoksy}-
eddijsyre;
{2-Klor-4-[2,2-dimetyl-3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-propylsulfanyi]fenoksy}-eddijsyre;
{2-Klor-4-[1-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)syklopropylmetylsulfanyl]-fenoksy}-
eddijsyre;
- 30 {3-Klor-4-[2,2-dimetyl-3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-propylsulfanyl]fenyl}-eddijsyre;
{3-Klor-4-[2,2-dimetyl-3-(4-trifluorometoksy-fenoksy)-propylsulfanyl]fenyl}-eddijsyre;
og
{3-Klor-4-[3-metyl-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-but-2-enylsulfanyl]-fenyl}-
eddijsyre.

Videre er de følgende forbindelser ifølge oppfinnelsen:

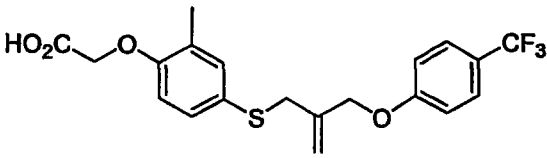
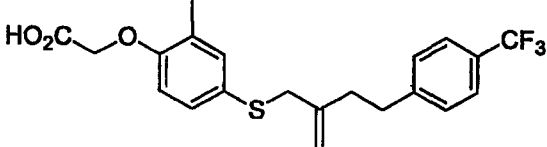
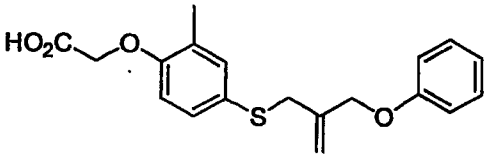
[2-metyl-4-[[2-[[4(trifluorometyl)fenoksy]metyl]-2-propenyl]tio]fenoksy]-eddiksyre;

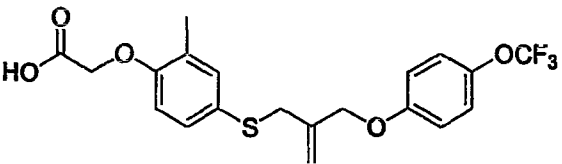
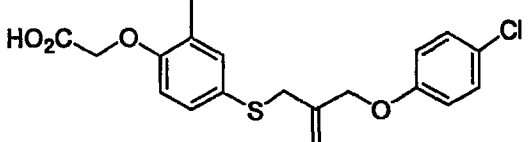
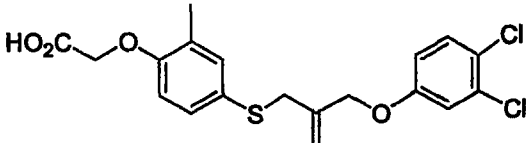
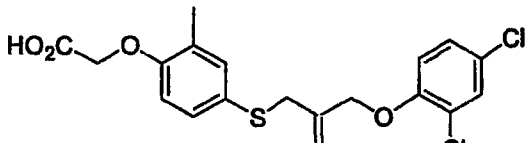
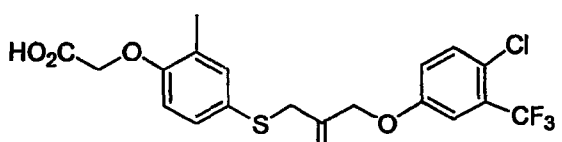
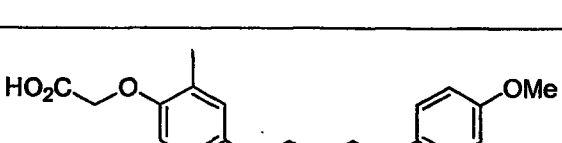
[2-metyl-4-[[2-[[[4(trifluorometyl)fenyl]tio]metyl]-2-propenyl]tio]fenoksy]-eddiksyre.

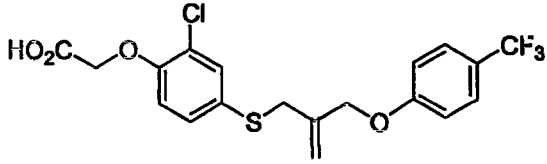
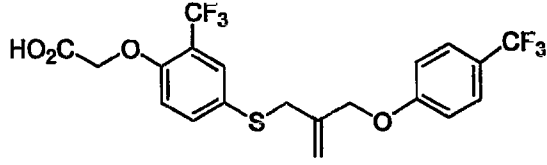
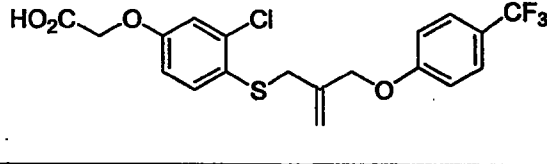
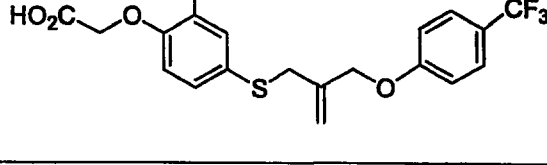
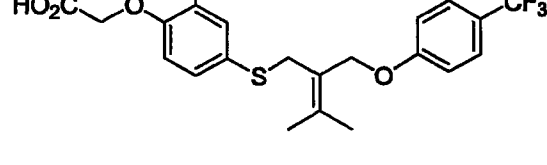
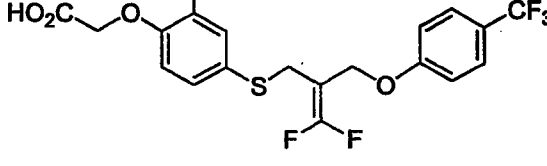
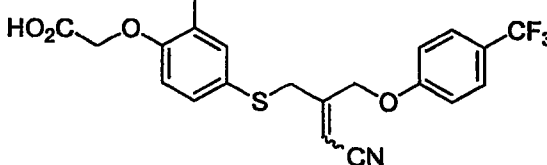
- 5 Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer også preparater inneholdende og bruk av forbindelser med formel (1). Særlig tilveiebringer foreliggende oppfinnelse preparater inneholdende og anvendelse av forbindelser med formel (1) som eksemplifisert ovenfor. Eksempler på foretrukne forbindelser inkluderer de som er beskrevet i tabell 1 nedenfor, forbindelsene 7, 10, 16, 17, 18, 19, 22 og 28 er kun med som referanser

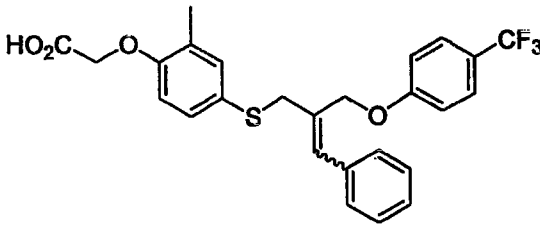
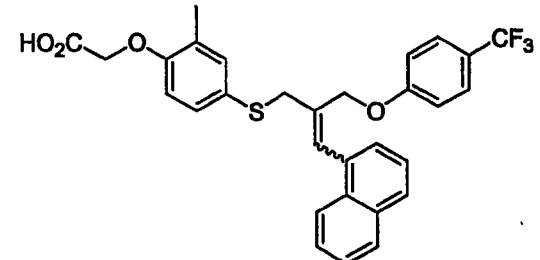
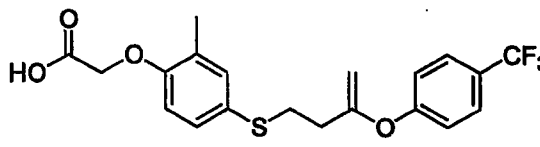
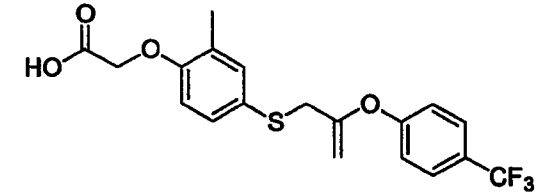
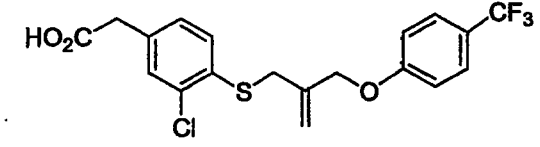
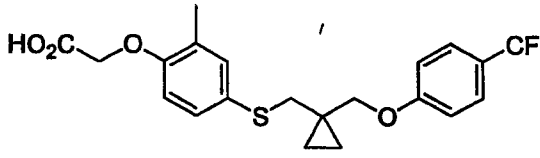
10

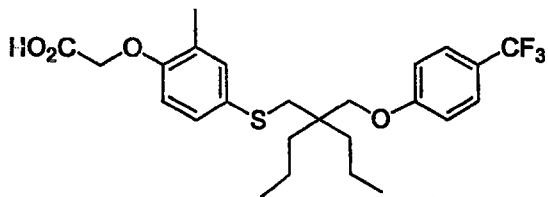
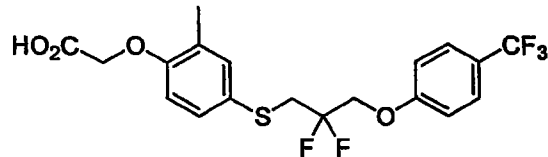
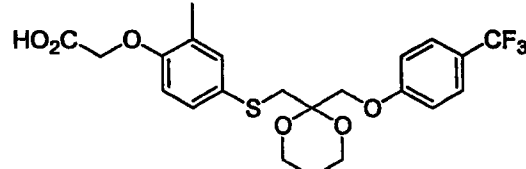
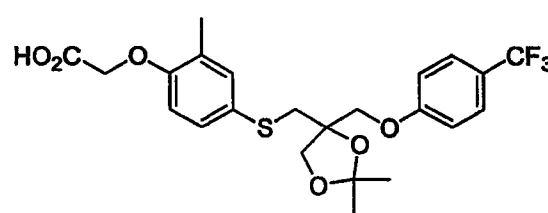
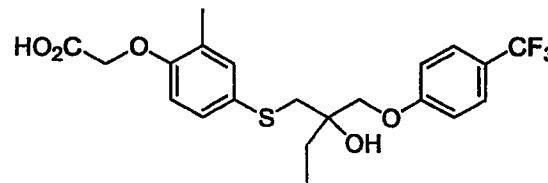
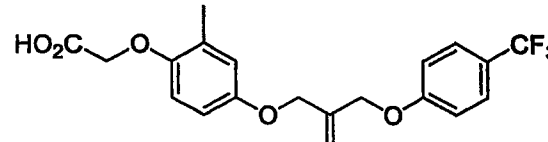
Tabell 1

Forbindelse nummer	Struktur
1	
2	
3	

4	
5	
6	
7	
8	
9	
10	

11	 <chem>COc1ccc(cc1SCC(C)=CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>
12	 <chem>COc1ccc(cc1SCC(C)=CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>
13	 <chem>COc1ccc(cc1SCC(C)=CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>
14	 <chem>COc1ccc(cc1SCC(C)=CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>
15	 <chem>COc1ccc(cc1SCC(C)=CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>
16	 <chem>COc1ccc(cc1SCC(F)=CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>
17	 <chem>COc1ccc(cc1SCC#CCOC2=CC=C(C=C2)C(F)(F)F)C(F)(F)F</chem>

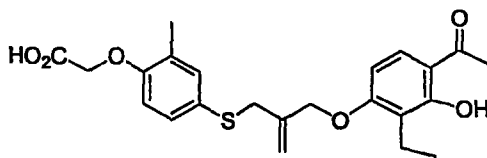
18	 <chem>COc1ccc(SCC=C(c2ccccc2)COc3ccc(C(F)(F)F)cc3)cc1COC(=O)O</chem>
19	 <chem>COc1ccc(SCC=C(c2ccc3ccccc3cc2)COc3ccc(C(F)(F)F)cc3)cc1COC(=O)O</chem>
20	 <chem>COc1ccc(SCC(=O)OC(=O)O)cc1COC(=O)O</chem>
21	 <chem>COc1ccc(SCC(=O)OC(=O)O)cc1COC(=O)O</chem>
22	 <chem>COc1ccc(SCC(=O)OC(=O)O)cc1COC(=O)O</chem>
23	 <chem>COc1ccc(SCC2(C)CC2COc3ccc(C(F)(F)F)cc3)cc1COC(=O)O</chem>

24	
25	
26	
27	
28	
29	

- 5 Der forbindelsen ifølge oppfinnelsen har minst et kiralt senter, kan de i henhold til dette foreligge som enantiomerer. Der forbindelsene har to eller flere kirale sentra kan de i tillegg foreligge som diasteromerer. Det skal være klart at alle isomerer og blandinger

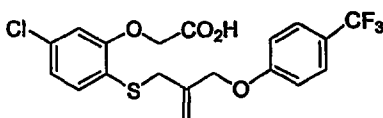
derav er omfattet av oppfinnelsens rammer. Videre kan noen av de krystallinske formler for forbindelsene foreligge som polymorfer og som sådanne er de ment å være omfattet av oppfinnelsen. I tillegg kan noen av forbindelsene danne solvater med vann, dvs. hydrater eller vanlige organiske oppløsningsmidler, og slike solvater er også ment å være omfattet av oppfinnelsens ramme.

De følgende er andre forbindelser av interesse:



10

{4-[2-(4-acetyl-3-hydroxy-2-propyl-fenoksymetyl}allylsultanyl]-2-metyl-fenoksy}-
eddiksyre



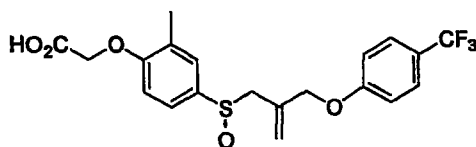
15

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,56 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 7,20 (s, 1 H), 7,17 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,42 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,15 (s, 1 H), 4,99 (s, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,61 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,63 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 2,21 (s, 3 H), 1,52 (m, 2 H), 0,92 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H);

MS (ES) mlz: 467 ($\text{M} + \text{Na}^+$);

(PPAR- δ EC_{50} : 13, 18 nM);

20



[2-metyl-4-[[2-[[4-(trifluorometyl)fenoksy]metyl]-2-propenyl]sulfinyi]fenoksy]-eddiksyre

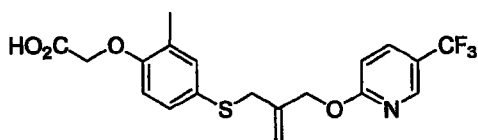
25

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (m, 3 H), 7,35 (s, 1 H), 6,93 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,75 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 5,44 (s, 1 H), 5,20 (s, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 4,52 (d, $J = 12,7$ Hz, 1 H), 4,42 (d, $J = 12,7$ Hz, 1 H), 3,77 (d, $J = 12,9$ Hz, 1 H), 3,64 (d, $J = 12,9$ Hz, 1 H), 2,28 (s, 3 H);

MS (ES) mlz: 427 ($\text{M} - \text{H}^+$);

(PPAR- δ EC_{50} : >3000 nM);

30



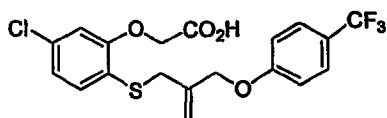
[2-metyl-4-[[2-[[[5-(trifluoromethyl)-2-pyridinyl]oksy]metyl]-2-propenyl]tio]fenoksy]-
eddijsyre

^1H NMR (300 MHz, CD_3OD) δ 8,02 (s, 1 H), 7,67 (dd, $J = 2,6, 9,6$ Hz, 1 H), 7,18 (m, 2 H),
5 6,72 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,65 (d, $J = 9,6$ Hz, 1 H), 4,82 (s, 1 H), 4,78 (s, 2 H), 4,70 (s, 2
H), 4,66 (s, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 3,48 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H);

MS (ES) m/z : 414 ($\text{M}+\text{H}^+$),

Anal, kalk. for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{NO}_4\text{S} + 0,4 \text{ H}_2\text{O}$: C, 54,26; H, 4,51; N, 3,33, Funnet: C, 54,12; H,
4,28; N, 3,56;

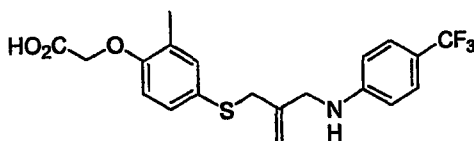
10 (PPAR- δ EC_{50} : $>3000 \text{ nM}$);



[5-klor-2-[[2-[[4-(trifluorometyl)fenoksy]metyl]-2-propenyl]tio]fenoksy]-eddijsyre

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,78 (brs, 1 H), 7,27 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,95-6,91 (m, 3
H), 6,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 5,13 (s, 1 H), 5,03 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 3,67 (s,
2 H); MS (ES) m/z : 455 ($\text{M}+\text{Na}^+$), Anal, kalk for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 52,72; H, 3,73.

Funnet: C, 52,53; H, 3,52; (PPAR- δ EC_{50} : $> 3000\text{nM}$; og



20

[2-metyl-4-[[2-[[[4-(trifluorometyl)fenyl]amino]metyl]-2-propenyl]tio]fenoksy]-eddijsyre

^1H NMR (400 MHz, $\text{MeOH}-d_4$) δ 7,29 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,21 (s, 1 H), 7,19 (dd, $J = 8,5,$
2,0 Hz, 1 H), 6,72 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 6,60 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,94 (s, 1 H), 4,80 (s, 1 H),
25 4,61 (s, 2 H), 3,88 (s, 2 H), 3,49 (s, 2 H), 2,21 (s, 3 H);

MS (ES) m/z : 412 ($\text{M}+\text{H}^+$);

(PPAR- δ EC_{50} : $>500 \text{ nM}$),

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer de beskrevne forbindelser og nær relaterte, farmasøytisk akseptable former av de beskrevne forbindelser som salter, estere, amider, hydrater eller solvatiserte former derav; maskerte eller beskyttede former, og rasemiske blandinger eller enantiomeriske eller optisk rene former.

5

Farmasøytisk akseptable salter, estere, og amider inkluderer karboksylatsalter (for eksempel, C₁₋₈ alkyl, sykloalkyl, aryl, heteroaryl, eller ikke-aromatisk heterosyklisk), aminosyre addisjonssalter, estere, og amider som ligger innenfor rimelig fordels/risiko-forhold, farmakologisk effektiv og egnet for kontakt med vev hos pasienter uten

10 undutoksisitet, irritasjon eller allergiske responser. Representative salter inkluderer hydrobromid, hydroklorid, sulfat, bisulfat, nitrat, acetat, oksalat, valerat, oleat, palmitat, stearat, laurat, borat, benzoat, lactat, fosfat, tosylat, citrat, maleat, fumarat, succinat, tartrat, naftylat, mesylat, glucoheptonat, lactiobionat, og laurylsulfonat. Disse kan inkludere alkalimetall- og alkalijordalkalimetallkationer som natrium, kalium, kalsium og

15 magnesium, så vel som ikke-toksisk ammonium, quaternarammonium, og amin kationer slik som tetrametylammonium, metylamin, trimetylammin, og etylamin. Se eksempel, S.M. Berge, et al., "Farmaceutical Salts," *J. Farm. Sci.*, 1977, 66:1-19, ansett som del av beskrivelsen. Representative farmasøytisk akseptable amider ifølge oppfinnelsen inkluderer de som er avledet fra ammoniakk, primære C₁₋₆ alkylaminer og sekundære di

20 (C₁₋₆ alkyl) aminer. Sekundære aminer inkluderer 5- eller 6-leddede heterosykliske eller heteroaromatiske ringdeler inneholdende minst et nitrogenatom og eventuelt mellom ett og to ytterligere heteroatomer. Foretrukne amider er avledet fra ammoniakk, C₁₋₃ alkyl primære aminer, og di (C₁₋₂ alkyl)aminer. Representative, farmasøytisk akseptable estere av oppfinnelsen inkluderer C₁₋₇ alkyl, C₅₋₇ sykloalkyl, fenyl, og fenyl(C₁₋₆)alkylester.

25 Foretrukne estere inkluderer metylestere.

Foreliggende oppfinnelse inkluderer også beskrevne forbindelser som har en eller flere funksjonelle grupper (for eksempel amino, eller karboksyl) maskert av en beskyttende gruppe. Noen av disse maskerte eller beskyttede forbindelsene er farmasøytisk akseptable;

30 andre vil være nyttige som intermediater. Syntetiske intermediater og prosesser beskrives her, og mindre modifikasjoner derav er også innenfor omfanget av oppfinnelsen.

HYDROKSYLBESKYTTENDE GRUPPER

Beskyttelse for hydroksylgruppen inkluderer metyletere, substituerte metyletere,

35 substituerte etyletere, substituerte benzyletere, og silyletere.

Substituerte Metyletere

Eksempler på substituerte metyletere inkluderer metyoksymetyl, metyl tiometyl, t-butyltiometyl, (fenyldimetylsilyl)metoksymetyl, benzyloksymetyl, p-metoksybenzyloksymetyl, (4-metoksyfenoksy)metyl, guaiacolmetyl, t-butoksymetyl, 4-pentenyloksymetyl, siloksymetyl, 2metoksyetoksymetyl, 2,2,2-trikloretoksymetyl, bis(2-kloretoksy)metyl, 2-(trimetylsilyl)etoksymetyl, tetrahydropyranyl, 3-bromotetrahydropyranyl, tetrahydrotiopyranyl, 1-metoksysykloheksyl, 4-metoksytetrahydropyranyl, 4-Metoksytetrahydrotiopyranyl, 4-metoksytetrahydrotiopyranyl S,S-dioksido, 1[(2-klor-4-metyl)fenyl]-4-metoksy-piperidin-4-yl, 1,4-dioksan-2-yl, tetrahydrofuran-yl, tetrahydrotiofuran-yl og 2,3,3a,4,5,6,7,7a-octahydro-7,8,8-trimetyl-4,7-metanobenzofuran-2-yl.

Substituerte Etyleter

Eksempler på substituerte etyleter inkluderer 1-etoksyetyl, 1-(2-kloretoksy)etyl, 1-metyl-1-metoksyetyl, 1-metyl-1-benzyloksyetyl, 1-metyl-1-benzyloksy-2-fluoro etyl, 2,2,2-trikloretyl, 2-trimetyl silyletyl, 2(fenylselenyl)etyl, t-butyl, allyl, p-klorfenyl, p-metoksyfenyl, 2,4-dinitrofenyl, og benzyl.

Substituerte Benzyletere

Eksempler på substituert benzyletere inkluderer p-metoksybenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, o-nitrobenzyl, p-nitrobenzyl, p-halobenzyll, 2,6-diklorbenzyl, p-cyanobenzyll, p-fenylbenzyl, 2- og 4-picolyl, 3-metyl-2-picolyl N-oksido, difenylmetyl, p, p'-dinitrobenzhydryl, 5-dibenzosuberil, trifenylmetyl, α-naftyl-difenylmetyl, p-metoksyfenyl-difenylmetyl, di(p-metoksyfenyl) fenyl metyl, tri(p-metoksyfenyl)metyl, 4-(4'-bromofenacyloksy) fenyl-difenylmetyl, 4,4',4''-tris(4,5-diklorfthalimidofenyl)metyl, 4,4',4''-tris(levulinoyloksyfenyl)-metyl, 4,4',4''-tris(benzoyloksyfenyl)metyl, 3-(Imidazol-1-ylmetyl)bis(4',4''-dimetoksyfenyl)metyl, 1,1-bis(4-metoksyfenyl)-1'-pyrenylmetyl, 9-anthryl, 9-(9-fenyl)xanthenyl, 9-(9-fenyl-10-okso)anthryl, 1,3-benzoditiolan-2-yl, og benzisotiazolyl S,S-dioxido.

Silyleter

Eksempler på silyleter inkluderer trimetylsilyl, trietylsilyl, triisopropylsilyl, dimetyl-isopropylsilyl, dietylisopropylsilyl, dimetylteksylsilyl, t-Butyldimetylsilyl, t-butyl-difenylsilyl, tribenzylsilyl, tri-p-xylylsilyl, trifenylsilyl, difenylmetylsilyl, og t-butylmetoksyfenylsilyl.

Estere

I tillegg til etere kan en hydroksylgruppe være beskyttet som en ester. Eksempler på estere inkluderer format, benzoylformat, acetat, kloracetat, dichloroacetat, trikloracetat, trifluoroacetat, metoksyacetat, trifenylmetoksyacetat, fenoksyacetat, *p*-klorfenoksyacetat, *p*-*P*-fenylacetat, 3-fenylpropionat, 4-okso-pentanoat(levulinat), 4,4(etyleneditio)pentanoat, pivaloat, adamantooat, crotonat, 4-metoksy-crotonat, benzoat, *p*-fenylbenzoat, 2,4,6-trimetylbenzoat(mesitoat)

Karbonater

- Eksempler på karbonater inkluderer metyl, 9-fluorenylmetyl, etyl, 2,2,2-trichloroetyl, 2-(trimetylsilyl)etyl, 2-(fenylsulfonyl)etyl, 2-(trifenylfosfonio)etyl, isobutyl, vinyl, allyl, *p*-nitrofenyl, benzyl, *p*-metoksybenzyl, 3,4-dimetoksybenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-nitrobenzyl, *S*-benzyltiokarbonat, 4-etoksy-1-naftyl, og metylditiokarbonat.

Assistert spalting

Eksempler på assistert spalting inkluderer 2-iodobenzoat, 4-azidobutytrat, 4-nitro-4-metyl-pentanoat, *o*-(dibromometyl)benzoat, 2-formylbenzensulfonat, 2-(metyltiometoksy)etyl-karbonat, 4-(metyltiometoksy)butytrat, og 2-(metyltiometoksymetyl)benzoat.

Diverse Estere

- Eksempler på diverse estere inkluderer 2,6-diklor-4-metyl-fenoksyacetat, 2,6-diklor-4-(1,1,3,3-tetrametyl butyl) fenoksyacetat, 2,4-bis(1,1-dimetylpropyl)fenoksyacetat, klorodifenylacetat, isobutytrat, monosuccinoat, (E)-2-metyl-2-butenooat(tigloot), *o*-(metoksykarbonyl)benzoat, *p*-*P*-benzoat, α -nafthooat, nitrat, alkyl N,N,N',N'-tetrametyl-fosfordiamidat, N-fenylkarbamater, borat, dimetylfosfinotioyl, og 2,4-dinitrofenylsulfenat

Sulfonater

Eksempler på sulfonater inkluderer sulfat, metanesulfonat(mesylat), benzylsulfonat, og tosylat.

30

AMINO BESKYTTENDE GRUPPER

Beskyttelse for aminogruppen inkluderer karbamater, amider, og spesielle-NH beskyttende grupper.

- Eksempler på karbamater inkluderer metyl- og etylkarbamater, substituert etylkarbamater, assisterte spaltingskarbamater fotolytiske spaltingskarbamater, urea-type derivater, og diverse karbamater.

Karbamater

Eksempler på metyl- og etylkarbamater inkluderer metyl og etyl, 9-fluorenylmetyl, 9-(2-sulfo)fluorenylmetyl, 9-(2,7-dibromo)fluorenylmetyl, 2,7-di-*t*-butyl-[9-(10,10-diokso-
 5 10,10,10,10-tetrahydrotioksantyl)]metyl, og 4metoksyfenacyl.

Substituert Etyl

Eksempler på substitueret etylkarbamater inkluderer 2,2,2-trikloretyl, 2trimetylsilyletyl, 2-fenyletyl, 1-(1-adamantyl)-1-metyletyl, 1,1-dimetyl-2-haloetyl, 1,1-dimetyl-2,2-dibromo-
 10 etyl, 1,1-dimetyl-2,2,2-trikloretyl, 1-metyl-1-(4-bifenyl)etyl, 1-(3,5-di-*t*-butylfenyl)-1-metyletyl, 2-(2'- og 4'pyridyl)etyl, 2-(N,N-disykloheksylkarboksamido)etyl, *t*-butyl, 1-adamantyl, vinyl, allyl, 1-isopropylallyl, cinnamyl, 4-nitrocinnamyl, 8-quinolyl, N-hydroksypiperidiny, alkyliditio, benzyl, *p*-metoksybenzyl, *p*-nitrobenzyl, *p*-bromobenzy, *p*-klorbenzyl, 2,4-diklorbenzyl, 4-metylsulfinylbenzyl, 9-antrylmetyl og difenylmetyl.

15

Assistert spalting

Eksempler på assistert spalting inkluderer 2-metyltio etyl, 2-metylsulfonyletyl, 2-(*p*-toluenesulfonyl)etyl, [2-(1,3-ditianyl)]metyl, 4metyltiofenyl, 2,4-dimetyltiofenyl, 2-fosfonioetyl, 2-trifenylfosfonioisopropyl, 1,1-dimetyl-2-cyanoetyl, *m*-klor-pacyloksy-
 20 benzyl, *p*-(dihydroksyboryl)benzyl, 5-benzisoksazolylmetyl, og 2-(trifluorometyl)-6-kromonylmetyl.

Fotolytisk spalting

Eksempler på fotolytisk spalting inkluderer *m*-nitrofenyl, 3,5dimetoksybenzyl, *o*-nitro-
 25 benzyl, 3,4-dimetoksy-6-nitrobenzyl, og fenyl(onitrofenyl)metyl.

Urea-Type Derivater

Eksempler på urea-type derivater inkluderer fenotiazinyl-(10)-karbonylderivativ, N'-*p*-toluenesulfonylaminokarbonyl, og N'-fenylaminotiokarbonyl.

30

Diverse Karbamater

Eksempler på diverse karbamater inkluderer *t*-amyl, S-benzyl tiokarbat, *p*-cyanobenzyl, syklobutyl, sykloheksyl, syklopentyl, syklopropylmetyl, *p*-decyloksybenzyl, diisopropyl metyl, 2,2-dimetoksykarbonylviny, *o*-(N,N-dimetylkarboksamido)benzyl,
 35 1,1-dimetyl-3(N,N-dimetylkarboksamido)propyl, 1,1-dimetylpropynyl, di(2-pyridyl)metyl, 2-furanylmetyl, 2-iodoetyl, isobornyl, isobutyl, isonicotiny, *p*-(*p'* Metoksy-fenylazo)benzyl, 1-metylcyklobutyl, 1-*m* etyl sykloheksyl, 1-metyl-1syklopropylmetyl, 1-

metyl-1-(3,5-dimetoksyfenyl)etyl, 1-metyl-1-(*p*-fenylazofenyl)etyl, 1-metyl-1-fenyletyl, 1-metyl- 1-(4-pyridyl)etyl, fenyl, *p*-(fenylazo)benzyl, 2,4,6-tri-*t*-butylfenyl, 4(trimetyl-ammonium)benzyl, og 2,4,6-trimetylbenzyl.

5 Eksempler på amider inkluderer:

Amider

N-formyl, N-acetyl, N-kloracetyl, N-trikloracetyl, N-trifluoroacetyl, N-fenylacetyl, N-3-fenylpropionyl, N-picolinoyl, N-3-pyridylkarboksamid, N-benzoylfenylalanyl derivater,
10 N-benzoyl, N-*p*-fenylbenzoyl.

Assistert spalting

N-*o*-nitrofenylacetyl, N-*o*-nitrofenoksyacetyl, N-acetoacetyl, (N'ditiobenzylloksykarbonyl-amino)acetyl, N-3-(*p*-hydroksyfenyl)propionyl, N-3-(*o*-nitrofenyl)propionyl, N-2-metyl-
15 2-(*o*-nitrofenoksy)propionyl, N-2-metyl-2-(*o*-fenylazofenoksy)propionyl, N-4-klorbutyryl, N-3-metyl-3-nitrobutyryl, N-onitrocinnamoyl, N-acetylmethionine derivative, N-*o*-nitrobenzoyl, N-*o*-(benzoyloksymetyl)benzoyl, og 4,5-difenyl-3-oksazolin-2-on.

Sykliske Imidderivater

20 N-ftalimid, N-ditiasuccinoyl, N-2,3-difenylmaleoyl, N-2,5dimetylpyrrolyl, N-1,1,4,4-tetrametyl disilylazasyklopentane adduct, 5substituert 1,3-dimetyl-1,3,5-triazasykloheksan-2-on, 5-substituert 1,3dibenzyl-1,3,5-triazasykloheksan-2-on, og 1-substituert 3,5-dinitro-4-pyridonyl.

25 SPESIELLE NH-BESKYTTENDE GRUPPER

Eksempler på spesielle NH-beskyttende grupper inkluderer

N-Alkyl- og N-Arylaminer

N-metyl, N-allyl, N-[2-(trimetylsilyl)etoksy)metyl, N-3-acetoksypropyl, N(1-isopropyl -4-nitro-2-okso-3- pyrrol i n-3-yl), quaternary ammonium salter, N-benzyl, N-di(4-metoksy-
30 fenyl)metyl, N-5-dibenzosuberyl, N-trifenylmetyl, N-(4-metoksyfenyl)difenylmetyl, N-9-fenylfluorenyl, N-2,7-diklor-9-fluorenylmetylen, N-ferrocenylmetyl, og N-2-picolylamin N'-oksid.

Iminderivater

35 N-1, 1-d imetylitiometylen, N-benzyliden, N-*p*-metoksybenzyliden, N-difenylmetylen, N-[(2-pyridyl)mesityl]metylen, og N-(N' ,N'dimetylaminometylen).

BESKYTTELSE FOR KARBOKSYLGRUPPEN

Estere

Eksempler på estere inkluderer format, benzoylformat, acetat, trikloracetat, trifluoroacetat,
5 metoksyacetat, fenoksyacetat, *p*-klorfenoksyacetat, benzoat.

Substituerede Metylestere

Eksempler på substituerede metylestere inkluderer 9-fluorenylmetyl, metoksymetyl,
metylthiometyl, tetrahydropyranyl, tetrahydrofuranyl, metoksyetoksymetyl, 2-
10 (trimetylsilyl)etoksymetyl, benzyltoksymetyl, fenacyl, *p*-bromofenacyl, α -metylphenacyl, *p*-
metoksyphenacyl, karboksamidometyl, og *N*-fthalimidometyl.

2-Substituerede Eylestere

Eksempler på 2-substituerede eylestere inkluderer 2,2,2-trikloretyl, 2-haloetyl, ω -kloralkyl,
15 2-(trimetylsilyl)etyl, 2-metyltioetyl, 1,3-ditianyl-2-metyl, 2-(*p*-nitrofenylsulfenyl)etyl, 2-
(*p*-toluenesulfonyl)etyl, 2-(2'-pyridyl)etyl, 2-(difenylfosfino)etyl, 1-metyl-1-fenyl etyl, *t*-
butyl, syklopentyl, sykhexyl, allyl, 3-buten-1-yl, 4-(trimetylsilyl)-2-buten-1-yl,
cinnamyl, α -metylcinnamyl, fenyl, *p*-(methylmercapto)fenyl og benzyl.

20 Substituerede Benzylestere

Eksempler på substituerede benzylestere inkluderer difenylmetyl, bis(*o*-nitrofenyl)metyl, 9-
anthrylmetyl, 2-(9,10-diokso)antrilmetyl, 5-dibenzosuberil, 1-pyrenylmetyl, 2-
(trifluorometyl)-6-kromylmetyl, 2,4,6-trimetylbenzyl, *p*-bromobenzyl, *o*-nitrobenzyl, *p*-
nitrobenzyl, *p*-metoksybenzyl, 2,6-dimetoksybenzyl, 4-(metylsulfinyl)benzyl, 4-
25 sulfobenzyl, piperonyl, 4-picolyl og *p*-P-benzyl.

Silylestere

Eksempler på silylestere inkluderer trimetylsilyl, trietylsilyl, *t*-butyldimetylsilyl, *i*-propyl-
dimetylsilyl, fenyldimetylsilyl og di-*t*-butyldimetylsilyl.

30

Aktiverede Estere

Eksempler på aktiverede estere inkluderer tioler.

Diverse Derivater

35 Eksempler på diverse derivaer inkluderer oksazoler, 2-alkyl-1,3-oksazoliner, 4-alkyl-5-
okso-1,3-oksazolidiner, 5-alkyl-4-okso-1,3-dioksolaner, ortoestere, fenylgruppe og
pentaaminokobolt(III) kompleks.

Stanylestere

Eksempler på stanylestere inkluderer trietylstanyl og tri-*n*-butylstanyl.

5 C. Syntese

De beskrevne forbindelser kan fremstilles i henhold til tradisjonell, organisk syntese metoder så vel som matriks- eller kombinatoriske syntesemetoder. Reaksjonsskjemaene A til G beskriver antydende synteseveier. Ved bruk av disse skjemaer, retningslinjene nedenfor og eksemplene i forbindelsene 1 til 28, vil en fagmann på området kunne utvikle
10 analoge eller tilsvarende metoder for en gitt forbindelse. Disse metoder er representative for det foretrukne synteseskjema.

Fagmannen på området vil erkjenne at syntese av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan påvirkes ved å erverve et mellomprodukt eller beskyttende mellomprodukt som beskrevet
15 i et hvilket som helst av de nedenfor angitte skjemaer. Fagmannen på området vil videre erkjenne at under en hvilken som helst av prosessene for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan det være nødvendig og/eller ønskelig å beskytte sensitive eller reaktive grupper i et hvilket som helst av molekylene det angår. Dette kan oppnås ved hjelp av konvensjonelle beskyttelsesgrupper som for eksempel beskrevet i "Protective
20 Grupper in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1991. Disse beskyttelsesgrupper kan fjernes på et hensiktsmessig trinn ved bruk av i og for seg kjente metoder.

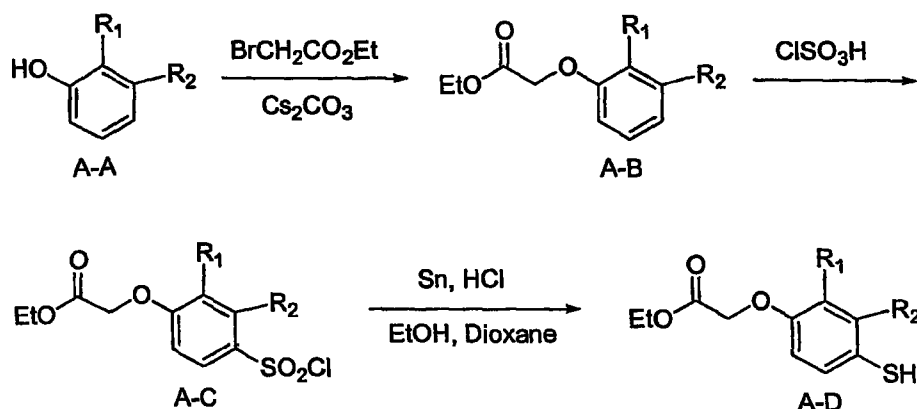
Der prosessene for fremstilling av forbindelsene ifølge oppfinnelsen gir opphav til stereo-isomerer, kan disse isomerer isoleres ved konvensjonelle teknikker som preparativ
25 kromatografi. Forbindelsene kan fremstilles i rasemisk form eller individuelle enantiomerer kan fremstilles enten ved enantiospesifikk syntese eller ved oppløsning. Forbindelsene kan for eksempel oppløses i komponentenantimeren idet standard teknikker som dannes av diastereomere par ved saltdannelse. Forbindelsene kan også oppløses ved dannelse av diastereomerester eller amider fulgt av kromatografisk
30 separering og fjerning av kjerale hjelpestoff. Alternativt kan forbindelsene oppløses ved bruk av en kiral HPLC-kolonne.

Eksempler på de beskrevne synteseveier inkluderer eksemplene 1 til 7. Forbindelser analoge med målforbindelsene for disse eksempler kan fremstilles i henhold til tilsvarende
35 veier. De beskrevne forbindelser er brukbare i grunnforskning og som farmasøytiske midler som beskrevet i neste seksjon.

Generelle retningslinjer

En foretrukket syntese av formel (I) er vist i reaksjonsskjema A til G. .

Skjema A. Syntese A-D

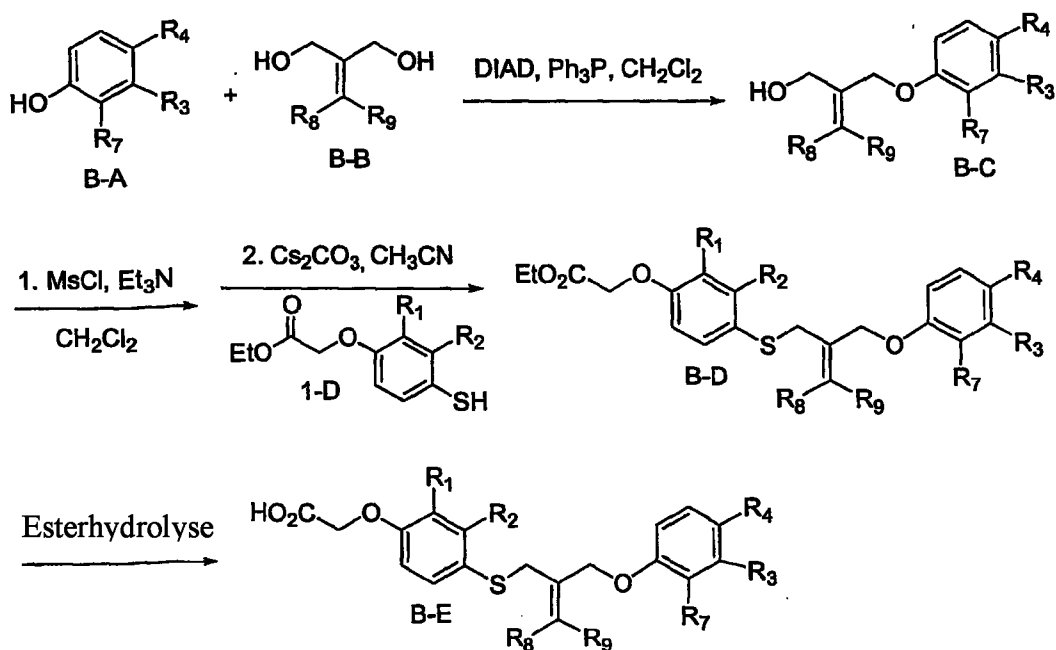


- 5 I henhold til skjema A blir fenol A-A, en varietet som er kommersielt tilgjengelig (slik som 3-metylphenol, 2-etylphenol, 2-propylphenol, 2,3-dimetylphenol, 2-chlorofenol, 2,3-diklorfenol, 2-bromofenol, og 2-aminofenol), er alkylert for å gi en fenoksyeddiksyre etylester A-B med en egnet halogeneddiksyreester slik som bromoeddiksyreetyl ester, i nærvær av en egnet base som Cs_2CO_3 , K_2CO_3 , eller NaH , i et egnet oppløsningsmiddel som CH_3CN eller THF. Sulfonring av fenoksyeddiksyreetyler A-B med en egnet sulfonringsmiddel som klorsulfonsyre, inntreer selektivt i paraposisjon for å gi 4-klor-sulfonylfenoksyeddiksyreetyler A-C. Transformerings av sulfonylklorid A-C til benzentiol A-D gjennomføres ved bruk av et metall som reduksjonsmiddel, for eksempel tinn eller sink, i et surt medium som etanol eller dioksan.

15

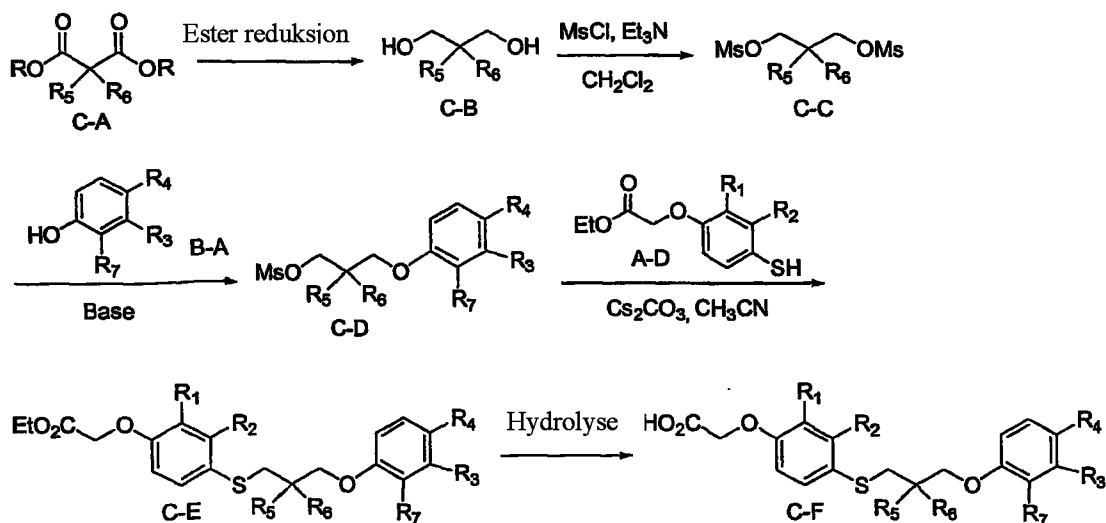
I skjema B, D, og E, kan R_8 og R_9 velges fra, for eksempel, H, C_{1-8} alkyl, C_{2-8} alkenyl, fenyl, halo, og cyano.

Skjema B



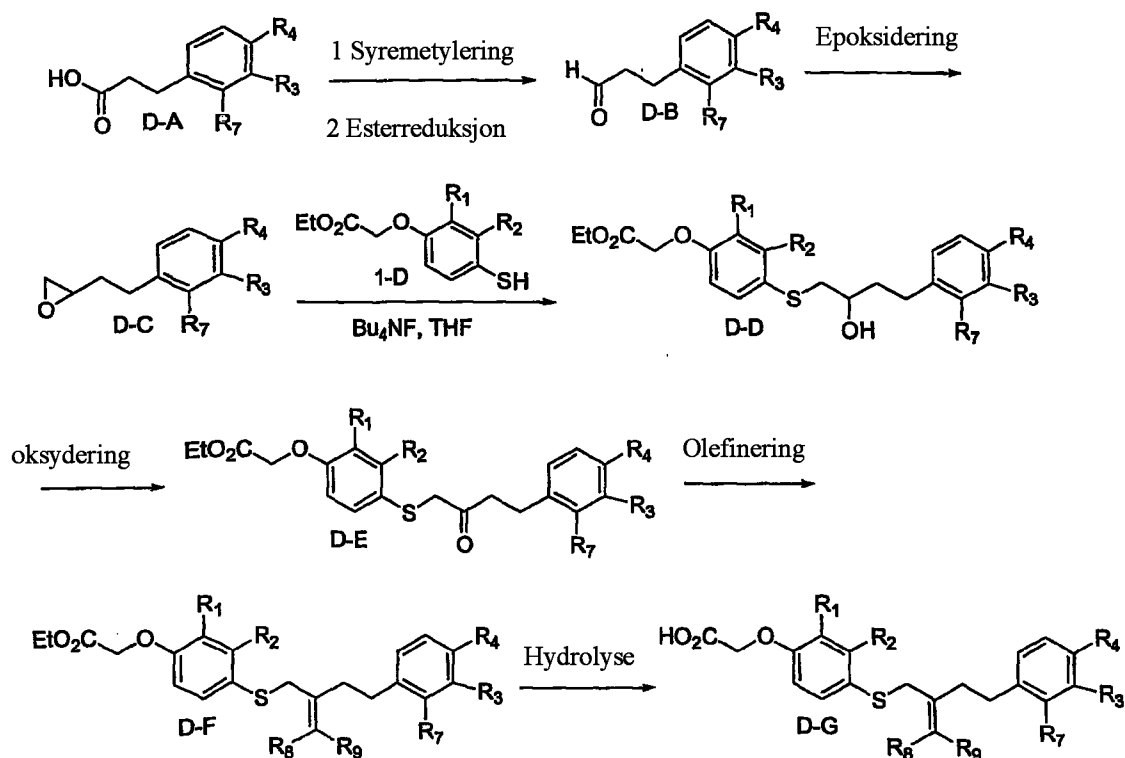
- I skjema B gir en Mitsunobu reaksjon av 1,3-diol B-B men fenol B-A alkoholen B-C ved
- 5 å benytte et triarylfosfin slik som trifenyfosfin, og en azodikarbonylreagens slik som diisopropylazodikarboksylat, i et egnet oppløsningsmiddel slik som THF. Fenoksyeddiksyreetyler B-D oppnås i to trinn: (1) konvertering av alkohol B-C til mesylat under standard betingelser ved å benytte metansulfonyl klorid og trietylamin i et egnet oppløsningsmiddel slik som CH₂Cl₂, og (2) alkylering av benzenthioet B-D, fremstilt i
- 10 henhold til skjema A, med mesylatintermediat ved bruk av en egnet base som Cs₂CO₃, K₂CO₃, eller NaH, i et egnet oppløsningsmiddel slik som CH₃CN eller THF, under nitrogen. Under standard forsåpningsbetingelser blir fenoksyeddiksyreetyler B-D konvertert til syre B-E under nitrogen. De foretrukne hydrolysebetingelser inkluderer bruk av NaOH og en base i et vandig alkoholisk oppløsningsmiddelsystem slik som vann-
- 15 metanol, eller ved bruk av LiOH som en base under et mildere vann-THF system.

Skjema C



I skjema C, blir R₅ og R₆ substituert malonat C-A redusert til propan-1,3-diol C-B ved anvendelse av et egnet reduksjonsmiddel slik som litiumaluminumhydrid eller diisobutylaluminumhydrid. Etter at propan-1,3-diol C-B er konvertert til dimesylat, C-C ved bruk av metansulfonylchlorid og trietylamin i et egnet oppløsningsmiddel som CH₂Cl₂, reagerer C-C med fenol B-A i nærvær av en egnet base som Cs₂CO₃, K₂CO₃, eller NaH i et egnet oppløsningsmiddel som CH₃CN eller THF for å gi mesylatet C-D. Fenoksyeddiksyreetyler C-E oppnås ved alkylering av benzenthio A-D, fremstilt i henhold til skjema A ovenfor, med mesylat C-D ved bruk av en egnet base som Cs₂CO₃, K₂CO₃, eller NaH i et egnet oppløsningsmiddel som CH₃CN eller THF under nitrogen. Under standard forsåpningsbetingelser blir fenoksyeddiksyreetyler C-E konvertert til syre C-F under nitrogen. De foretrukne hydrolysebetingelser inkluderer bruk av NaOH som en base i et vandig, alkoholisk oppløsningsmiddelsystem slik som vann-metanol, eller bruk av LiOH som en base i et mildere vann-THF system.

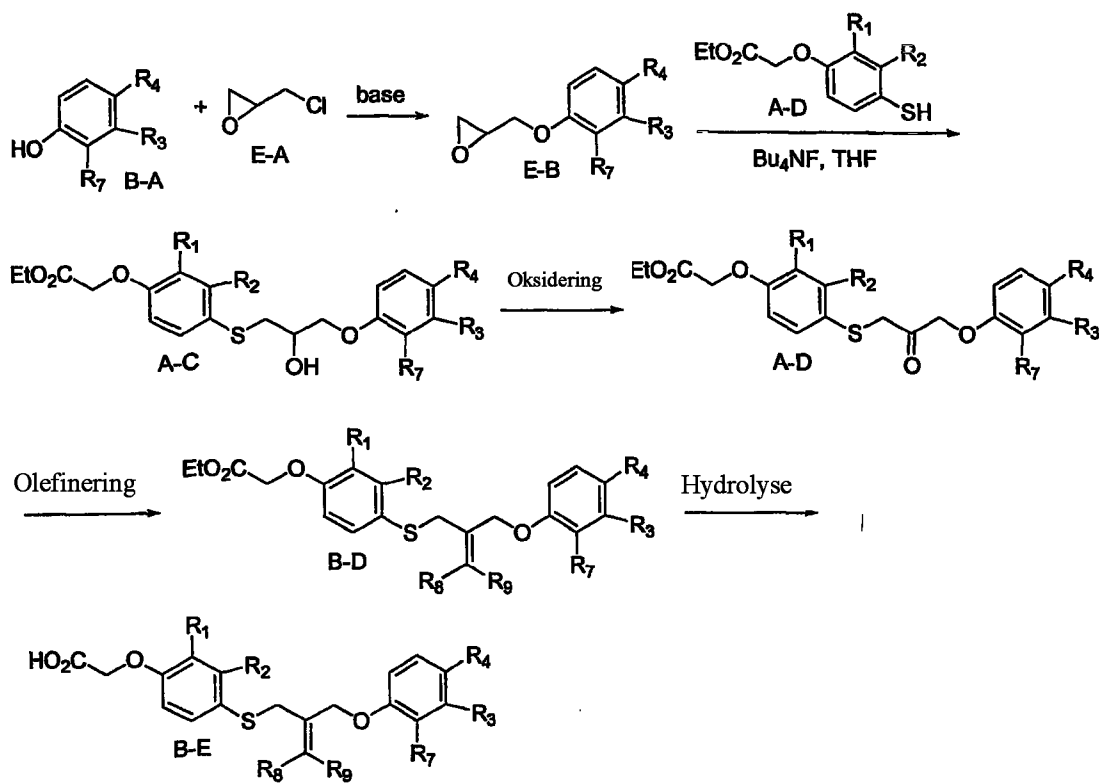
Skjema D



I henhold til skjema D kan aldehydet D-B fremstilles i to trinn ved metylering av syre D-A ved bruk av (trimetysilyl)diazometan som metyleringsmiddel fulgt av reduksjon av metylestermellomprodukt med et egnet reduksjonmiddel som diisobutylaluminumhydrid.

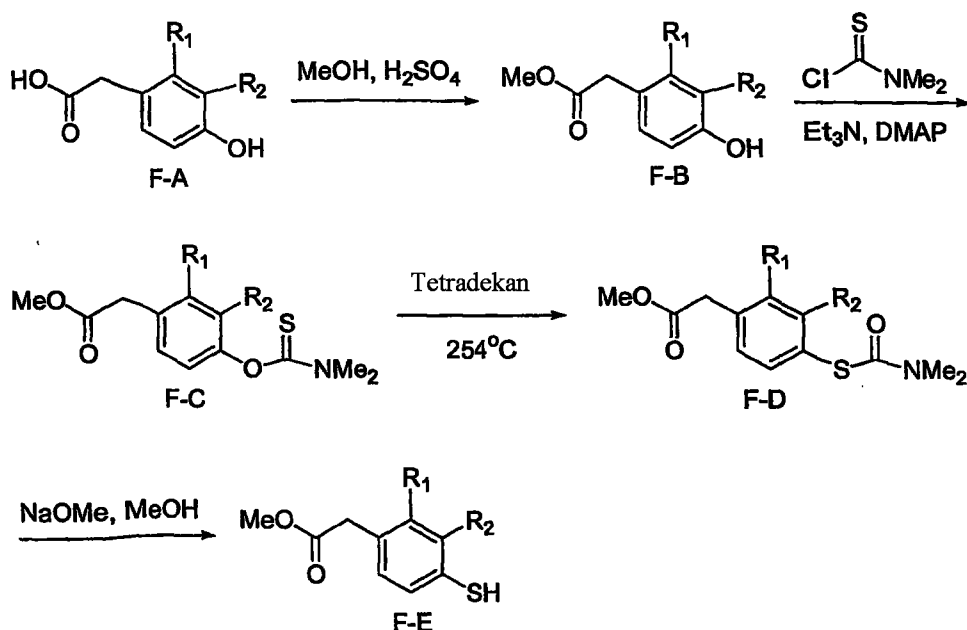
- 5 Aldehyde D-B overføres til epoksid D-C ved omsetning med dimetylsulfoniummetylid, som genereres in situ ved behandling av trimetylsulfoniumjodid med en sterk base som DMSO anion. Epoksideringsåpningen av D-C med benzentiol A-D i nærvær av en katalytisk mengde tetrabutylammoniumfluorid gir alkoholen D-D, som i sin tur oksideres til keton D-E under milde oksidasjonsbetingelser ved bruk av eddiksyreanhydrid og dimetylsulfoksid. Flere typer olefiner av ketont D-E kan gjennomføres for å gi alken D-F. For
- 10 eksempel vil en Wittig-reaksjon og olefinering med D-E Tebbe-reagens, gi D-F. Til slutt gir forsåpning av etylester D-F under standardbetingelser syre D-G.

Skjema E



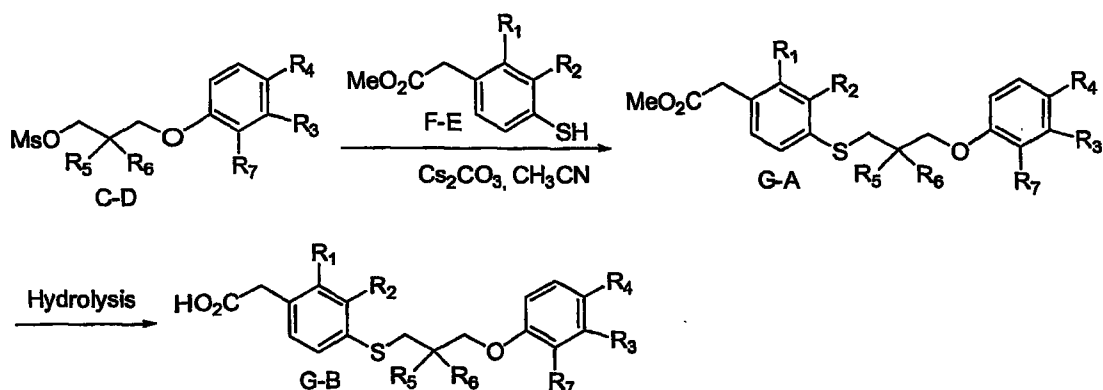
- Skjema E viser en annen vei for å fremstille syre E-E som vist i skjema B. I skjema E blir epoksid E-B oppnådd ved behandling av fenol B-A ved en egnet base som cesiumkarbonat fult av alkylering med 2-klormetyloksiran E-A. Epoksidringåpning av E-B med benzenthiole A-D, fremstilt i skjema A ovenfor, under nærvær av katalytiske mengder av tetrabutylammoniumfluorid gir alkoholen E-C som oksideres til keton E-D under milde oksidasjonsbetingelser ved bruk av eddiksyreanhydrid og dimetylsulfoksid. Flere typer olefinering av keton E-D kan gjennomføres for å gi alkenet B-D. For eksempel vil en Wittig-reaksjon og olefinering av E-D med Tebbe-reagens gi alt B-D. Til slutt gir forsåpning av etylester B-D under standardbetingelser syren B-E.

Skjema F, Syntese av F-E



I henhold til skjema F, blir (4-hydroksyfenyl) eddiksyre F-A, der en varietet av kommersielt tilgjengelige (slik som 3-bromo-4-hydroksyfenyl eddiksyre, 3-klor-4-hydroksyfenyleddiksyre, 3-fluoro-4-hydroksyfenyleddiksyre, 4-hydroksy-3-metoksyfenyl eddiksyre, og 4-hydroksy-3-nitrofenyleddiksyre), metylert for å danne (4-hydroksyfenyl) eddiksyremetylester F-B i metanol i nærvær av en katalytisk mengde av en egnet syre slik som slik som svovel- eller saltsyre. Fenolen F-B konverteres til (4dimetyltiokarbamoyloksyfenyl) eddiksyremetylester F-C ved omsetning med dimetyltiokarbamoylchlorid i nærvær av noen egnede baser slik som trietylamin og 4-(dimetylamo)pyridin. Ved høy temperatur og i det foretrukne temperaturområdet på 250 til 300 °C, blir F-C omleiret til (4 Dimetylkarbamoylsulfanylfenyl) eddiksyremetylester F-D i et høyt kokende oppløsningsmiddel som tetradekan. Ved behandling med en egnet base som natriummetoksid blir F-d transformert til (4merkaptofenyl)eddiksyremetylester F-E

Skjema G

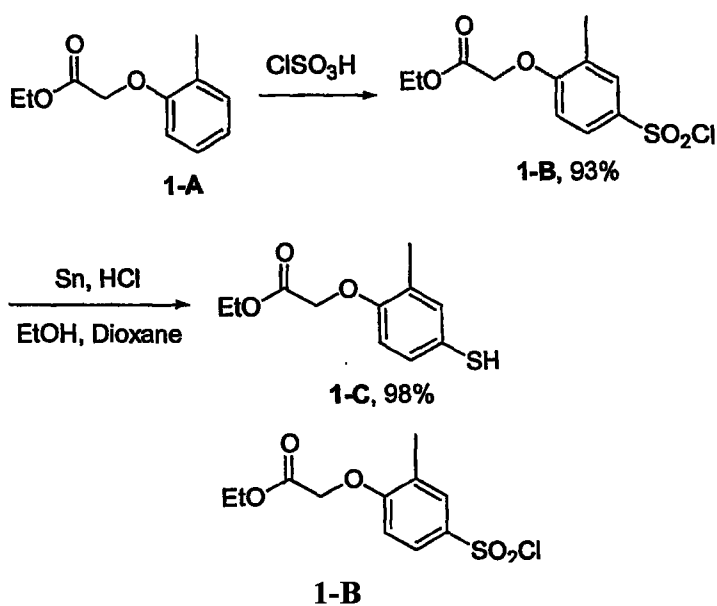


I skjema G, blir eddiksyremetylester G-A oppnådd ved alkylering av benzenthio F-E, preparert i henhold til skjema F ovenfor, med mesylat C-D ved bruk av en egnet base som Cs₂CO₃, K₂CO₃, eller NaH i et egnet oppløsningsmiddel som CH₃CN eller THF under nitrogen. Under standard forsåpningsbetingelser blir metylester G-A hydrolysert til syre G-B.

Eksempler

Eksempel I

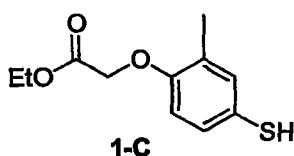
Skjema 1



(4-Klorsulfonyl-2-metyl-fenoksy)-eddiksyreetyler

Til en kolbe inneholdende klorsulfonsyre (15,0 mL, 226 mmol) ble det ved 4 °C sakte tilsatt etyl (2-metylphenoksy)acetat 1-A (10,0 g, 51,6 mmol). Blandingen ble rørt ved 4 °C i 30 min og ved romtemperatur i 2t, og så helt over i isvann. Det utfelte hvite faststoffet ble filtrert, vasket med vann, og tørket under vakuum over natten og man oppnådde 14,0 g
 5 (93 %) av 1-B som et hvitt fast stoff;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,87-7,84 (m, 2 H), 6,80 (d, $J = 9,5$ Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,29 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,37 (s, 3 H), 1,31 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H)• MS (FS' m/z: 315 ($\text{M} + \text{Na}^+$)).



(4-Mercapto-2-metyl-fenoksy)-eddiksyreetyler

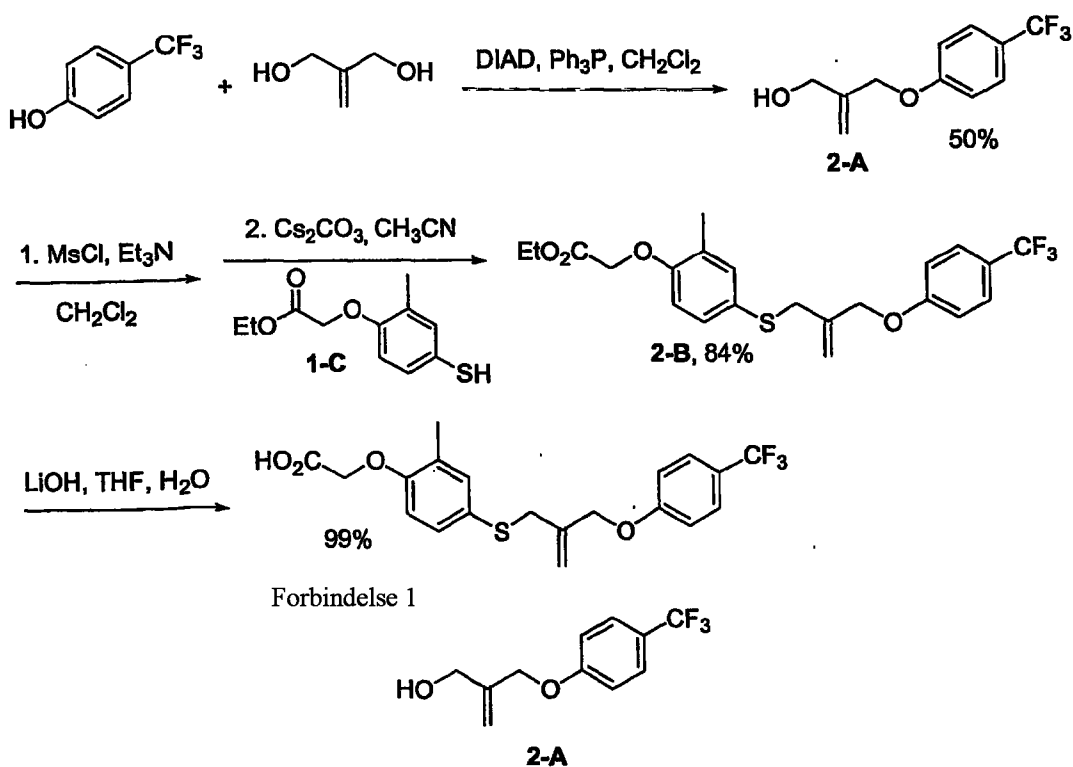
10

Til en løsning av 1-B (4,70 g, 16,1 mmol) i EtOH (20 mL) ble det tilsatt en oppløsning 4,0 M HCl i dioksan (20 mL) fulgt av 100 mesh tinnpulver (9,80 g, 82,6 mmol) i porsjoner.
 15 Blandingen ble brakt til tilbakeløp i 2 t, helt i CH_2Cl_2 /is (100 mL), og filtrert. Filtratet ble separert og det vandige sjiktet ekstrahert med CH_2Cl_2 . De kombinerte, organiske faser ble vasket med vann, tørket og konsentrert for å gi 3,56 g (98 %) av 1-C som en gul olje;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,14-7,03 (m, 2 H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H).

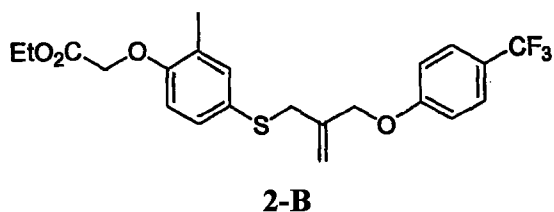
20

Skjema 2



2-(4-Trifluorometyl-fenoksymetyl)-prop-2-en-1-ol

- 5 Til en blanding av 4-trifluorometylphenol (49,0 g, 302 mmol), 2-metylen1,3-propanediol (40,0 g, 454 mmol), og diisopropylazodikarboksylat (67,4 g, 333 mmol) i CH_2Cl_2 (400 ml) ved 0 °C ble det dråpevis tilsatt en løsning av trifenyfosfin (87,2 g, 333 mmol) i CH_2Cl_2 (400 ml). Etter at blandingen ble rørt i 0 °C og deretter tillatt oppvarming til romtemperatur over natten, ble CH_2Cl_2 fordampet under redusert trykk. Til resten ble det
- 10 satt Et_2O og heksan, og blandingen ble avkjølt til 0 °C. Det presipiterte faststoffet ble filtrert og filtratet ble konsentrert og kolonnekromatografert med (EtOAc/heksan : 1/4) for å gi 35,2 g (50 %) av 2-A;
- $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,99 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 5,33 (d, $J = 0,9$ Hz, 1 H), 5,29 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,27 (d, $J = 6,0$ Hz, 2H).
- 15

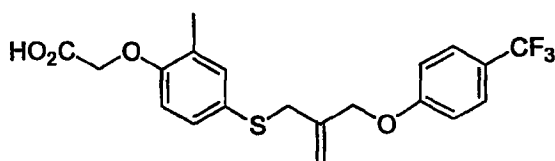


{2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

Generell prosedyre I for dannelse av tioeter:

Til en løsning av 2-A (18,1 g, 78,2 mmol) i CH_2Cl_2 (400 mL) ved 0 °C ble det tilsatt Et_3N (23,0 mL, 165 mmol) og metanesulfonylchlorid (13,4 g, 117 mmol). Blandingen ble rørt ved 0 °C i 1 t og romtemperatur over natten og fortynnet med mettet NaHCO_3 (100 mL). Det organiske sjiktet ble separert og det vandige sjiktet ekstrahert 3 ganger med CH_2Cl_2 . De organiske fasene ble tørket og konsentrert for å gi 24,2 g av råproduktet.

En blanding av det ovenfor oppnådde råproduktet, (4-mercapto-2-metylphenoksy)eddiksyreetyl ester 1-C (21,2 g, 93,8 mmol), og Cs_2CO_3 (76,2 g, 234 mmol) i CH_3CN (290 ml) ble rørt ved romtemperatur i 2 t. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med CH_2Cl_2 . det kombinerte organiske sjiktet ble tørket, konsentrert, og kolonnekromatografert (EtOAc/heksan: 1/10) og man oppnådde 28,8 g (84 %) av 2-B;
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,4$, 2,2 Hz, 1H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



Forbindelse 1

{2-Metyl-4[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre

Generell prosedyre 2 for hydrolyse av etyl- og metylestere:

Til en løsning av 2-B (28,8 g, 65,5 mmol) i THF (576 ml) ble det ved 0 °C under N_2 tilsatt 1,0 M LiOH (131 mL, 131 mmol). Etter røring ved 0 °C i 45 min og ved romtemperatur i 2,5 t, ble blandingen avkjølt til 0 °C, surgjort med 1 M HCl , og ekstrahert 3 ganger med EtOAc. Ekstraktene ble tørket, konsentrert og renset ved kolonnekromatografi og man oppnådde 26,7 g (99 %) av forbindelse 1;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,17 (dd, $J = 8,4$, 2,2 Hz, 1H), 6,95 (d, $J = 8,6$ Hz, 2H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,14 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,99 (d, $J = 1,0$ Hz, 1H), 4,65 (s, 4H), 3,57 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); MS (ES) m/z : 435 ($\text{M} + \text{Na}^+$),

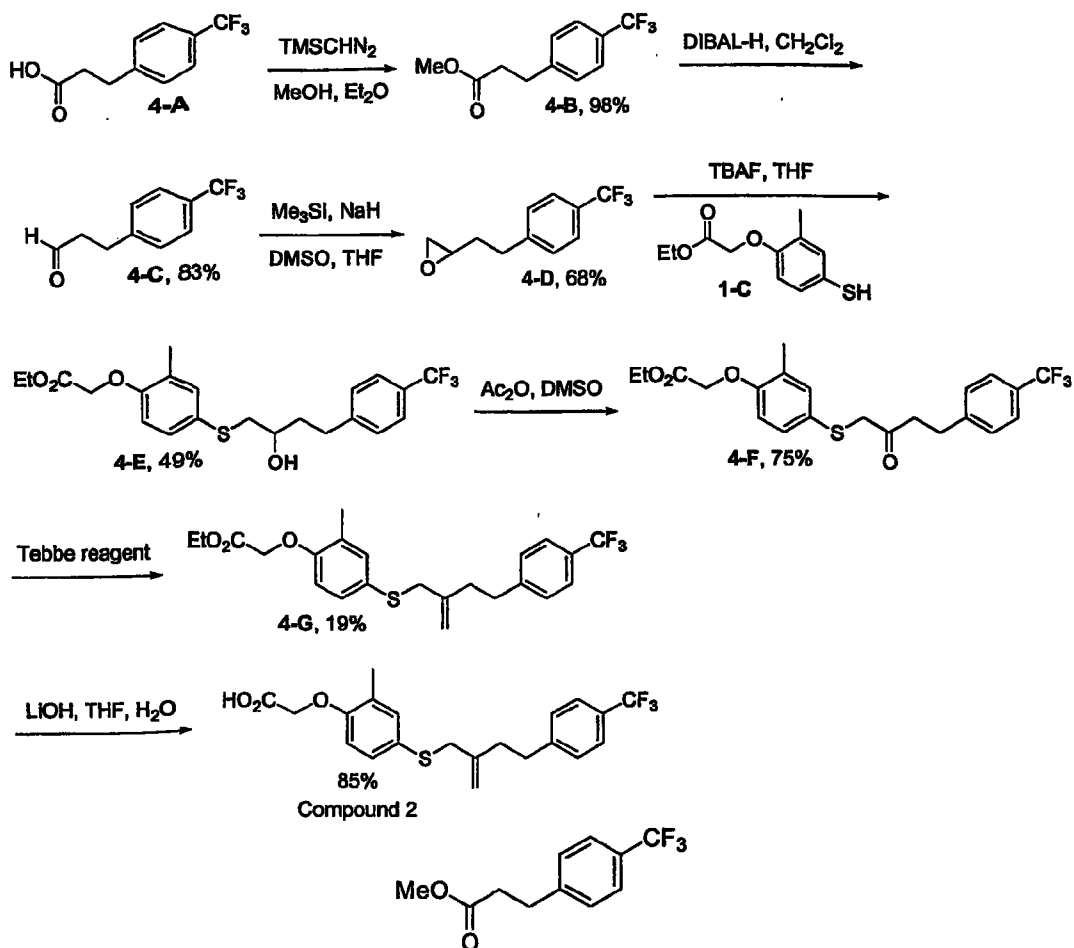
Elementanalyse for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{O}_4\text{F}_3\text{S}$, 0,1. H_2O :

Beregnet: C, 57,99; H, 4,67; S, 7,74; F, 13,76;

Funnet: C, 58,06; H, 4,64; S, 7,46; F, 13,91.

Eksempel II

Skjema 4

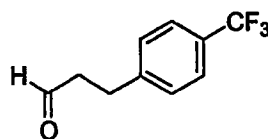


3-(4-Trifluorometyl-fenyl)-propionsyremetylester

Til en løsning av 4-A (1,00 g, 4,59 mmol) i Et₂O (20 ml) og MeOH (10 ml) ble det tilsatt
 1,0 M (trimetylsilyl)diazometan (9,16 mL, 9,16 mmol) i heksan. Etter røring ved rom-
 temperatur i 1 t, ble løsemiddelet fjernet under redusert trykk. Resten ble oppløst i Et₂O,
 og vasket med mettet NaHCO₃ og brine, tørket og konsentrert for å gi 1,04 g (98 %) av
 forbindelsen 4B;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 8,1 Hz, 2 H), 7,31 (d, *J* = 8,1 Hz, 2
 H), 3,67 (s, 3 H), 3,01 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H), 2,65 (t, *J* = 7,7 Hz, 2 H); MS (ES) *m/z*: 255
 (M+Na⁺).

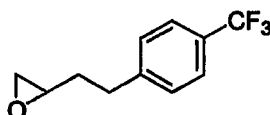
37

**4-C**

3-(4-Trifluorometyl-fenyl)-propionaldehyd

Til en løsning av 4-B (1,10 g, 4,74 mmol) in CH_2Cl_2 (20 mL) ved -78°C ble det satt 1,0 M diisobutylaluminumhydrid (4,74 mL, 4,74 mmol). Blandingen ble rørt ved -78°C i 10 min og quenched med 10 % HCl i MeOH (5 mL). Etter oppvarming til romtemperatur, ble blandingen filtrert og filtratet konsentrert og kolonnekromatografert og man oppnådde 796 mg (83 %) av forbindelsen 4-C;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9,82 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 3,01 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,82 (t, $J = 7,3$ Hz, 2 H).

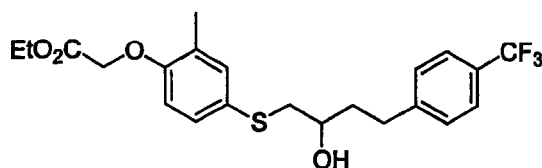
**4-D**

2-[2-(4-trifluorometyl-fenyl)-etyl]-oksiran

En blanding av NaH (52 mg, 1.3 mmol; 60 % i mineralolje) i DMSO (15 ml) ble varmet til 70°C i 30 min og tillatt avkjøling til romtemperatur. Etter fortynning med THF (10 mL), ble det til blandingen ved 0°C , langsomt satt en oppløsning av trimetylsulfonium jodide (306 mg, 1,50 mmol) i DMSO (10 mL). Etter omrøring i 10 min ved 0°C , ble det innført en oppløsning av 4-C (202 mg, 1,00 mmol) i THF (10 mL). Omrøring fortsatte i 1 t ved 0°C og blandingen fortynnet med vann og ekstrahert med Et_2O . Ekstraktene ble tørket, konsentrert og kolonnekromatografert (EtOAc /heksan: 1/7) og man oppnådde 147 mg (68 %) av forbindelsen 4-D;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 8,1$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 2,97-2,90 (m, 1 H), 2,88-2,78 (m, 2 H), 2,75 (m, 1 H), 2,47 (dd, $J = 4,9, 2,7$ Hz, 1 H), 1,98-1,73 (m, 2 H).

38



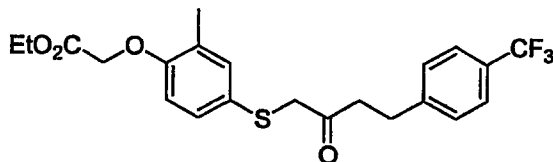
4-D

{4-[2-Hydroksey-4-(4-trifluorometyl-fenyl)-butylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyreetyler

5 En blanding av 4-D (251 mg, 1,16 mmol), (4-mercapto-2metylphenoksy)eddiksyreetyler 1-C (394 mg, 1,74 mmol), og tetrabutylammoniumfluorid (0,12 mL, 0,12 mmol; 1,0 M i THF) i THF (5 ml) ble rørt ved romtemperatur over natten og konsentrert. Resten ble rensset med kolonnekromatografi (EtOAc/heksan: 1/5) for å gi 250 mg (49 %) av forbindelsen 4-E;

10 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2 H), 7,23 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,18 (dd, $J = 8,4$, 2,3 Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,63-3,55 (m, 1 H), 3,01 (dd, $J = 13,6$, 3,4 Hz, 1 H), 2,91-2,81 (m, 1 H), 2,79-2,66 (m, 2 H), 2,56 (brs, 1 H), 2,25 (s, 3 H), 1,84-1,76 (m, 2 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 465 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

15



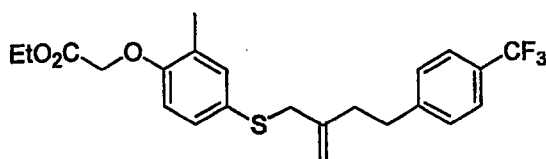
4-F

{2-Metyl-4-[2-okso-4-(4-trifluorometyl-fenyl)-butylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

20 En blanding av 4-E (370 mg, 0,837 mmol) in Ac_2O (2.5 ml) og DMSO (4 ml) ble rørt ved romtemperatur for 24 h, fortynnet med vann og ekstrahert med Et_2O . Ekstraktene ble tørket, konsentrert og rensset med kolonnekromatografi for å gi 278 mg (75 %) av 4-F;

25 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,51 (d, $J = 8$, 1Hz, 2H), 7,26 (d, $J = 8,0$ Hz, 2H), 7,15 (d, $J = 1,7$ Hz, 1H), 7,04 (dd, $J = 8,5$, 2,3Hz, 1H), 6,57 (d, $J = 8,5$ Hz, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,26 (q, $J = 7$, 1Hz, 2H), 3,52 (s, 2H), 2,92 (s, 4H), 2,23 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

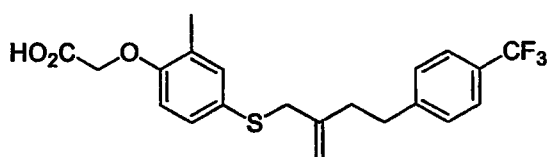
39



4-G

(2-Metyl-4-{2-[2-(4-trifluorometyl-fenyl)-etyl]-allylsulfanyl}-fenoksy)-eddiksyreetyler

- 5 Til en løsning av 4-F (53 mg, 0,12 mmol) i THF (1 mL) ble det ved -78 °C langsomt satt 0,5 M Tebbe-reagens (0,24 mL, 0,12 mmol) i toluen. Blandingen ble gradvis varmet til 0 °C, rørt ved samme temperatur i 4,5 t, fortynnet med mettet NaHCO₃, og ekstrahert med Et₂O. De kombinerte, organiske sjiktene ble tørket, konsentrert og kolonnekromatografert (EtOAc/heksan: 1/10) for å gi 10 mg (19 %) av forbindelsen 4-G;
- 10 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 8,1 Hz, 2H), 7,29 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,18 (d, *J* = 1,9 Hz, 1H), 7,12 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,79 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2H), 3,45 (s, 2H), 2,82 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,50 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H); MS (ES) *m/z*: 461 (M+Na⁺).



15

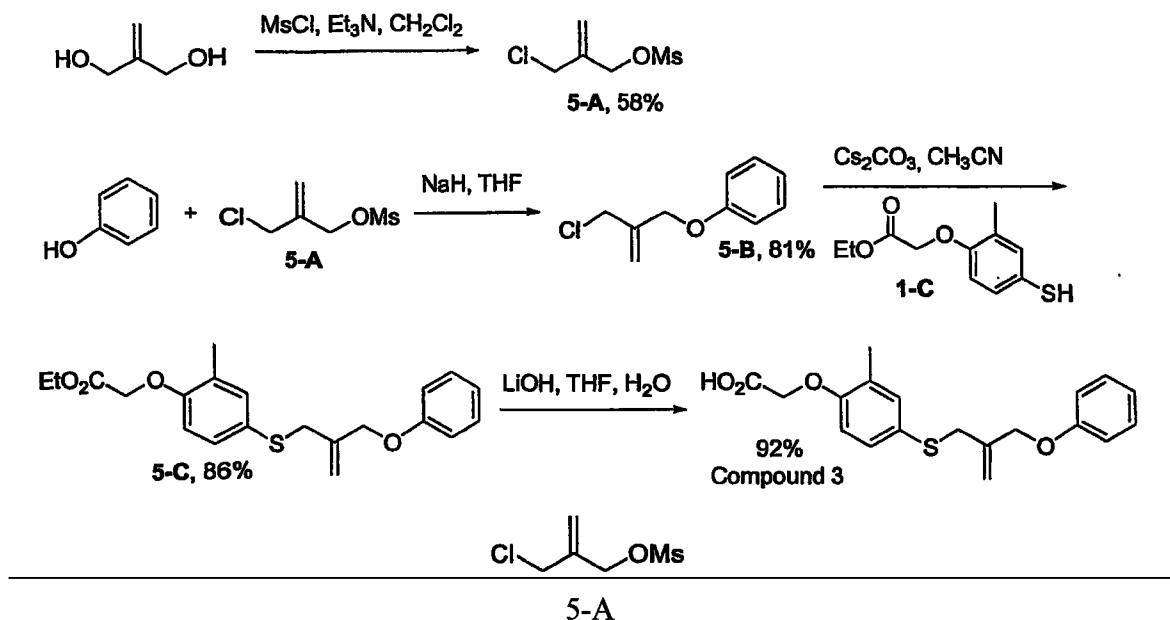
Forbindelse 2

(2-Metyl-4-{2-[2-(4-trifluorometyl-fenyl)-etyl]-allylsulfanyl}-fenoksy)-eddiksyre

- Følgende generelle prosedyre 2 ga forbindelse 2 (85 %);
- 20 ¹H NMR, (300 MHz, CDCl₃) δ 7,51 (d, *J* = 8,0 Hz, 2H), 7,25 (d, *J* = 7,7 Hz, 2H), 7,11 (s, 1H), 7,06 (d, *J* = 7,5 Hz, 1H), 6,56 (d, *J* = 6,8 Hz, 1H), 4,78 (s, 1H), 4,77 (s, 1H), 3,41 (s, 2H), 2,79 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,47 (t, *J* = 8,0 Hz, 2H), 2,15 (s, 3H); MS (ES) *m/z*: 433 (M+Na⁺).

Eksempel III

Skjema 5



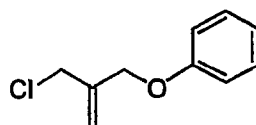
5

Metansulfonsyre 2-klormetyl-allylester

Til en løsning av 2-metylenepropan-1,3-diol (257 mg, 2,92 mmol) i CH_2Cl_2 (4 mL) og CH_3CN (4 ml) ved 0 °C ble det satt Et_3N (1,76 mL, 12,6 mmol) og metansulfonylchlorid (1,01 g, 8,79 mmol). Etter at blandingen ble rørt ved 0 °C i 2 t og deretter tillatt oppvarming til romtemperatur over natten, ble mettet NaHCO_3 tilsatt. De organiske sjiktene ble separert og det vandige sjiktet ekstrahert med CH_2Cl_2 . De kombinerte, organiske fasene ble tørket, konsentrert og kolonnekromatografert (EtOAc/heksan: 1/3) for å gi 313 mg (58 %) av forbindelse 5-A.

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 5,47 (s, 1H), 5,42 (s, 1H), 4,82 (s, 2H), 4,16 (s, 2H), 3,06 (s, 3H); MS (ES) m/z : 207 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

15



5-B

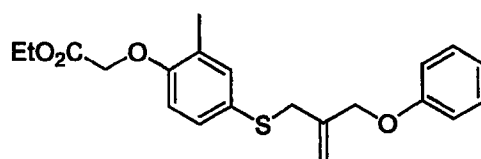
(2-Klormetyl-allyloksy)-benzen

20

Til en suspensjon av NaH (40 mg, 1,0 mmol; 60 % i mineralolje) i THF (2 mL) ble det satt en oppløsning av fenol (94 mg, 1,0 mmol) i THF (1 mL). Etter røring ved romtemperatur i 15 min, ble blandingen overført til en løsning av metansulfonsyre 2-klor-

metylallylester 5-A (185 mg, 1,00 mmol) i THF (2 mL). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1 t, så oppvarmet til 40 °C over nattet, fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc. Ekstraktene ble tørket, konsentrert og kolonnekromatografert (EtOAc/heksan: 1/9) for å gi 148 mg (81 %) av forbindelse 5-B;

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,30-7,27 (m, 2H), 6,97-6,91 (m, 3H), 5,35 (s, 1H), 5,34 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,16 (s, 2H).



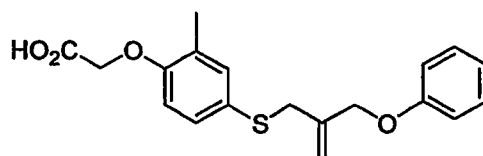
5-C

10 [2-Metyl-4-(2-fenoksymetyl-allylsulfanyl)-fenoksy]-eddiksyreylester

Generell prosedyre 3 for dannelsen av tioeter:

En blanding av 5-B (96 mg, 0,53 mmol), (4-mercapto-2-metylfenoksy)eddiksyreylester 1-C (145 mg, 0,642 mmol), og Cs_2CO_3 (417 mg, 1,28 mmol) i CH_3CN (3 mL) ble rørt i 15 t ved romtemperatur. Vann ble tilsatt og blandingen ble ekstrahert med Et_2O . De kombinerte, organiske sjiktene ble tørket, konsentrert og kolonnekromatografert med (EtOAc/heksan: 1/10) for å gi 168 mg (85 %) av forbindelsen 5-C;

20 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 - 7,23 (m, 2H), 7,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 2,3$ Hz, 1H), 6,95-6,89 (m, 3H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,58 (s, 2H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,27 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 395 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



Forbindelse 3

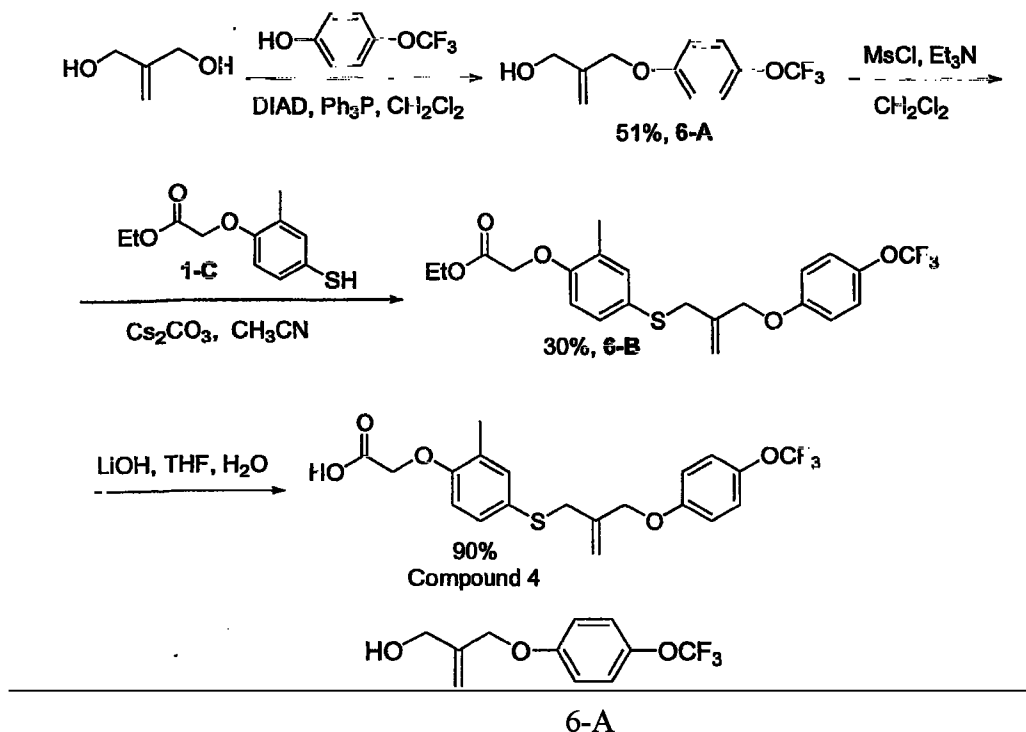
25 [2-Metyl-4-(2-fenoksymetyl-allylsulfanyl)-fenoksy]-eddiksyre

Ved å følge den generelle prosedyre 2 ga forbindelse 3 (86 %);

30 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,29-7,24 (m, 2H), 7,21 (s, 1H), 7,18 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 6,97-6,89 (m, 3H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,61 (s, 2H), 3,58 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); MS (ES) m/z : 367 ($\text{M} + \text{Na}^+$),

Eksempel IV

Skjema 6



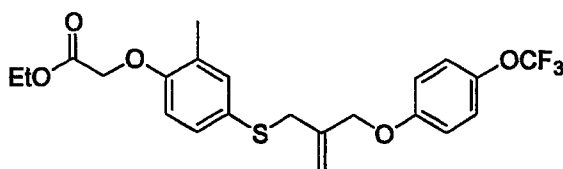
5

2-(4-Trifluorometoksy-fenoksymetyl)-prop-2-en-1-ol

Til en blanding av 4-trifluorometoksyfenol (2,37 g, 13,1 mmol), 2metylen-propan-1,3-diol (1,73 g, 19,6 mmol), og diisopropylazodikarbonsylat (3,96 g, 19,6 mmol) i CH_2Cl_2 (50 mL) ble det satt en løsning av F_3P (5,13 g, 19,6 mmol) i 50 mL CH_2Cl_2 i løpet av 30 min.

- Etter røring i 5 t, ble blandingen fortynnet med Et_2O (100 mL), vasket med 1 N NaOH, tørket, konsentrert og kolonnekromatografert for å gi 1,7 g (51 %) av forbindelsen 6-A; ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,13 (d, $J = 9,1$ Hz, 2H), 6,91 (dd, $J = 9,2, 2,3$ Hz, 2H), 5,31 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 5,28 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H), 4,59 (s, 2H), 4,26 (d, $J = 6,1$ Hz, 2H), 1,63 (t, $J = 6,1$ Hz, 1H).

15



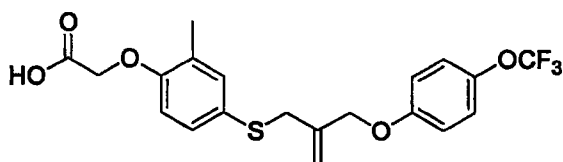
6-B

{2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometoksy-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

Ved å følge den generelle prosedyren 1, ga 6-B;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,21-7,11 (m, 4H), 6,88 (dd, $J = 9,2, 2,3$ Hz, 2H), 6,60 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,13 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 4,96 (d, $J = 0,7$ Hz, 1H), 4,60 (s, 4H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 479 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

5



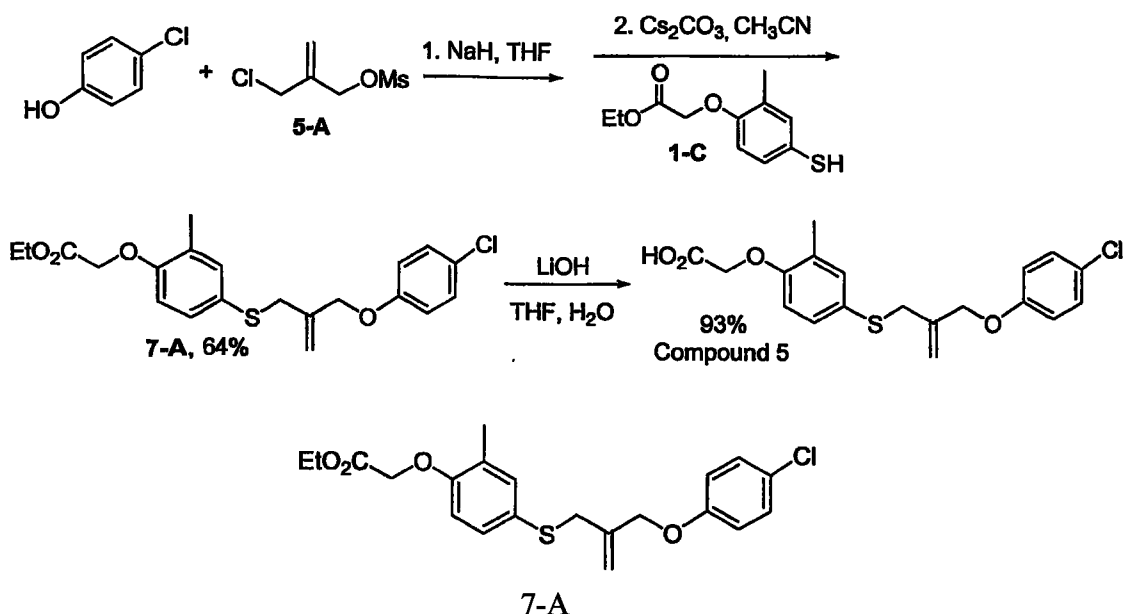
Forbindelse 4

[2-Metyl-4-(2-p-tolyloksymetyl-allylsulfanyl)-fenoksy]-eddiksyre

- 10 Ved å følge den generelle prosedyre 2, ga forbindelse 4;
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,19-7,10 (m, 4H), 6,88 (d, $J = 9,2$ Hz, 2H), 6,62 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H), 5,13 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,59 (s, 4H), 3,56 (s, 2H), 2,21 (s, 3H); MS (ES) m/z : 428 ($\text{M}+\text{H}^+$);
 Analyse kalkulert for $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{F}_3\text{O}_5\text{S}\cdot 0,2\text{H}_2\text{O}$: C, 55,60; H, 4,53,
 15 Funnet: C, 55,61; H, 4,36.

Eksempel V

Skjema 7



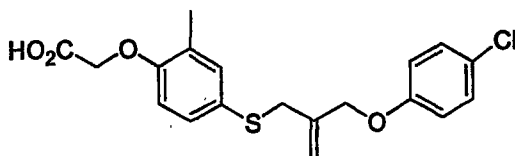
20

{4-[2-(4-Klor-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyreetyler

Generell prosedyre 4 for dannelse av både eter og tioeter.

Til en suspensjon av NaH (28 mg, 0,70 mmol; 60 % i mineralolje) i THF (1 mL) ble det satt en løsning av 4-klorfenol (89 mg, 0,69 mmol) i THF (1 mL). Etter røring ved romtemperatur i 30 min, ble det tilsatt en løsning av metansulfonsyre 2-klormetylallylester 5-A (128 mg, 0,693 mmol) i THF (1 mL) og blandingen ble varmet til 50 °C over natten. Blandingen ble sekvensielt tilsatt (4-mercapto-2-metylphenoksy)eddiksyreetylester 1-C (204 mg, 0,901 mmol), Cs₂CO₃ (450 mg, 1,38 mmol), og CH₃CN (5 mL). Etter røring ved romtemperatur i 1t, ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann og ekstrahert med Et₂O. Den organiske fasen ble tørket, konsentrert og kolonnekromatografert (EtOAc/heksan) som ga 180 mg (64 %) av forbindelsen 7-A;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,20 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,21-7,19 (m, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,11 (d, *J* = 1,0 Hz, 1 H), 4,95 (s, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) *m/z*: 429 (M+Na⁺).



Forbindelse 5

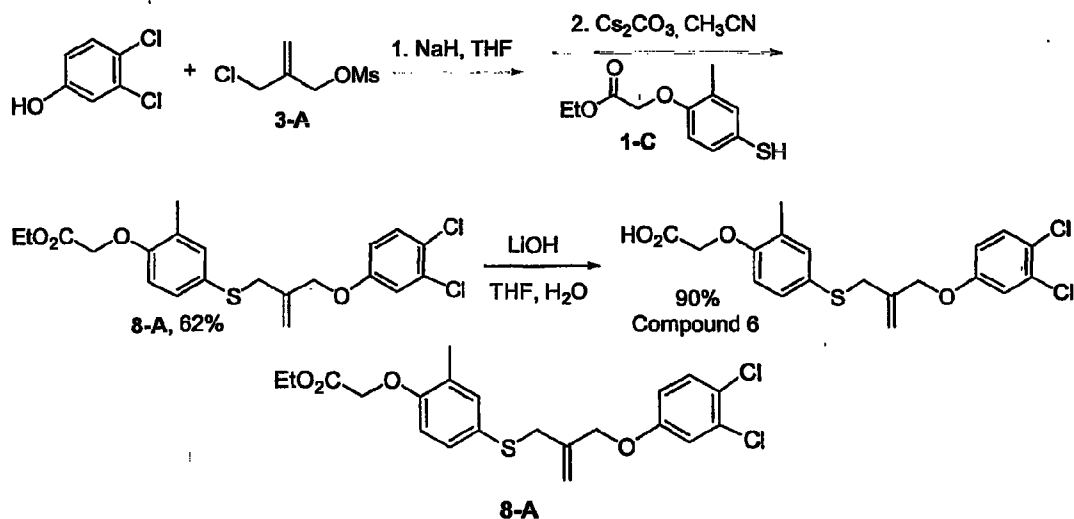
{4[2-(4-Klor-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre

Ved å følge den generelle prosedyre 2, ga forbindelse 5 (93 %);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,22-7,20 (m, 1 H), 7,20 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,16 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,12 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,56 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H); MS (ES) *m/z*: 401 (M+Na⁺).

Eksempel VI

Skjema 8



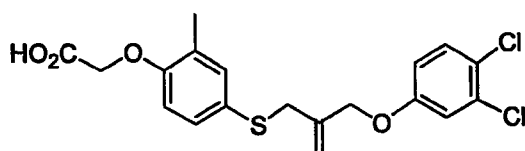
{4-[2-(3,4-Diklor-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyreetyler

5

Den generelle prosedyre 4 ga 8-A (62 %);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 2,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1H), 6,99 (d, $J = 2,9$ Hz, 1H), 6,74 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,09 (s, 1H), 4,95 (s, 1H), 4,60 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,53 (s, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

10



Forbindelse 6

{4-[2-(3,4-Diklor-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre

15

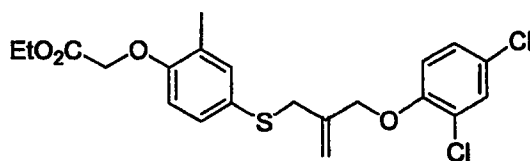
Den generelle prosedyre 2 ga forbindelse 6 (90 %);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,28 (d, $J = 8,9$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,4, 1,9$ Hz, 1H), 6,98 (d, $J = 2,8$ Hz, 1H), 6,73 (dd, $J = 8,9, 2,9$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,10 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,65 (s, 2H), 4,56 (s, 2H), 3,54 (s, 2H), 2,22 (s, 3H); MS (ES) m/z : 435 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

20

46

Referanseeksempel VII



9-A

{4-[2-(2,4-Diklor-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyreetyler

5

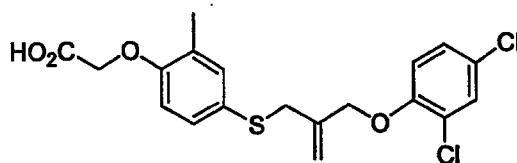
Den generelle prosedyre 4 ga tittelforbindelsen 9-A (56 %);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,34 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,19 (s, 1H), 7,16 (m, 1H), 7,13 (dd, $J = 8,6, 2,4$ Hz, 1H), 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,15 (s, 1H), 4,98 (s, 1H), 4,63 (s, 2H), 4,59 (s, 2H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,59 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 463 ($\text{M} + \text{Na}^+$),

10

Analyse kalkulert for $\text{C}_{21}\text{H}_{22}\text{Cl}_2\text{O}_4\text{S}$: C, 57,15; H, 5,02,

Funnet: C, 57,52; H, 4,92.



15

Forbindelse 7

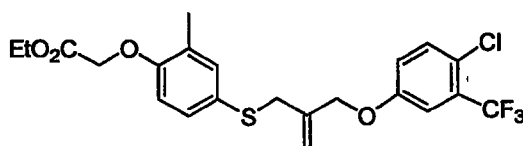
{4-[2-(2,4-Diklor-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre

Den generelle prosedyre 2 ga forbindelse 7 (91 %);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, $J = 2,5$ Hz, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,18-7,12 (m, 2H), 6,81 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,16 (s, 1H), 5,01 (s, 1H), 4,66 (s, 2H), 4,64 (s, 2H), 3,60 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); MS (ES) m/z : 435 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

20

Eksempel VIII



25

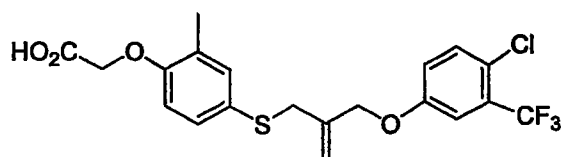
10-A

{4-[2-(4-Klor-3-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyreetyler

Den generelle prosedyre 4 ga tittelforbindelsen 10-A (83 %);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,36 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,21 (d, $J = 3,0$ Hz, 1H), 7,20 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 7,15 (dd, $J = 8,4$, 2,1 Hz, 1H), 6,97 (dd, $J = 8,8$, 2,9 Hz, 1H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,11 (s, 1H), 4,97 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 4,60 (s, 2H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,55 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3H); MS (ES) m/z : 497 ($\text{M} + \text{Na}^+$),

- 5 Analyse, kalkulert for $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 55,64; H, 4,67,
Funnet: C, 55,76; H, 4,52.



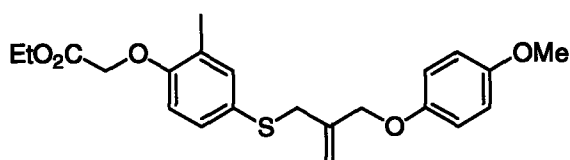
Forbindelse 8

- 10 {4-[2-(4-Klor-3-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre

Den generelle prosedyre 2 ga forbindelsen 8 (86 %);

- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,35 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H), 7,21 (s, 1H), 7,20 (s, 1H), 7,16 (dd, $J = 8,5$, 2,1 Hz, 1H), 6,96 (dd, $J = 8,8$, 3,0 Hz, 1H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,12 (d, $J = 0,9$ Hz, 1H) 4,399 (s, 1H), 4,61 (s, 2H), 3,56 (s, 2H), 2,56 (s, 2H), 2,23 (s, 3H); MS (ES) m/z : 469 ($\text{M} + \text{Na}^+$)
- 15

Eksempel IX



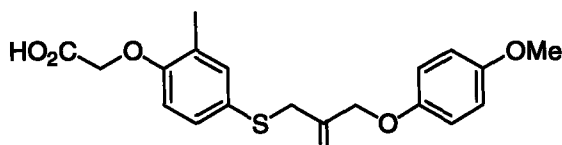
11-A

- 20 {4-[2-(4-Metoksy-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl fenoksy}-eddiksyreetyler

Den generelle prosedyren 4 ga tittelforbindelsen 11-A (60 %);

- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,19 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,14 (dd, $J = 8,4$, 2,2 Hz, 1 H), 6,85 - 6,77 (m, 4 H), 6,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,57 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 4,23 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,73 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,23 (s, 3H), 1,26 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), MS (ES) m/z : 425 ($\text{M} + \text{Na}^+$).
- 25

48



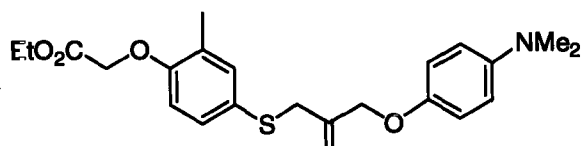
Forbindelse 9

{4-[2-(4-Metoksy-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre

5 Den generelle prosedyren 2 ga tittelforbindelse 9 (90 %);

MS (ES) m/z: 397 (M+Na⁺).

Referanseeksempel X



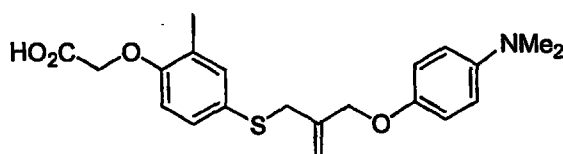
12-A

{4-[2-(4-Dimetylamino-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyreetyler

Den generelle prosedyren 4 ga tittelforbindelselsen 12-A (80 %);

15 ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) S 7,20 (s, 1 H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,73 (d, *J* = 9,0 Hz, 2 H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,85 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H), 5,13 (d, *J* = 1,1 Hz, 1 H), 4,94 (s, 1 H), 4,60-(s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,57 (s, 2H), 2,87 (s, 6H), 2,24 (s, 3H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3H);

MS (ES) m/z: 416 (M+H⁺)



Forbindelse 10

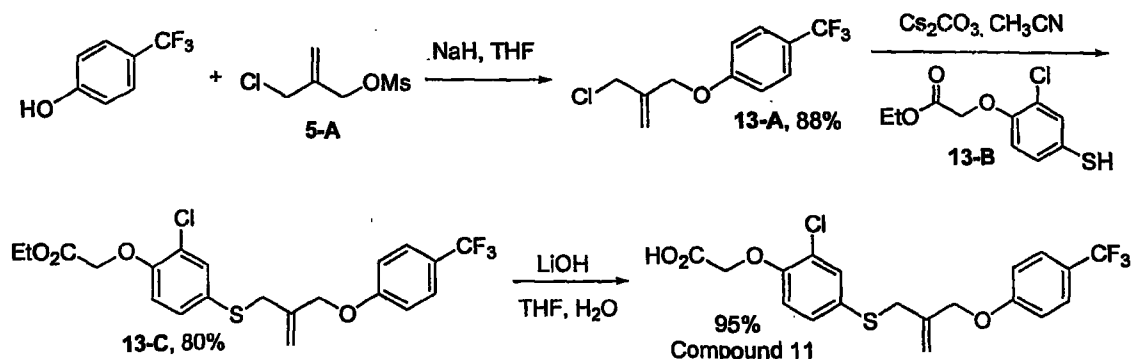
{4-[2-(4-Dimetylamino-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre

Den generelle prosedyren 2 ga forbindelse 10 (85 %);

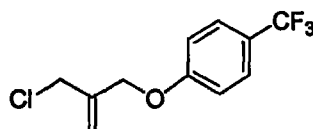
25 ¹H NMR (400 MHz, MeOH-d₄) S 7,17 (s, 1 H), 7,15 (dd, *J* = 8,5, 2,1 Hz, 1 H), 6,92 (d, *J* = 9,1 Hz, 2 H), 6,82 (d, *J* = 9,2 Hz, 2 H), 6,69 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,04 (d, *J* = 1,3 Hz, 1 H), 4,90 (s, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,54 (s, 2 H), 3,55 (s, 2 H), 2,88 (s, 6 H), 2,18 (s, 3 H); MS (ES) mlz: 388 (M+H⁺)

Eksempel XI

Skjema 13



5



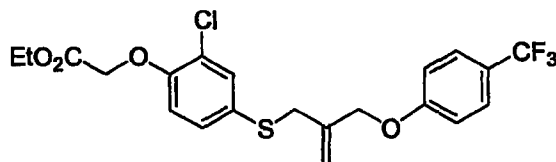
13-A

1-(2-Klormetyl-allyloksy)-4-trifluorometyl-benzen

Til en suspensjon av NaH (60 mg, 1,5 mmol; 60 % i mineralolje) i THF (2 mL) ble det
 10 tilsatt en løsning av 4-trifluorometylfenol (162 mg, 1,00 mmol) i THF (1 mL). Etter røring
 ved romtemperatur i 15 min, ble blandingen overført til en blanding av metansulfonsyre 2-
 klormetylallylester 5-A (185 mg, 1,00 mmol) i THF (3 mL) ved 0 °C. Blandingen ble
 varmet til 60-70 °C i 3 t og 40-50 °C over natten, fortynnet med vann, og ekstrahert med
 EtOAc. Ekstraktene ble tørket, konsentrert og kolonnekromatografert med EtOAc/heksan:
 15 1/10 som ga 221 mg (88 %) av forbindelsen 13-A;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) 8 7,55 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,00 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 5,42 (s, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 4,68 (s, 2 H), 4,19 (s, 2 H).

20



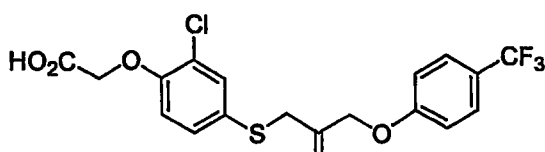
13-C

{2-Klor-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

Ved å erstatte (4-mercapto-2-metyl-fenoksy)eddiksyreylester 1-C med (2-klor-4-mercapto-fenoksy)eddiksyreylester 13-B og ved å følge den generelle prosedyren 3 oppnådde man 13-C (80 %);

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 7,43 (d, *J* = 2,3 Hz, 1 H), 7,20 (dd, *J* = 8,5, 2,3 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,73 (d, *J* = 8,6 Hz, 1 H), 5,17 (s, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 4,26 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,59 (s, 2 H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H);

MS (ES) *m/z*: 483 (M+Na⁺).



Forbindelse 11

{2-Klor-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre

Den generelle prosedyren 2 ga forbindelse 11 (95 %);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,44 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,22 (dd, *J* = 8,5, 2,2 Hz, 1 H), 6,96 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,77 (d, *J* = 8,5 Hz, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 5,04 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H);

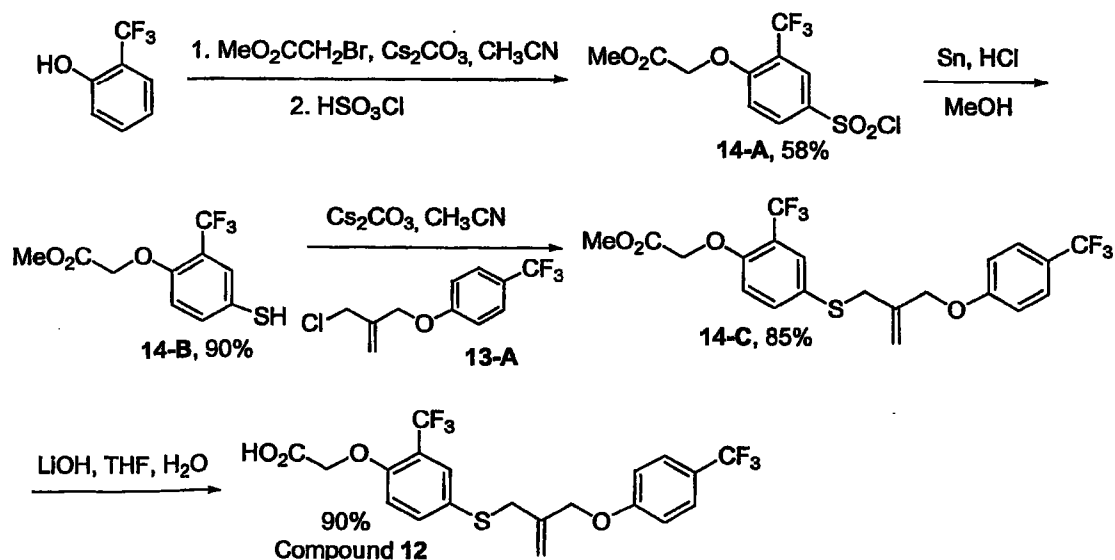
MS (ES) *m/z*: 455 (M+Na⁺),

Analyse kalkulert for C₁₉H₁₆ClF₃O₄S: C, 52,72; H, 3,72,

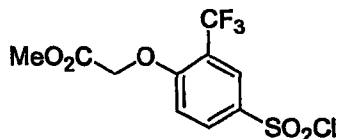
Funnet: C, 52,79; H, 3,59.

Eksempel XII

Skjema 14



5



14-A

(4-Klorsulfonyl-2-trifluorometyl-fenoksy)-eddiksyremetylester

10

En blanding av 2-trifluorometylphenol (4,66 g, 28,8 mmol), bromoeddiksyremetylester (4,01 g, 26,2 mmol), og Cs_2CO_3 (18,8 g, 57,6 mmol) i CH_3CN (50 ml) ble rørt ved romtemperatur over natten, filtrert, og vasket med CH_3CN . Filtratet ble konsentrert, resten ble løst i Et_2O og vasket 3 ganger med 1N NaOH og 2 ganger med H_2O . Den organiske fasen ble tørket og konsentrert for å gi 5,87 g (87 %) av det alkylerte produktet, (2-trifluorometylphenoksy)eddiksyremetylester.

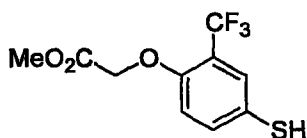
15

Til en beholder inneholdende klorsulfonsyre (5,93 g, 50,9 mmol) ved 0 °C ble det sakte tilsatt de ovenfor oppnådde forbindelsene (2,65 g, 11,3 mmol). Etter at den resulterende løsningen ble rørt ved 0 °C i 30 min og romtemperatur i 2 t, ble den helt på is under omrøring. Det presipiterte faststoffet ble filtrert, oppløst i CH_2Cl_2 , vasket med brine, tørket, og konsentrert og man oppnådde 2,50 g (66 %) av forbindelsen 14-A;

20

52

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 8,17 (dd, $J = 9,0, 2,4$ Hz, 1 H), 7,04 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 4,90 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H);
MS (ES) m/z : 355 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



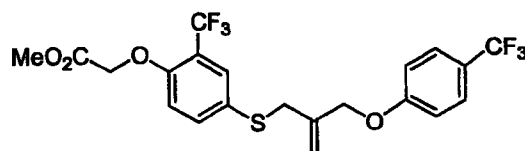
14-B

14-B (4-Mercapto-2-trifluorometyl-fenoksy)-eddiksyremetyler

Til en løsning av 14-A (2,30 g, 6,91 mmol) i MeOH (12 mL) ble det tilsatt en løsning av 4 M HCl i dioksan (12 ml, 48 mmol) etterfulgt av tinnpulver (4,10 g, 34,5 mmol) porsjonsvis. Den resulterende blandingen ble brakt til tilbakebøyd i 3 t, helt på is / CH_2Cl_2 . Det vandige sjiktet ble separert og ekstrahert med CH_2Cl_2 . De organiske ekstraktene ble tørket og konsentrert for å gi forbindelsen 14-B;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 8,28 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,41 (dd, $J = 8,6, 2,3$ Hz, 1 H), 6,78 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,47 (s, 1 H);

MS (ES) m/z : 289 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



14-C

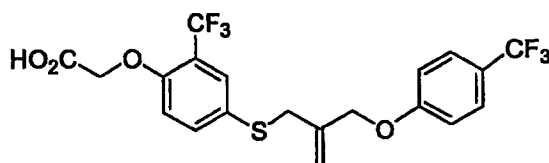
{2-Trifluorometyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-
eddiksyremetyler

Ved å erstatte (4-mercapto-2-metyl-fenoksy)eddiksyremetyler 1-C med (4-mercapto-2-trifluorometyl-fenoksy)-eddiksyremetyler 14-B og ved å følge den generelle prosedyren 3 oppnådde man 14-C (85 %);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,47 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 5,01 (s, 1 H), 4,70 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 3,61 (s, 2 H);

MS (ES) m/z : 503 ($\text{M} + \text{Na}^+$)

53

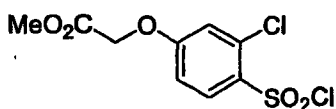


Forbindelse 12

{2-Trifluorometyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre

- 5 Den generelle prosedyren 2 ga forbindelse 12 (90 %);
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 7,53 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,48 (dd, $J = 8,6, 2,2$ Hz, 1 H), 6,95 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 5,02 (s, 1 H), 4,71 (s, 2 H), 4,65 (s, 2 H), 3,61 (s, 2 H);
 MS (ES) m/z : 489 ($\text{M} + \text{Na}^+$).
- 10 Analyse kalkulert for $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{F}_6\text{O}_4\text{S}$: C, 52,72; H, 3,73, Funnet: C, 52,53; H, 3,52.

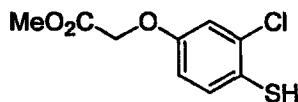
Eksempel XIII



15-A

(3-Klor-4-klorsulfonyl-fenoksy)-eddiksyremetyler

- Ved å følge samme prosedyre som for 14-A oppnådde man 15-A (75 %);
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 8,09 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 7,13 (d, $J = 2,6$ Hz, 1 H), 6,92 (dd, $J = 9,1, 2,6$ Hz, 1 H), 4,75 (s, 2 H), 3,84 (s, 3 H);
 MS (ES) m/z : 321 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



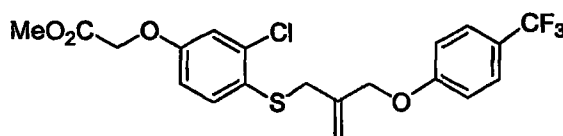
15-B

(3-Klor-4-mercapto-fenoksy)-eddiksyremetyler

Ved å følge samme prosedyre som for 14-B oppnådde man tittelforbindelsen 15-B (94 %);

54

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,27 (d, $J = 8,6$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J = 2,7$ Hz, 1 H), 6,74 (dd, $J = 8,7, 2,7$ Hz, 1 H), 4,60 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,71 (d, $J = 5,6$ Hz, 1 H);
MS (ES) m/z : 231 ($\text{M}-\text{H}^+$).



15-C

{3-Klor-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyremetyler

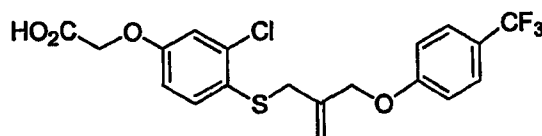
Ved å erstatte (4-mercapto-2-metyl-fenoksy)eddiksyreetyler 1-C med (3-chloro-4-mercapto-fenoksy)-eddiksyremetyler 15-B og ved å følge den generelle prosedyren 3 oppnådde man tittelforbindelsen 15-C (88 %);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,98-6,95 (m, 3 H), 6,73 (dd, $J = 8,7, 2,8$ Hz, 1 H), 5,14 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 5,00 (d, $J = 0,8$ Hz, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,62 (s, 2 H);

MS (ES) m/z : 469 ($\text{M}+\text{Na}^+$),

Analyse kalkulert for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 53,76; H, 4,06,

Funnet: C, 54,05; H, 3,78.



Forbindelse 13

{3-Klor-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre

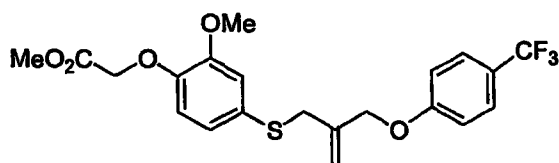
Den generelle prosedyren 2 ga forbindelse 13 (95 %);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,34 (d, $J = 8,7$ Hz, 1 H), 6,99-6,94 (m, 3 H), 6,74 (dd, $J = 8,7, 2,6$ Hz, 1 H), 5,15 (d, $J = 0,7$ Hz, 1 H), 5,00 (s, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 3,62 (s, 2 H);

MS (ES) m/z : 455 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

55

Eksempel XIV



16-A

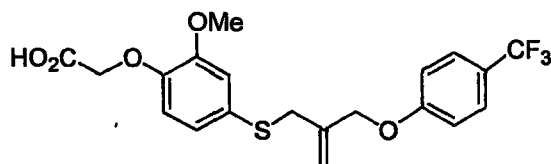
{2-Metoksy-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyremetylester

5

Den generelle prosedyren 3 ga tittelforbindelselsen 16-A (87 %);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,03 (dd, $J = 8,4$, 2,1 Hz, 1 H), 6,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,91 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 5,13 (d, $J = 1,0$ Hz, 1 H), 4,96 (s, 1 H), 4,65 (s, 4 H), 3,85 (s, 3 H), 3,78 (s, 3 H), 3,55 (s, 2 H);

10 MS (ES) m/z : 465 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



Forbindelse 14

{2-Metoksy-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre

15

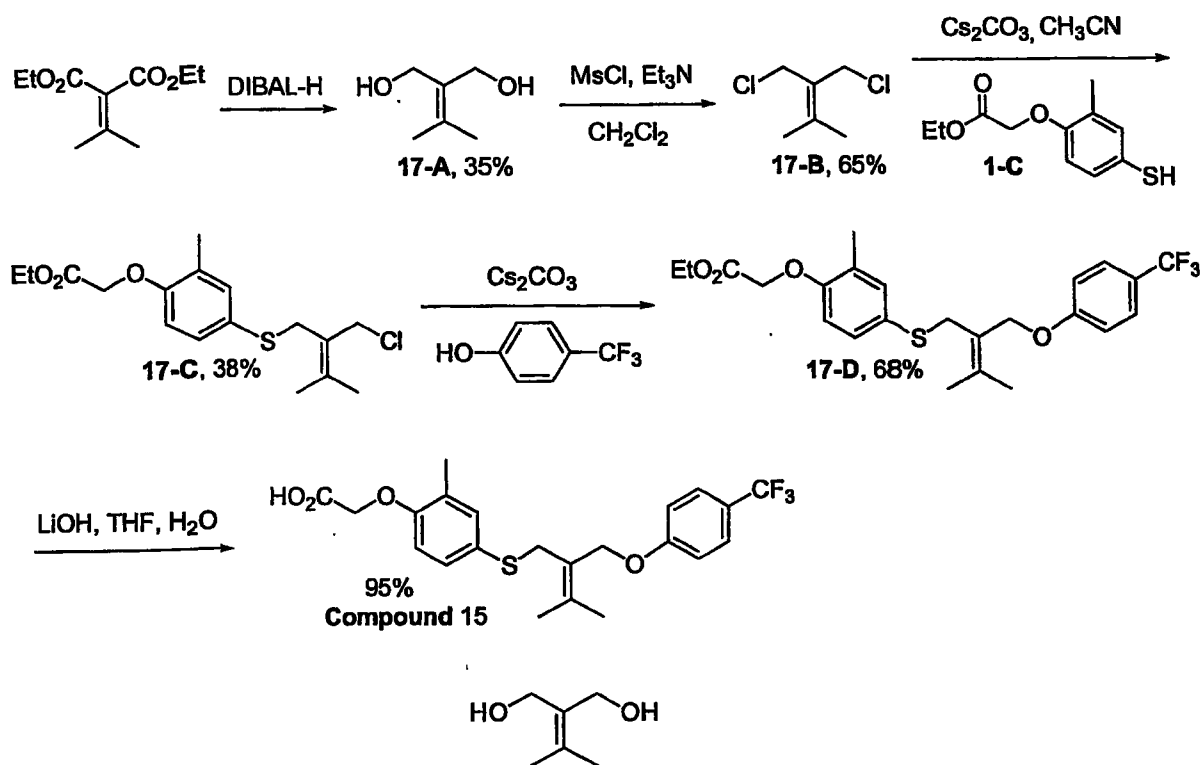
Den generelle prosedyren 2 ga forbindelse 14 (94 %);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, MeOH-d_4) δ 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,04 (d, $J = 8,6$, 2 H), 7,03-6,99 (m, 2 H), 6,88 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 5,11 (s, 1 H), 4,97 (s, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,55 (s, 2 H), 3,81 (s, 3 H), 3,60 (s, 2 H);

20 MS (ES) m/z : 451 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Eksempel XV

Skjema 17

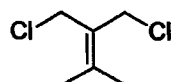


5

2-Isopropyliden-propan-1,3-diol

Til en løsning av diisobutylaluminumhydrid (1,0 M i CH_2Cl_2 , 6,75 mL, 6,75 mmol) i CH_2Cl_2 (5 mL) ble det ved -78°C satt en løsning av 2-isopropylidenmalonsyredietyler (300 mg, 1,50 mmol) i CH_2Cl_2 (2 mL). Reaksjonsblandingen ble tillatt oppvarmet til 0°C , rørt ved denne temperaturen i 1 t, og quenched med MeOH (8 mL). Det presipiterte faststoffet ble filtrert gjennom Celite og vasket med $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$. Filtratet ble konsentrert og man oppnådde 61 mg (35 %) av forbindelsen 17-A; $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) 8 4,27 (s, 4 H), 3,25 (brs, 2 H), 1,78 (s, 6 H).

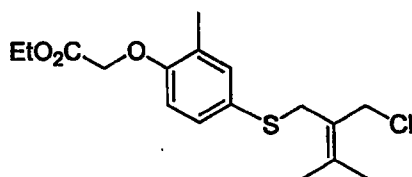
15



17-B

1-Chloro-2-chloromethyl-3-methylbut-2-ene

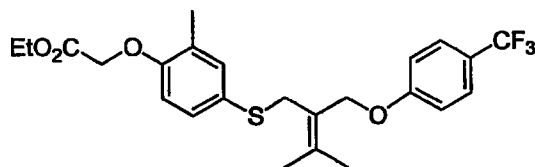
Til en løsning av 17-A (200 mg, 1,72 mmol) i CH_2Cl_2 (3 mL) ble det ved 0 °C satt Et_3N (0,960 mL, 6,90 mmol) og metanesulfonylchlorid (592 mg, 5,17 mmol). Blandingen ble tillatt oppvarmet til romtemperatur, rørt ved samme temperatur i 3 t og fortynnet med mettet NaHCO_3 . Det organiske sjiktet ble separert og det vandige sjiktet ekstrahert med CH_2Cl_2 . De kombinerte, organiske fasene ble tørket, konsentrert og kolonnekromatografert med EtOAc/heksan: 1/7 som ga 171 mg (65 %) av forbindelsen 17-B;
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,26 (s, 4 H), 1,87 (s, 6 H).

**17-C**

10 [4-(2-Klormetyl-3-metyl-but-2-enylsulfanyl)-2-metyl-fenoksy]-eddiksyreetyler

Den generelle prosedyren 3 ga 17-C (38 %);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,20 (s, 1 H), 7,17 (dd, $J = 8,4, 2,1$ Hz, 1 H), 6,61 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,62 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 4,26 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,61 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 1,53 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H);
 MS (ES) m/z : 365 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

**17-D**

20 {2-Metyl-4-[3-metyl-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-but-2-enylsulfanyl]-fenoksy)-
 eddiksyreetyler

Ved å erstatte (4-mercapto-2-metyl-fenoksy)-eddiksyreetyler 1-C med 4-trifluorometyl-fenol og ved å følge den generelle prosedyren 3 oppnådde man 17-D (68 %);

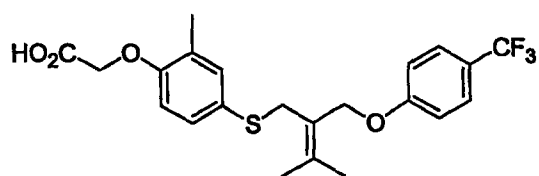
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,17 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1 H), 6,97 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,59 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,60 (s, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 1,59 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H);

MS (ES) m/z : 491 ($\text{M} + \text{Na}^+$),

Analyse kalkulert for $\text{C}_{24}\text{H}_{27}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 61,52; H, 5,81,

30 Funnet: C, 61,69; H, 5,99.

58



Forbindelse 15

{2-Metyl-4-[3-metyl-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-but-2-enylsulfanyl]-fenoksy}-
eddiksyre

5

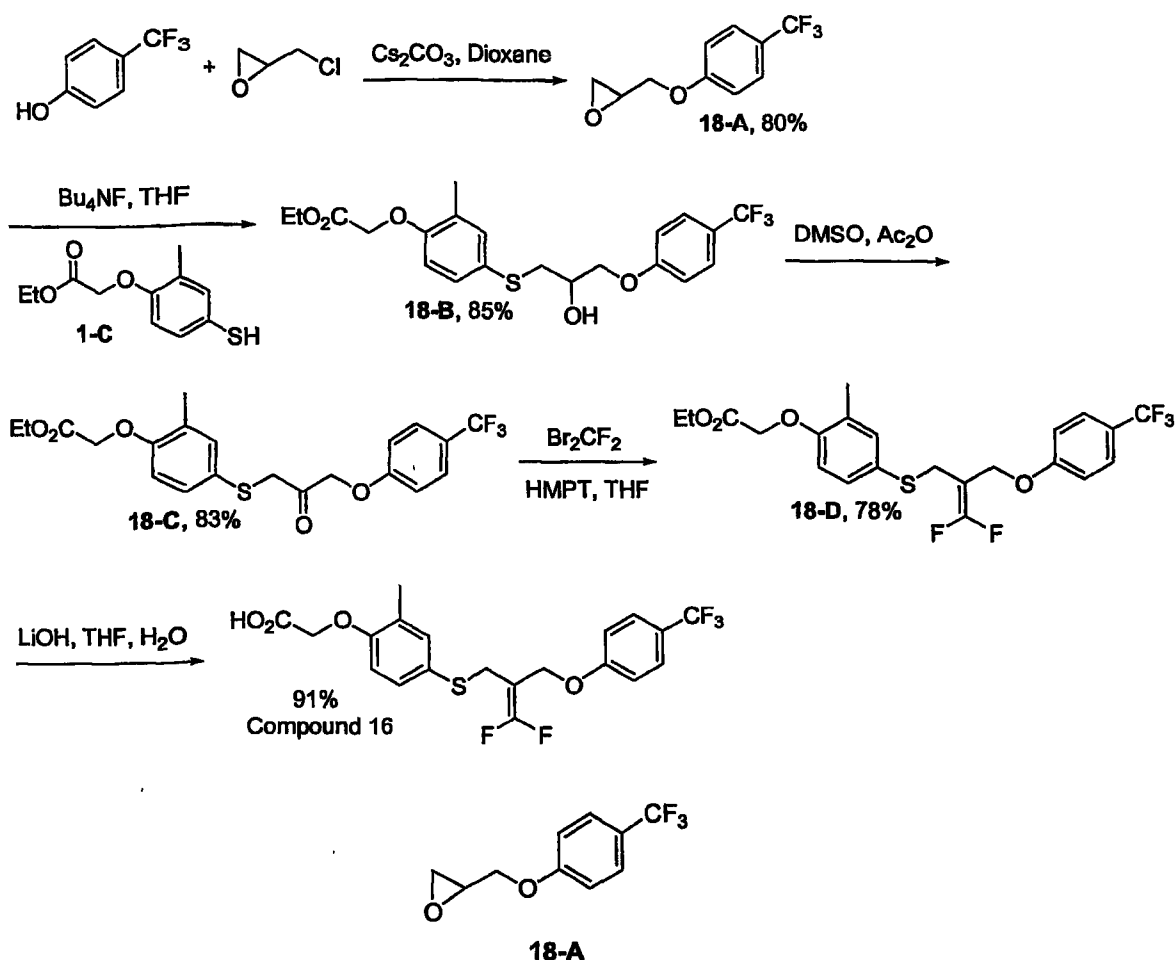
Den generelle prosedyren 2 ga forbindelse 15 (95 %);

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,18 (s, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,5$ Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,57 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,65 (s, 2 H), 2,18 (s, 3 H), 1,78 (s, 3 H), 1,60 (s, 3 H);

10 MS (ES) m/z : 463 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Referanseeksempel XVI

Skjema 18



5

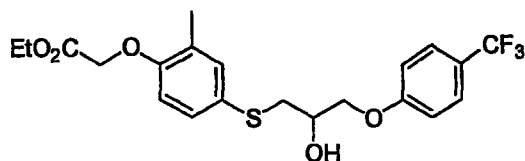
2-(4-Trifluorometyl-fenoksymetyl)-oksiran

En blanding av 4-trifluorometylphenol (7,80 g, 48,1 mmol), 2-klormetyloksiran (11,2 g, 121 mmol), og Cs_2CO_3 (15,7 g, 48,2 mmol) i dioksan (8 ml) ble brakt til tilbakeløp i 3-4 t og deretter tillatt nedkjøling til romtemperatur. Vann og Et_2O ble tilsatt, den organiske fasen separert, den vandige fasen ble ekstrahert med Et_2O . Det kombinerte, organiske sjiktet ble tørket, konsentrert og kolonnekromatografert (CH_2Cl_2 /heksan: 1/1) for å gi 8,40 g (80 %) av forbindelsen 18-A;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,55 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H), 6,99 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 4,29 (dd, $J = 11,1, 3,0$ Hz, 1 H), 3,98 (dd, $J = 11,1, 5,8$ Hz, 1 H), 3,37 (m, 1H), 2,93 (m, 1 H), 2,77 (dd, $J = 4,9, 2,6$ Hz, 1H),

15

60



18-B

{4-[2-Hydroksy-3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-propylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-
eddiksyreetyler

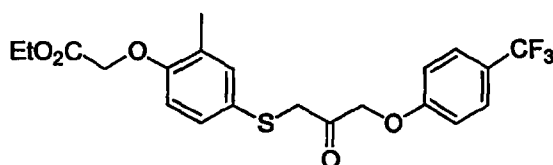
5

Til en blanding av 18-A (2,57 g, 11,8 mmol) og (4-mercapto-2-metylphenoksy)eddiksyre-
etyler 1-C (4,00 g, 17,7 mmol) i THF (20 mL), ble det satt 1,0 M tetrabutylammonium
fluorid i THF (0,44 mL, 0,44 mmol). Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i
1,5 t, varmet til 60 °C i 1 t, konsentrert, og rensert med kolonnekromatografi (CH₂Cl₂) og
man oppnådde 4,45 g (85 %) av forbindelsen 18-B;

10

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, *J* = 8,9 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 2,2 Hz, 1 H), 7,21
(dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,89 (d, *J* = 8,8 Hz, 2 H), 6,58 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,58 (s, 2
H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 4,05-4,00 (m, 3 H), 3,13 (dd, *J* = 13,7, 5,1 Hz, 1 H), 3,04
(dd, *J* = 13,9, 6,5 Hz, 1 H), 2,92 (d, *J* = 4,2 Hz, 1 H), 2,23 (s, 3 H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3
H); MS (ES) *m/z*: 467 (M+Na⁺).

15



18-C

{2-Metyl-4-[2-okso-3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-propylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

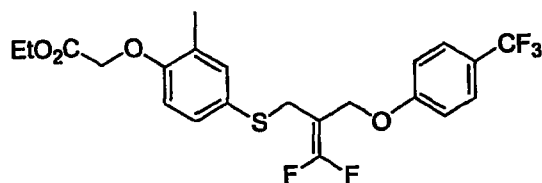
20

En reaksjonsblanding av 18-B (1,08 g, 2,43 mmol), Ac₂O (2,56 mL, 27,2 mmol), og
DMSO (3,84 mL) ble rørt ved romtemperatur i 24 t, og fortynnet med mettet NaHCO₃ og
Et₂O. Den organiske fasen ble separert, vasket 3 ganger med vann, tørket, og kolonne-
kromatografert med EtOAc/heksan: ¼ for å gi 892 mg (83 %) av forbindelsen 18-C;

25

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,24 (d, *J* = 2,0 Hz, 1 H), 7,20
(dd, *J* = 8,4, 2,3 Hz, 1 H), 6,88 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,61 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,77 (s, 2 H),
4,60 (s, 2 H), 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,72 (s, 2 H), 2,24 (s, 3 H), 1,29 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H);
MS (ES) *m/z*: 465 (M+Na⁺)

61



18-D

{4-[3,3-Difluoro-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-
eddiksyretyl ester

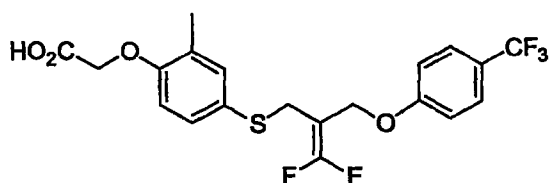
5

Til en beholder inneholdende THF (3 mL) ble det ved 0 °C injisert Br₂CF₂ (0,091 mL, 1,0 mmol) fulgt av HMPT (0,364 mL, 2,00 mmol). Blandingen ble tillatt varmet opp til romtemperatur, og en løsning av 18-C (221 mg, 0,500 mmol) i THF (2 mL) ble tilsatt. Etter røring over natten, ble blandingen fortynnet med vann og ekstrahert med EtOAc.

10 Ekstraktene ble tørket, konsentrert, og kromatografert med (EtOAc/heksan: 1/9) for å gi 186 mg (78 %) av forbindelsen 18-D;

¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7,53 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,18 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 6,93 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,59 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,65 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H);

15 MS (ES) *m/z*: 499 (M+Na⁺).



Forbindelse 16

{4-[3,3-Difluoro-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-
eddiksyre

20

Den generelle prosedyren 2 ga forbindelse 16 (91 %);

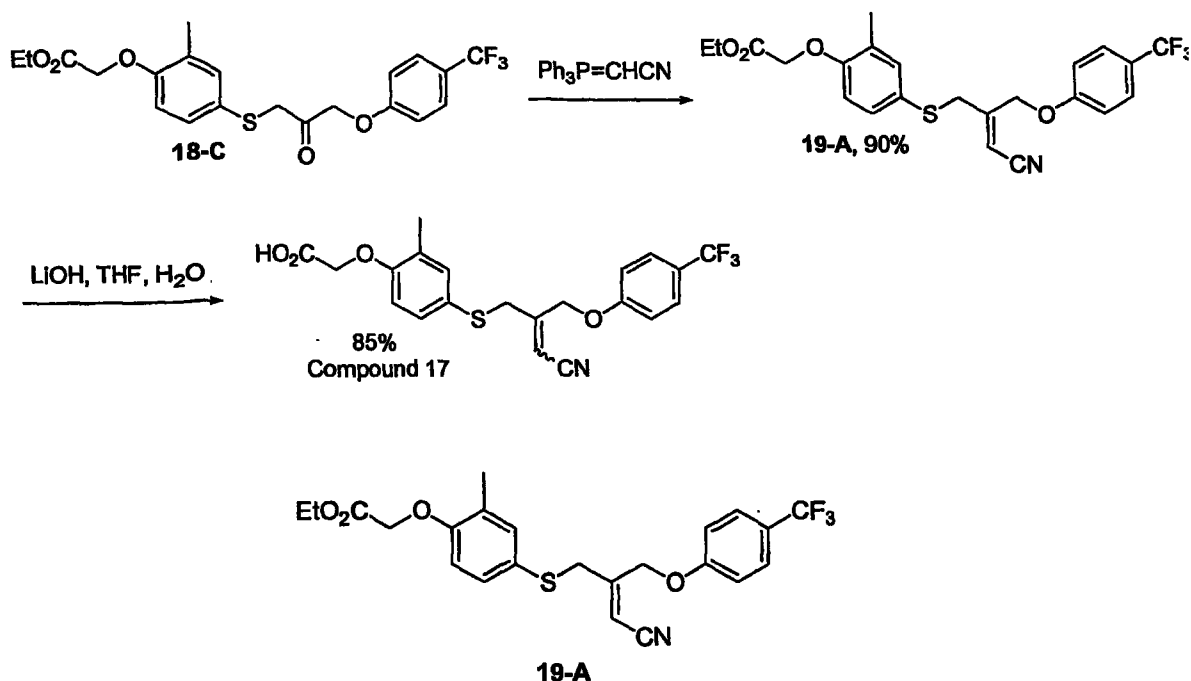
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,54 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,22 (s, 1 H), 7,19 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1 H), 6,94 (d, *J* = 8,7 Hz, 2H), 6,62 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,66 (s, 4H), 3,58 (t, *J* = 1,7 Hz, 2 H), 2,22 (s, 3 H);

25

MS (ES) *m/z*: 471 (M+Na⁺).

Referanseeksempel XVII

Skjema 19



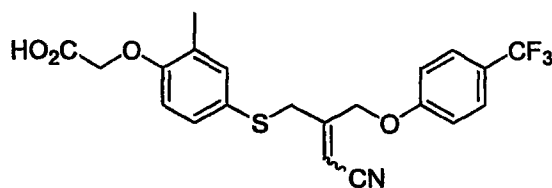
5 {4-[3-Cyano-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl
fenoksy}-eddiksyreetyler

En blanding av 18-C (80 mg, 0,18 mmol) og (trifenylfosforanyliden)acetonitril (109 mg, 0,362 mmol) i CH₂Cl₂ (2 ml) ble rørt ved romtemperatur over natten og konsentrert.

10 Resten ble rensert med kolonnekromatografi (CH₂Cl₂/heksan: 1/1) for å gi 76 mg (90 %) av forbindelsen 19-A;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,56 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,28-7,23 (m, 2 H), 6,93 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,64 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 5,49 (s, 1 H), 4,76 (d, *J* = 1,7 Hz, 2 H), 4,62 (s, 2 H), 4,25 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,81 (s, 2 H), 2,25 (s, 3 H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H);

15 MS (ES) *m/z*: 488 (M+Na⁺).



Forbindelse 17

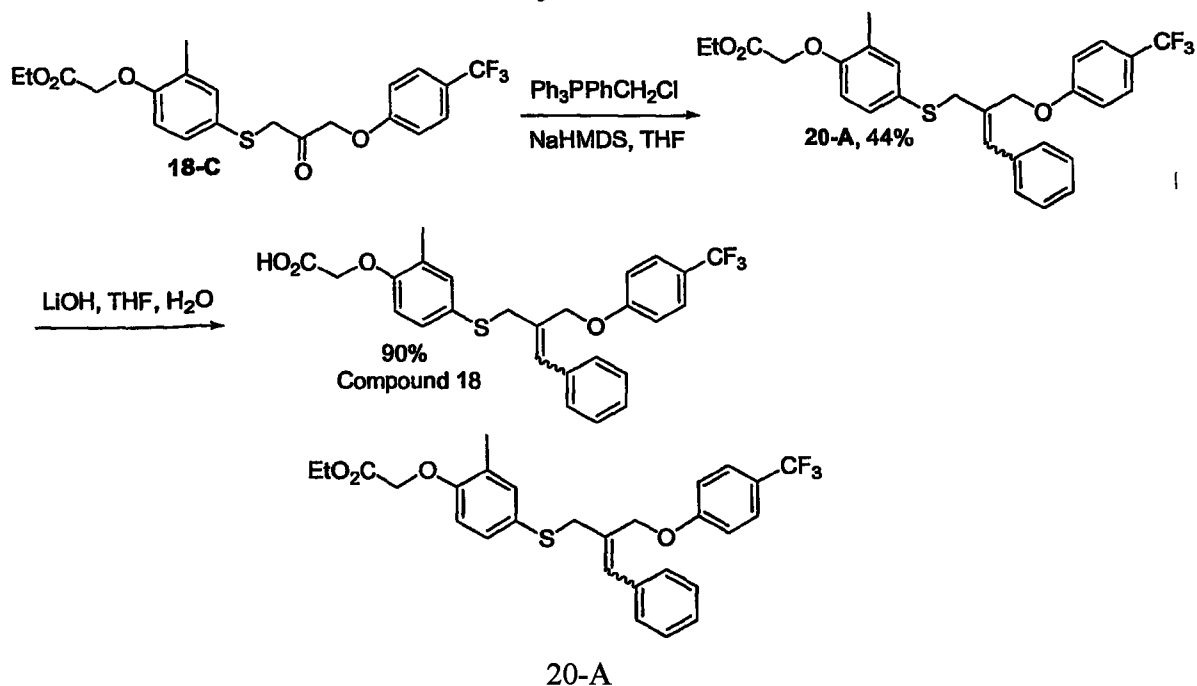
{4-[3-Cyano-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre

Den generelle prosedyren 2 gav forbindelse 17 (85 %);
MS (ES) mlz: 460 ($M+Na^+$).

Referanseeksempel XVIII

5

Skjema 20



{2-Metyl-4-[3-fenyl-2-(4-t(fluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

10

En løsning av benzyltrifenylfosfoniumklorid (98 mg, 0,25 mmol) i THF (2 ML) ble behandlet med 1,0 M NaHMDS i THF (0,230 mL, 0,230 mmol) ved 0 °C i 30 min, og deretter ble tilsatt en løsning av 18-C (100 mg, 0,226 mmol) i THF (1 mL).

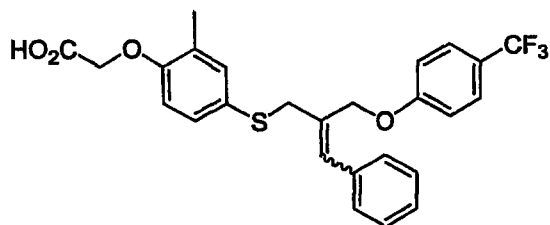
Reaksjonsblandingen ble tillatt oppvarmet til romtemperatur, rørt i 2 t, fortynnet med mettet NaHCO₃, og ekstrahert med Et₂O. Ekstraktene ble tørket, konsentrert og kolonnekromatografert med (EtOAc/heksan: 1/9) for å gi 52 mg (44 %) av forbindelsen 20-A som en blanding av E- og Z-isomerer. Hovedkomponent (58 % of blandingen):

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,50 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,34-7,17 (m, 5 H), 7,11-7,06 (m, 2 H), 6,89 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,60 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 6,38 (s, 1 H), 4,80 (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,69 (s, 2 H), 2,23 (s, 3 H), 1,27 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H); MS (ES) m/z: 539 ($M+Na^+$).

20

Mindre komponent (42 % av blandingen):

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,34-7,17 (m, 5 H), 7,11-7,06 (m, 2 H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,72 (s, 1 H), 6,52 (d, $J = 9,1$ Hz, 1 H), 4,76 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2H), 3,80 (s, 2H), 2,16 (s, 3H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H),



5

Forbindelse 18

{2-Metyl-4-[3-fenyl-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre

Den generelle prosedyren 2 ga forbindelse 18 (90 %).

10 Hovedkomponent (58 % av blandingen i E- og Z-isomerer);

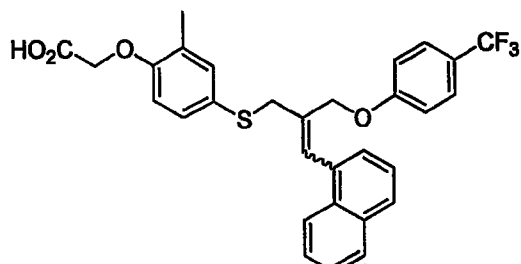
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,46-6,40 (m, 13 H), 4,74 (s, 2 •H), 4,28 (s, 2 H), 3,64 (s, 2 H), 2,07 (s, 3 H); MS (ES) mlz: 511 ($\text{M} + \text{Na}^+$),

Mindre komponent (42 % av blandingen i E- og Z-isomerer);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,49-6,47 (m, 13 H), 4,69 (s, 2 H), 4,28 (s, 2 H), 3,75 (s, 2

15 H), 2,01 (s, 3 H),

66



Forbindelse 19

{2-Metyl-4-[3-nafthalen-1-yI-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyI]-fenoksy}-
eddikeye

5

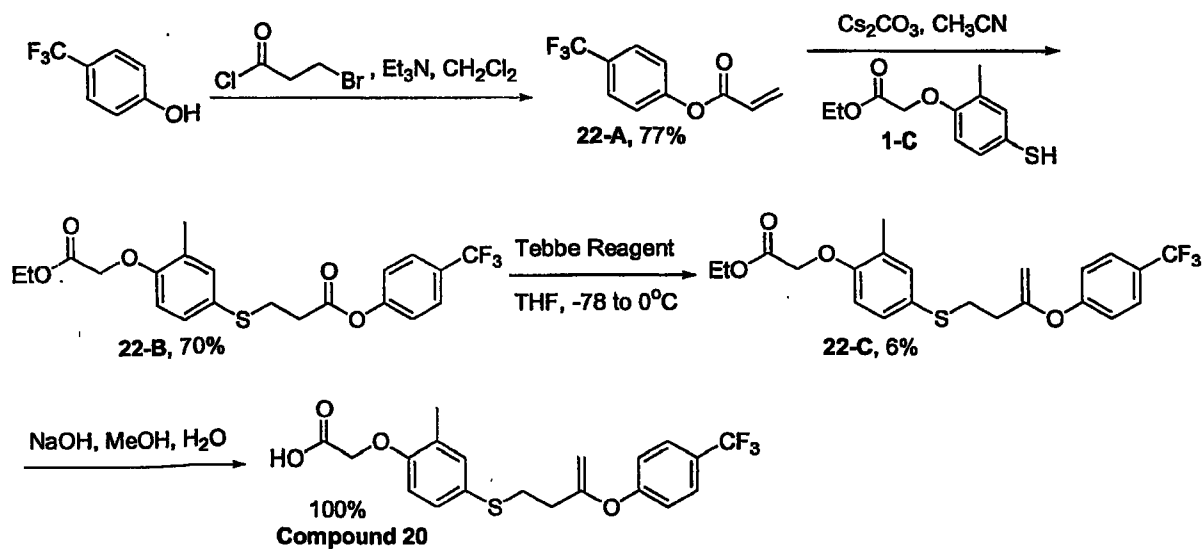
Ved å følge den generelle prosedyre 2 oppnådde man forbindelse 19 (91 %) som en 1:1
blanding av E- og Z-isomerer;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,64-6,66 (m, 30 H), 4,76 (s, 2 H), 4,56 (s, 2 H), 3,92 (s, 4
H), 3,68 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H), 1,97 (s, 3 H), 1,72 (s, 3 H); MS (ES) m/z : 537 (M-H^+),

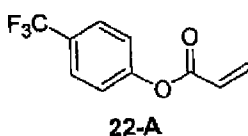
10

Eksempel XX

Skjema 22



15

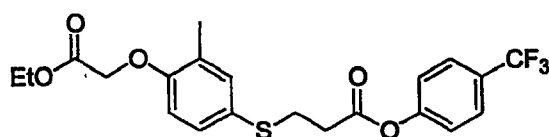


22-A

Akrylsyre 4-trifluorometyl-fenylester

Til en løsning av trifluorometylfenol (2,00 g, 12,3 mmol) i CH_2Cl_2 (20 mL) ble det ved 0 °C satt 3-brompropionylklorid (2,55 g, 14,9 mmol) og trietylamin (3,4 mL, 24 mmol). Etter røring ved romtemperatur over natten, ble løsemiddelet fordampet under redusert trykk. Resten ble tilsatt Et_2O , og faststoffet ble filtrert og skylt med Et_2O . Filtratet ble
 5 vasket med vann, tørket, konsentrert, og rensset med kolonnekromatografi for å gi 2,04 g (77 %) av forbindelsen 22-A som en gul olje;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,67 (d, $J = 8,4$ Hz, 2 H), 7,27 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,64 (dd, $J = 17,3$, 1,2 Hz, 1 H), 6,33 (dd, $J = 17,3$, 10,4 Hz, 1 H), 6,06 (dd, $J = 10,4$, 1,2 Hz, 1 H);



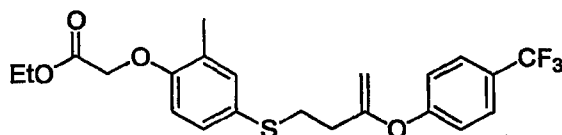
22-B

3-(4-Etoksycarbonylmethoxy-3-metyl-fenylsulfanyl)-propionsyre 4-trifluorometyl-fenyl ester

Den generelle prosedyren 3 ga 22-B (70 %, klar olje);

15 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,65 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,29 (s, 1 H), 7,26 (dd, $J = 8,3$, 2,3 Hz, 1 H), 7,21 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,65 (d, $J = 8,3$ Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,16 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,84 (t, $J = 7,2$ Hz, 2 H), 2,28 (s, 3 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H);

MS (ES) m/z : 465 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



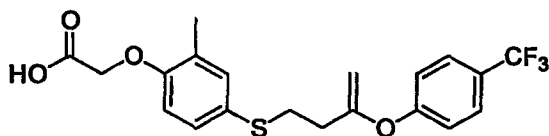
22-C

{2-Metyl-4-[3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-but-3-enylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

Til en løsning av 22-B (540 mg, 1,22 mmol) i THF (10 ml) ble det ved -20 °C satt 0,5 M
 25 Tebbe-reagens (3,0 mL, 1,5 mmol) i toluen. Blandingen ble omrørt ved -20 °C i 1 t og så tillatt oppvarming til 0 °C, quenched med mettet NH_2Cl og fordelt mellom Et_2O og vann. Det organiske sjikt ble tørket, konsentrert og rensset med kolonnekromatografi og preparativ TLC (SiO_2) 2 ganger, noe som ga 44 mg (8 %) av 22-C som en klar olje.

1HNMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,59 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,25 (d, $J = 2,2$ Hz, 1 H), 7,20 (dd, $J = 8,4$, 2,3 Hz, 1H), 7,13 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,63 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,63 (s, 2 H), 4,36
 30

(d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,16 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 3,08 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,55 (t, $J = 7,5$ Hz, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H);
MS (ES) m/z : 463 ($M+Na^+$).



Forbindelse 20

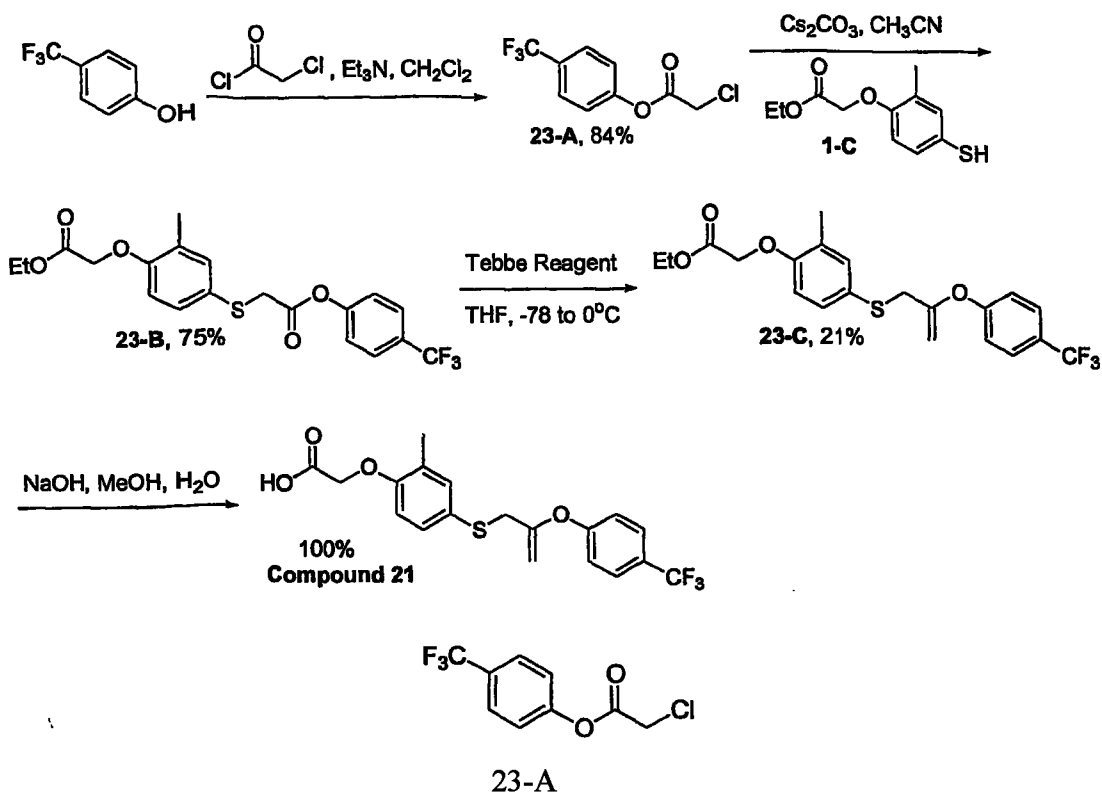
{2-Metyl-4-[3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-but-3-enylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre

Ved å følge den generelle prosedyre 2 oppnådde man forbindelse 20 (100 %, klar olje);

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,59 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,20 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 7,12 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,66 (d, $J = 8,2$ Hz, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,36 (d, $J = 1,9$ Hz, 1 H), 4,16 (d, $J = 2,1$ Hz, 1 H), 3,08 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,54 (t, $J = 7,4$ Hz, 2 H), 2,26 (s, 3 H);
MS (ES) m/z : 435 ($M+Na^+$),

Eksempel XXI

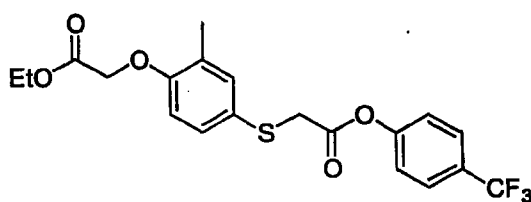
Skjema 23



Klor-eddiksyre 4-trifluorometyl-fenyl ester

Til en løsning av trifluorometylphenol (300 mg, 1,85 mmol) i CH_2Cl_2 (5 ml) ble det ved 0 °C satt kloracetylchlorid (255 mg, 2,26 mmol) og trietylamin (290 mg, 2,87 mmol). Etter røring ved romtemperatur over natten, ble reaksjonsblandingen fortynnet med vann og ekstrahert med CH_2Cl_2 . Ekstraktene ble tørket, konsentrert, og renset med kolonne-

kromatografi som ga 370 mg (84 %) av forbindelsen 23-A som en gul olje;
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,68 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 7,28 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 4,32 (s, 2 H).



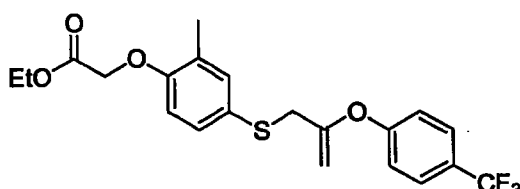
23-B

[2-Metyl-4-(4-trifluorometyl-fenoksyacetylmetylsulfanyl)-fenoksy]-eddiksyreetyler

Den generelle prosedyre 3 ga 23-B (75 %, klar olje);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,63 (d, J = 8,6 Hz, 2 H), 7,37 (s, 1 H), 7,34 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 7,11 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,65 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,26 (q, J = 7,1 Hz, 2 H), 3,73 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,29 (t, J = 7,1 Hz, 3 H);

MS (ES) m/z; 451 ($\text{M}+\text{Na}^+$).



23-C

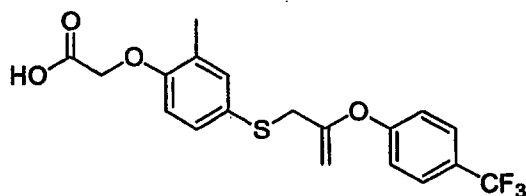
{2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksy)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyreetyler

Til en løsning av 23-B (180 mg) 0,421 mmol) i THF (1 mL) ble det ved -78 °C satt 0,5 M Tebbe-reagens (1,0 mL, 0,5 mmol) i toluen. Blandingen ble rørt ved -78 °C til 0 °C i 1 t, quenched med 6 dråper vandig 2 M NaOH -løsning, og filtrert gjennom Celit. Filtratet ble tørket over Na_2SO_4 , konsentrert, og renset med kolonnekromatografi for å gi 37 mg (21 %) av forbindelse 23C som en klar olje;

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, J = 8,4 Hz, 2 H), 7,29 (s, 1H), 7,25 (d, J = 2,4 Hz, 1 H), 7,09 (d, J = 8,5 Hz, 2 H), 6,64 (d, J = 8,4 Hz, 1 H), 4,64 (s, 2 H), 4,40 (d, J = 2,0 Hz,

1 H), 4,27 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,19 (d, $J = 2,0$ Hz, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 2,27 (s, 3 H), 1,30 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H);

MS (ES) m/z : 449 ($M+Na^+$).



Forbindelse 21

{2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksy)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre

Ved å følge den generelle prosedyre 2 ga forbindelse 21 (100 %, klar olje);

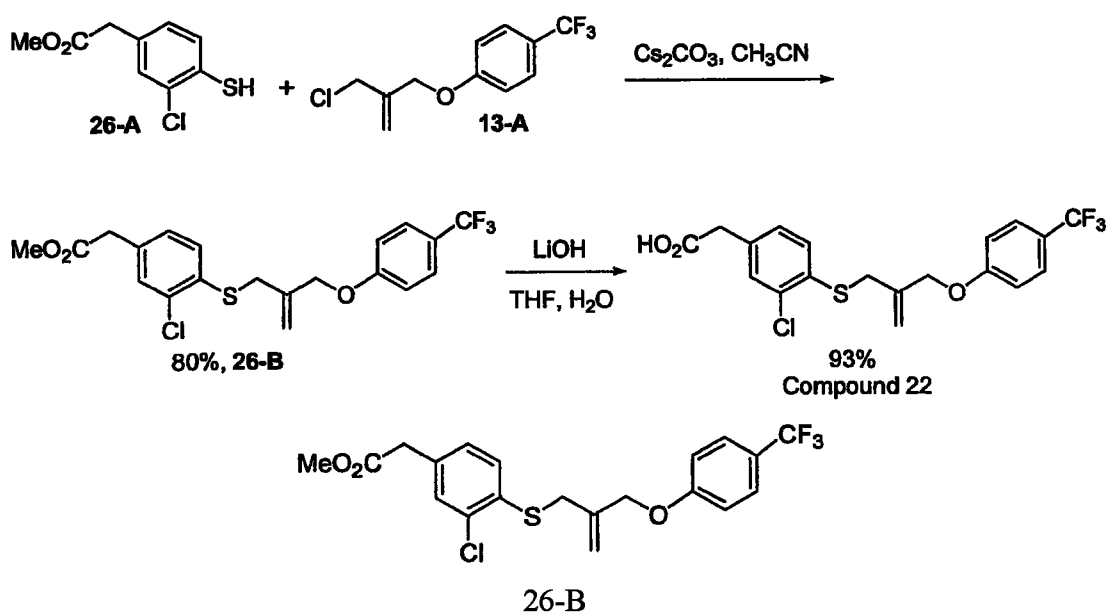
^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,58 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,27 (m, 2 H), 7,09 (d, $J = 8,3$ Hz, 2 H), 6,67 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 4,69 (s, 2 H), 4,40 (d, $J = 2,4$ Hz, 1 H), 4,19 (d, $J = 2,3$ Hz, 1 H), 3,59 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H);

MS (ES) m/z : 421 ($M+Na^+$); FABHRMS (M^+),

Kalk. 398.0800, funnet 398.0800.

Referanseeksempel XXII

Skjema 26



{3-Klor-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsultanyl]-fenyl}-eddiksyremetyler

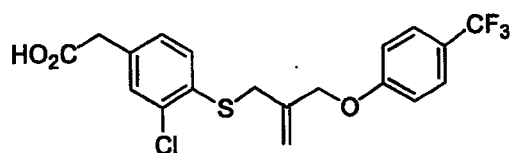
Ved å erstatte (4-mercapto-2-metyl-fenoksy)-eddiksyreetyler 1-C med (3-klor-4-mercaptofenyl) eddiksyremetyler 26-A (se WO 99/32465) og ved å følge den generelle prosedyre 3 oppnådde man tittelforbindelsen 26-B (80 %);

5 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,29 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,09 (dd, $J = 8,1$, 1,9 Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 5,23 (s, 1 H), 5,18 (d, $J = 0,7$ Hz, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 3,70 (s, 5 H), 3,56 (s, 2 H);

MS (ES) m/z : 453 ($\text{M} + \text{Na}^+$),

Analyse kalkulert for $\text{C}_{20}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 55,75; H, 4,21,

10 Funnet: C, 55,58; H, 3,86,



Forbindelse 22

{3-Klor-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenyl}-eddiksyre

15

Ved å følge den generelle prosedyre 2 ga forbindelse 22 (93 %);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,52 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,31 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,28 (d, $J = 8,1$ Hz, 1 H), 7,08 (dd, $J = 8,1$, 1~7 Hz, 1 H), 6,96 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 5,24 (s, 1 H), 5,19 (s, 1 H), 4,66 (s, 2 H), 3,71 (s, 2 H), 3,57 (s, 2 H);

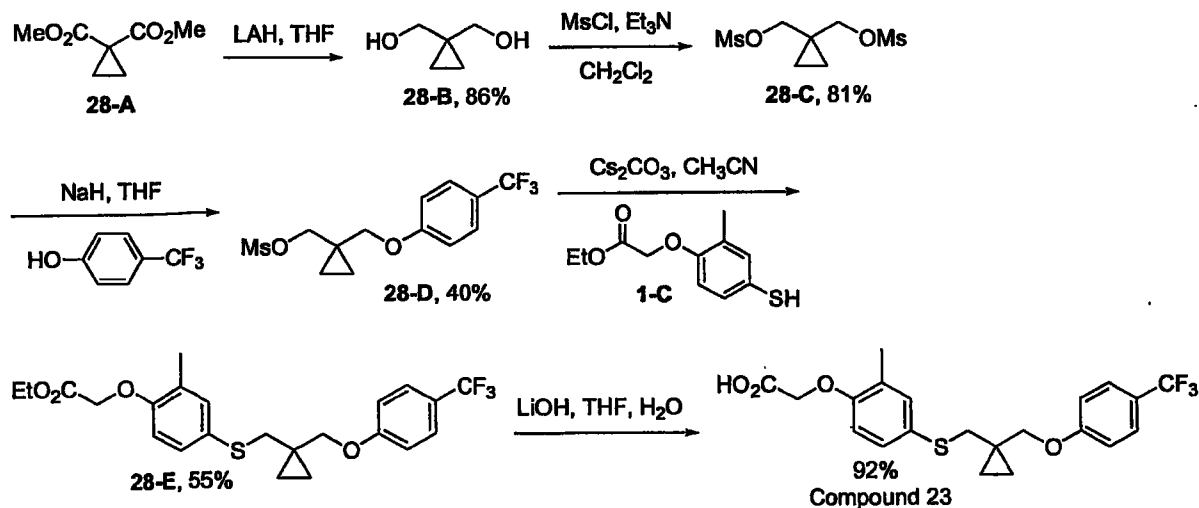
20 MS (ES) m/z : 439 ($\text{M} + \text{Na}^+$),

Analyse kalkulert for $\text{C}_{19}\text{H}_{16}\text{ClF}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 54,75; H, 3,87,

Funnet: C, 54,45; H, 3,54,

Eksempel XXIII

Skjema 28



28-B

(1-Hydroksymetyl-cyclopropyl)-metanol

Til en løsning av dimetyl 1, 1 -syklopropanedikarboksylate 28-A (791 mg, 15 5,01 mmol) i Et₂O (20 mL) ble det ved 0 °C satt litiumaluminumhydrid (569 mg, 15,0 mmol) i Et₂O (20 mL) ble det ved 0 °C satt litiumaluminumhydrid (569 mg, 15,0 mmol) porsjonsvis. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 4 t og quenched med mettet Na₂SO₄ ved 0 °C. Det presipiterte faststoffet ble filtrert og vasket med THF. Filtratet ble konsentrert og rensset med kolonnekromatografi (EtOAc) for å gi 440 mg (86 %) av forbindelse 28-B;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,02 (s, 2 H), 3,56 (s, 4 H), 0,48 (s, 4 H);

MS (ES) m/z: 125 (M+Na⁺).



28-C

Metansulfonsyre 1-metansulfonyloksymetyl-cyclopropylmetyler

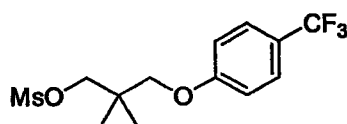
Til en løsning av 28-B (440 mg, 4,31 mmol) i CH₂Cl₂ (6 mL) ble det ved 0 °C satt Et₃N (2,59 mL, 17,2 mmol) og en løsning av metansulfonylchlorid (1,48 g, 12,9 mmol) i CH₂Cl₂ (4 mL). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 t og fortynnet med 1,0 N HCl. Det organiske sjiktet ble separert og det vandige sjiktet ble ekstrahert 3 ganger med CH₂Cl₂.

De kombinerte organiske fasene ble tørket, konsentrert, og kolonnekromatografert med (EtOAc/heksan: 1/1) for å gi 901 mg (81 %) av forbindelse 28-C;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,17 (s, 4 H), 3,06 (s, 6H) 0,83 (s, 4 H);

MS (ES) m/z: 281 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

5



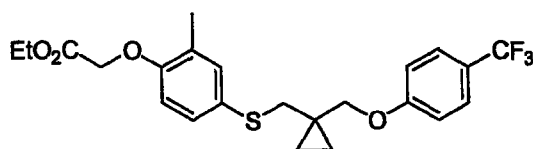
28-D

Metansulfonsyre 1-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-syklopropylmetyl ester

- 10 Til en suspensjon av NaH (44 mg, 1,1 mmol; 60 % i mineral olje) i THF (1 mL) ble det satt en løsning av 4-trifluorometylphenol (178 mg, 1,10 mmol) i THF (1 mL). Etter røring i 30 min ved romtemperatur, ble blandingen overført til en kolbe inneholdende en oppløsning av 28-C (310 mg, 1,20 mmol) i DMF (2 mL). Den resulterende blandingen ble brakt til tilbaketilgang i 6 t og tillatt avkjøling til romtemperatur og fortynnet med vann, og
- 15 ekstrahert med Et_2O . Ekstraktene ble tørket, konsentrert, og kolonnekromatografert med (EtOAc/heksan: 1/4) som ga 141 mg (40 %) av forbindelse 28-D;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 8.7$ Hz, 2 H), 6,96 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 4,26 (s, 2 H), 3,92 (s, 2 H), 2,97 (s, 3 H), 0,802 (s, 2 H), 0,798 (s, 2 H);

MS (ES) m/z: 347 ($\text{M}+\text{Na}^+$).

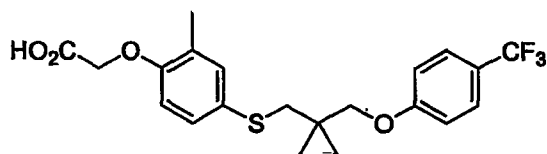


28-E

{2-Metyl-4-[1-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-syklopropylmetylsulfanyl]-fenoksy}-
eddisyreester

- 25 Ved å følge den generelle prosedyre 3 oppnådde man 28-E (55 %);
- ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,50 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,20 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J = 8,4$, 2,2 Hz, 1 H), 6,88 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,50 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,53 (s, 2 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,05 (s, 2 H), 2,17 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 0,65-0,55 (m, 4 H);
- 30 MS (ES) m/z: 477 ($\text{M}+\text{Na}^+$),
- Analyse kalkulert for $\text{C}_{23}\text{H}_{25}\text{F}_3\text{O}_4\text{S}$: C, 60,78; H, 5,54,
Funnet: C, 60,98; H, 5,43,

74



Forbindelse 23

{2-Metyl-4-[1-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-syklopropylmetylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre

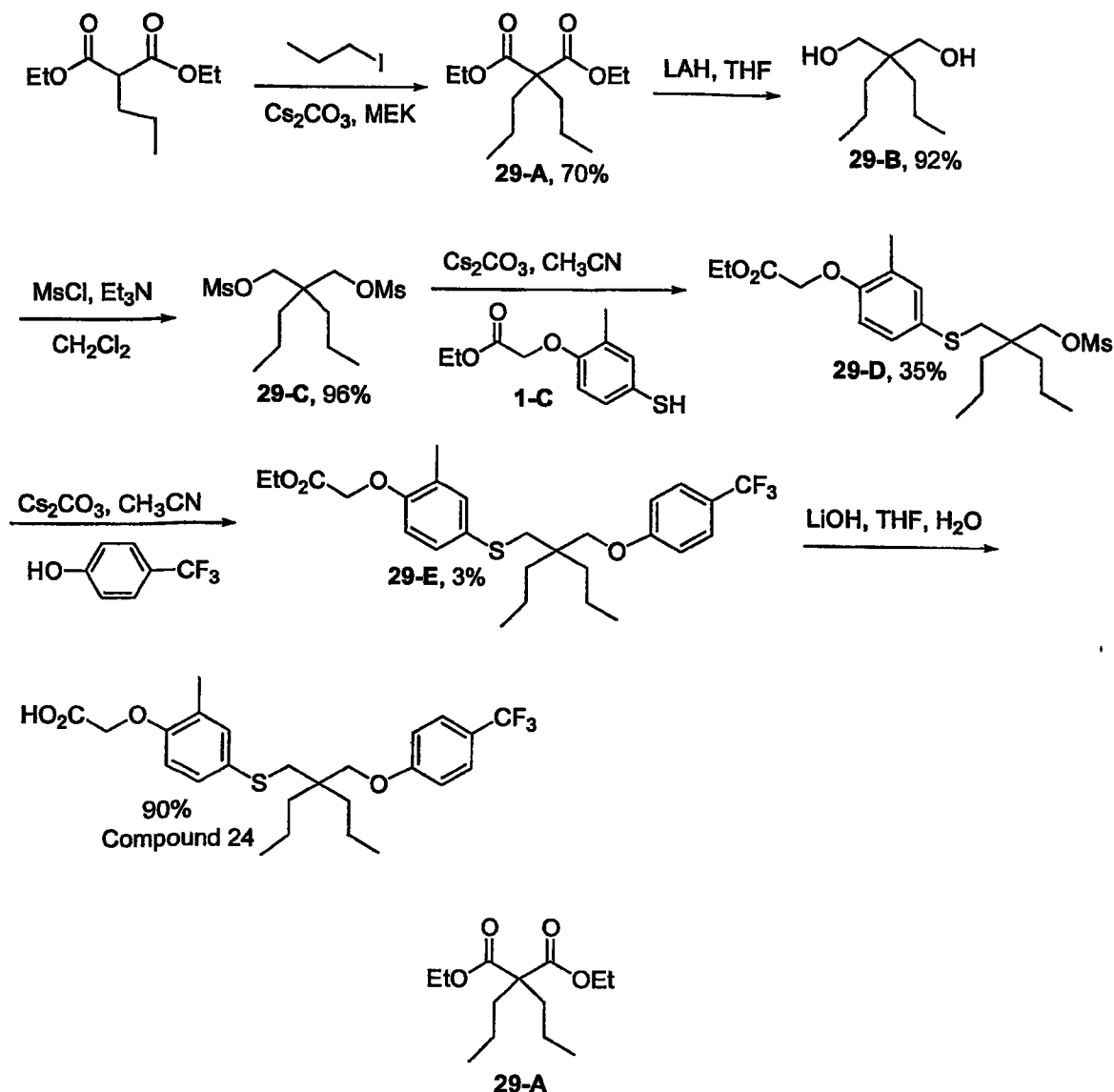
- 5 Den generelle prosedyre 2 ga forbindelse 23 (92 %);

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 9,67 (brs, 1 H), 7,49 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,16 (dd, $J = 8,4$, 2,1 Hz, 1 H), 6,87 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,52 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,58 (s, 2 H), 3,91 (s, 2 H), 3,06 (s, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 0,66-0,56 (m, 4 H);

MS (ES) m/z : 449 ($\text{M} + \text{Na}^+$),

Eksempel XXIV

Skjema 29



5

2,2-Dipropyl-malonsyre dietyler

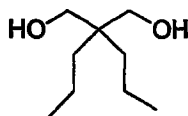
En blanding av dietyl propylmalonat (2,02 mg, 1,00 mmol), 1-jodopropan (255 mg, 1,50 mmol), og Cs_2CO_3 (424 mg, 1,30 mmol) i 2-butanon (5 ml) ble varmet til 70 °C i 15 t og filtrert. Filtratet ble konsentrert og kolonnekromatografert med (EtOAc/heksan:1/19) for å gi 170 mg (70 %) av forbindelse 29-A;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 4,17 (q, $J = 7,1$ Hz, 4 H), 1,88-1,82 (m, 4 H), 1,25-1,12 (m, 4 H), 1,24 (t, $J = 7,1$ Hz, 6 H), 0,92 (t, $J = 7,2$ Hz, 6 H);

MS (ES) m/z : 267 ($\text{M} + \text{Na}^+$),

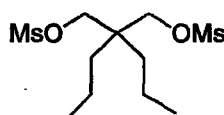
10

76

**29-B**

2,2-Dipropyl-propan-1,3-diol

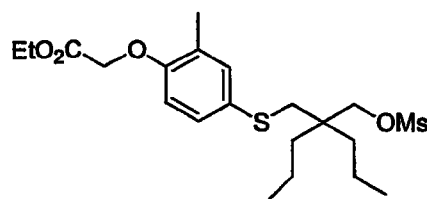
- 5 Til en suspensjon av litiumaluminumhydrid (52 mg, 1,4 mmol) i THF (1 mL) ble det ved 0 °C satt en løsning av 29-A (167 mg, 0,684 mmol) i THF. Reaksjonsblandingen ble rørt ved romtemperatur i 2 t, quenched med vann (0,1 mL) ved 0 °C, og fortynnet med 5,0 M NaOH (0,1 ml-) og vann (1 mL). Det presipiterte faststoffet ble filtrert og vasket med McOH/CH₂Cl₂. Filtratet ble konsentrert og renset med kolonnekromatografi med
- 10 (EtOAc/heksan: 1/1) for å gi 101 mg (92 %) av forbindelse 29-B;
¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 3,57 (s, 4 H), 2,47 (s, 2 H), 1,26-1,23 (m, 8 H), 0,95-0,90 (m, 6 H); MS (ES) m/z: 183 (M+Na⁺).

**29-C**

Metansulfonsyre 2-metansulfonyloksymetyl-2-propyl-pentyl ester

- 15 Til en løsning av 29-B (96 mg, 0,60 mmol) i CH₂Cl₂ (1,5 mL) ble det ved 0 °C satt Et₃N (0,334 mL, 2,40 mmol) og metansulfonylchlorid (207 mg, 1,81 mmol). Blandingen ble rørt ved romtemperatur i 1t og fortynnet med mettet NaHCO₃. Det organiske sjiktet ble
- 20 separert og det vandige sjiktet ble ekstrahert 3 ganger med CH₂Cl₂. De kombinerte organiske fasene ble tørket, konsentrert, og kolonnekromatografert med (EtOAc/heksan: 1/1) for å gi 182 mg (96 %) av forbindelse 29-C;
- ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 4,04 (s, 4 H), 3,04 (s, 6 H), 1,31, 1,28 (m, 8 H), 0,96-0,91 (m, 6 H);
- 25 MS (ES) m/z: 339 (M+Na⁺).

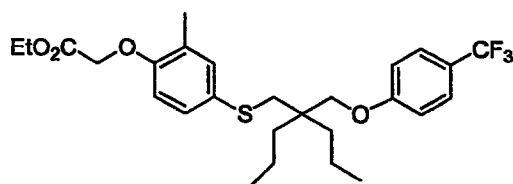
77



29-D

[4-(2-Metansulfonyloksymetyl-2-propyl-pentylsulfanyl)-2-metyl-fenoksy]-eddiksyreetyler

- 5 Ved å følge den generelle prosedyre 3 oppnådde man 29-D (35 %);
 $^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,23 (d, $J = 1,6$ Hz, 1 H), 7,19 (dd, $J = 8,5$, 2,1 Hz, 1 H), 6,62 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,61 (s, 2 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,06 (s, 2 H), 2,89 (s, 2 H), 2,88 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H), 1,36-1,24 (m, 8 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H), 1,20 (t, $J = 7,0$ Hz, 6 H);
 10 MS (ES) mlz: 469 ($\text{M} + \text{Na}^+$).



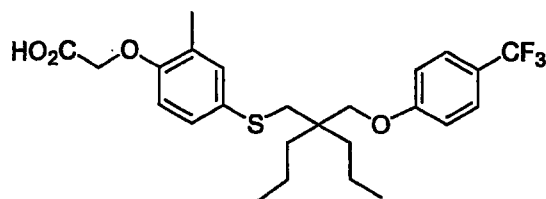
29-E

{2-Metyl-4-[2-propyl-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-pentylsulfanyl]-fenoksy)-
 eddiksyreetyler

15

- En blanding av 29-D (78 mg, 0,17 mmol), Cs_2CO_3 (111 mg, 0,341 mmol), og trifluor-metylphenol (85 mg, 0,52 mmol) i CH_3CN (2 mL) ble brakt til tilbakeløp over natten. Mer Cs_2CO_3 (111 mg, 0,341 mmol) og trifluorometylphenol (85 mg, 0,52 mmol) ble tilsatt, og
 20 blandingen ble brakt til tilbakeløp i 24 t. TLC viste svært små mengder av det ønskede produkt og stor mengde utgangsstoffer. Mer Cs_2CO_3 (111 mg, 0,341 mmol) og trifluor-metylphenol (85 mg, 0,52 mmol) ble tilsatt, og blandingen ble brakt til tilbakeløp i ytterligere 24 t. Vann ble tilsatt, og blandingen ble ekstrahert 3 ganger med Et_2O . Ekstraktene ble tørket, konsentrert, og kolonnekromatografert med (EtOAc /heksan: 1/9) for å gi 3 mg (3 %) av forbindelse 29-E;
 25 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 7,47 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H), 7,15 (s, 1 H), 7,11 (dd, $J = 8,4$, 1,8 Hz, 1 H), 6,81 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,49 (s, 2 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 3,76 (s, 2 H), 3,00 (s, 2 H), 2,14 (s, 2 H), 1,43-1,39 (m, 4 H), 1,30-1,20 (m, 7 H), 0,89 (t, $J = 7,1$ Hz, 6 H); MS (ES) m/z: 535 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

78



Forbindelse 24

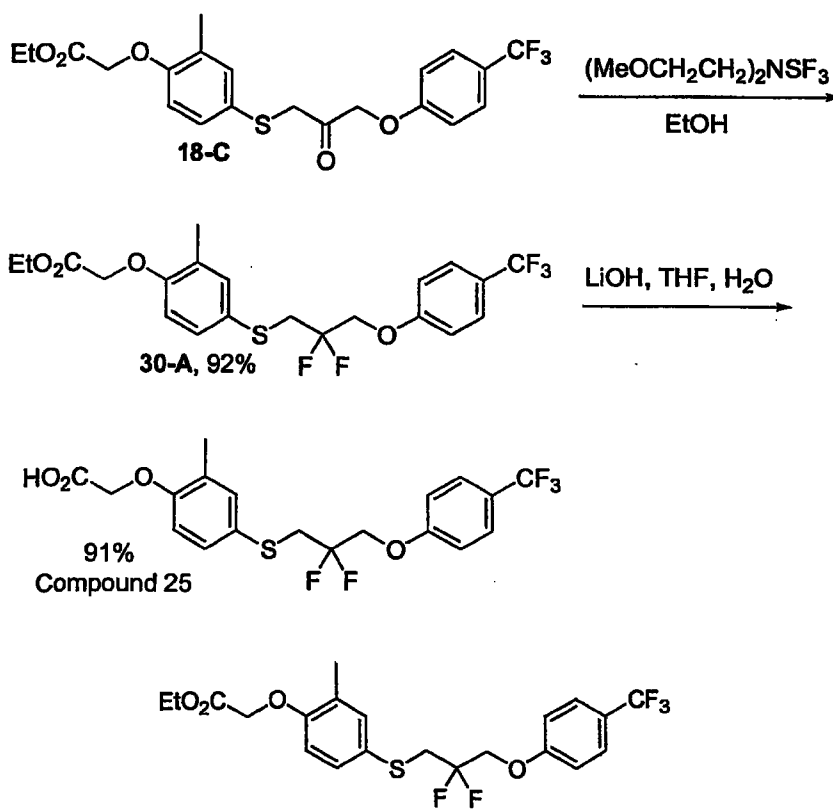
{2-Metyl-4-[2-propyl-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-pentylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre

- 5 Ved å følge den generelle prosedyre 2 oppnådde man Forbindelse 24 (90 %);
 ^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,45 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 7,06 (m, 1 H), 6,80 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 6,44 (m, 1 H), 4,34 (s, 2 H), 3,75 (s, 2 H), 2,97 (s, 2 H), 2,05 (s, 3 H), 1,41-1,38 (m, 3 H), 1,33-1,19 (m, 5 H), 0,88 (t, $J = 6,9$ Hz, 6 H);
 MS (ES) m/z : 507 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

10

Eksempel XXV

Skjema 30



15

30-A

{4-[2,2-Difluoro-3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-propylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyreetyler

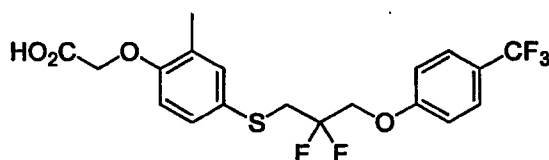
En reaksjonsblanding av 18-C (50 mg, 0,11 mmol), [bis(2metoksyetyl)amino]sulfur
trifluorid (49 mg, 0,22 mmol), og etanol (0,0012 mL, 0,022 mmol) i CH₂Cl₂ (2 mL) ble
rørt ved romtemperatur i 14 t, og så fortynnet med mettet NaHCO₃ inntil CO₂ utviklingen
5 ga seg. Blandingen ble ekstrahert med CH₂Cl₂, og ekstraktene ble tørket, konsentrert, og
kolonnekromatografert med (EtOAc/heksan: 1/7) for å gi 47 mg (92 %) av forbindelsen
30-A;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,24 (s, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 8,4,
2,0 Hz, 1 H), 6,82 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,47 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,50 (s, 2 H), 4,294,22
10 (m, 4 H), 3,42 (t, *J* = 14,1 Hz, 2 H), 2,16 (s, 3 H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H);

MS (ES) *m/z*: 487 (M+Na⁺),

Analyse kalkulert for C₂₁H₂₁F₅O₄S: C, 54,31; H, 4,56,

Funnet: C, 54,52; H, 4,55.



15

Forbindelse 25

{4-[2,2-Difluoro-3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-propylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre

Den generelle prosedyre 2 ga Forbindelse 25 (91 %);

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 10,47 (brs, 1 H), 7,51 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,21 (m, 2 H),
20 6,81 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 6,49 (d, *J* = 8,3 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2 H), 4,25 (t, *J* = 11, 1 Hz, 2
H), 3,42 (t, *J* = 14,1 Hz, 2 H), 2,15 (s, 3 H);

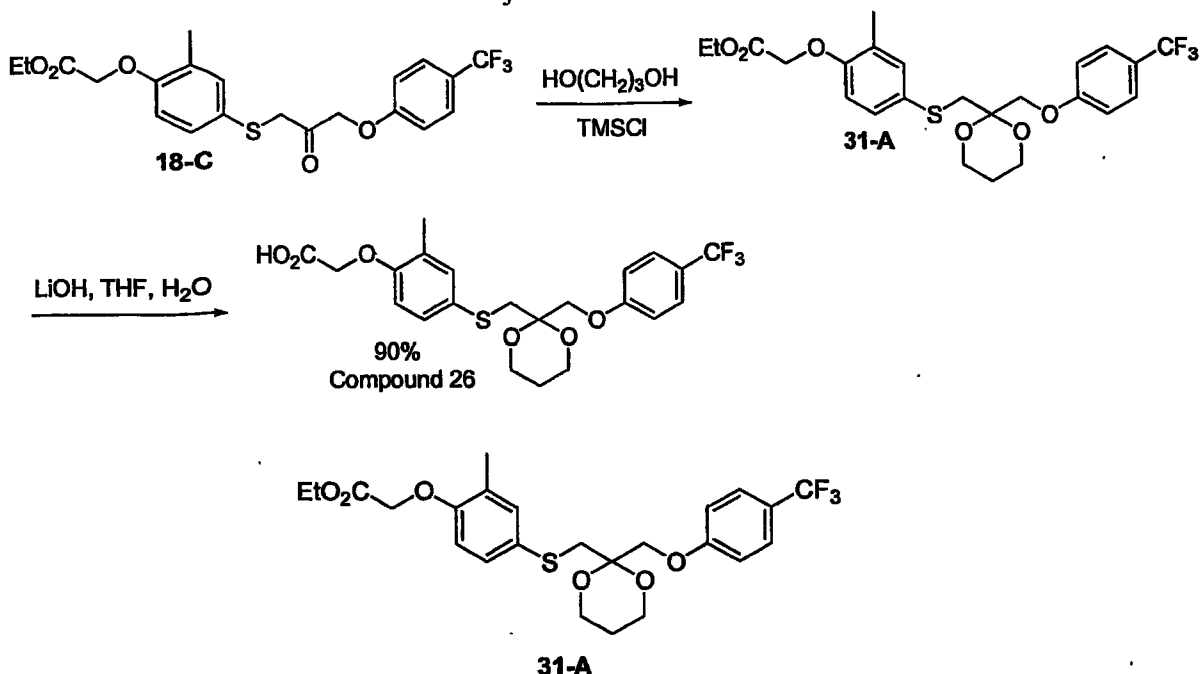
MS (ES) *m/z*: 459 (M+Na⁺).

25

30

Eksempel XXVI

Skjema 31



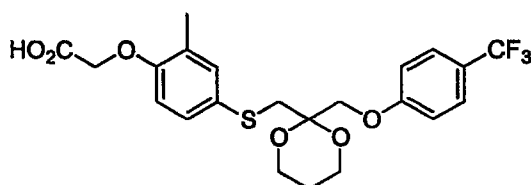
5 {2-Metyl-4-tL-(4-tritiuorometnyi-pnenoksymetyl)-[1,3]dioksan-ylmetylsulfonyl-fenoksy}-eddiksyreetyler

En blanding av 18-C (270 mg, 0,611 mmol) og trimetylsilylchlorid (265 mg, 2,44 mmol) i 1,3-propanediol (1 ml-) ble rørt ved romtemperatur over natten, fortynnet med 5 %

10 NaHCO_3 , og ekstrahert med Et_2O . Ekstraktene ble vasket med 5 % NaHCO_3 og brine, tørket, og konsentrert for å gi det urene 31-A;

^1H NMR (300 MHz, CDCl_3) δ 7,48 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 7,19 (m, 2 H), 6,86 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,16 (s, 2 H), 3,94 (m, 4 H), 3,48 (s, 2 H), 2,14 (s, 3 H), 1,90 (m, 1 H), 1,66 (m, 1 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H); MS (ES) m/z : 523 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

15



Forbindelse 26

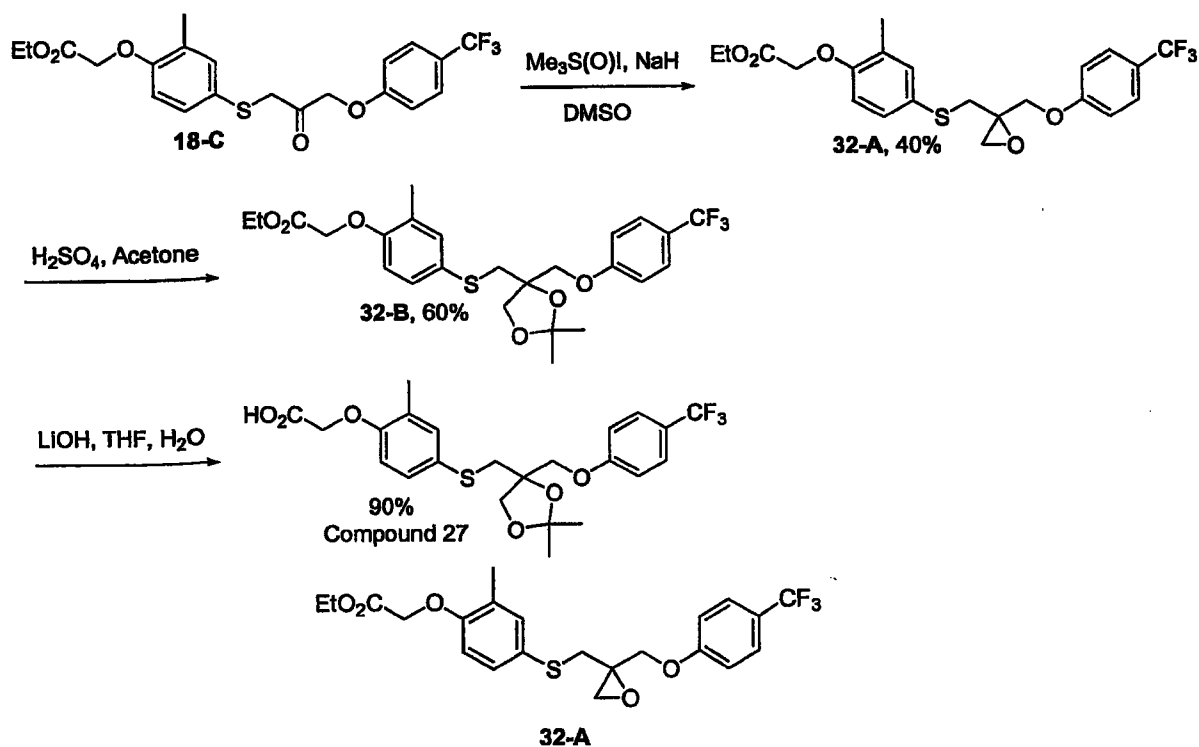
{2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-[1,3]dioksan-2-ylmetylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre

20

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,46 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 7,15 (rim, 2 H), 6,86 (d, *J* = 8,7 Hz, 2 H), 6,43 (d, *J* = 8,2 Hz, 1 H), 4,36 (s, 2 H), 4,15 (s, 2 H), 3,91 (m, 4 H), 3,45 (s, 2 H), 2,06 (s, 3 H), 1,86 (m, 1 H), 1,64 (m, 1 H);
MS (ES) m/z: 495 (M+Na).

Eksempel XXVII

Skjema 32



**{2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-oksiranylmetylsulfanyl]-fenoksy)-
eddiksyreetyler**

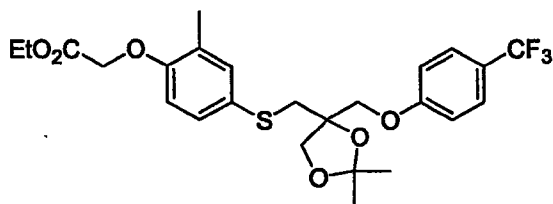
15 En blanding av trimetylsulfoksonium jodid (69 mg, 0,31 mmol) og NaH (10 mg, 0,25 mmol; 60 % i mineral olje) i DMSO (0,5 mL) ble rørt ved romtemperatur i 1 t, og deretter ble det tilsatt en løsning av 18-C (100 mg, 0,226 mmol) i DMSO (0,5 mL). Reaksjonsblandingene ble varmet opp til rundt 60 °C i 2 t, quenched med vann, og ekstrahert med Et₂O. Ekstraktene ble tørket, konsentrert, og renset med kolonnekromatografi med 20 (EtOAc/heksan: 1/4) for å gi 41 mg (40 %) av forbindelsen 32-A;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,52 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 7,25 (d, *J* = 1,8 Hz, 1 H), 7,21 (dd, *J* = 8,4, 2,1 Hz, 1 H), 6,91 (d, *J* = 8,5 Hz, 2 H), 6,54 (d, *J* = 8,4 Hz, 1 H), 4,56 (s, 2

H), 4,37 (d, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 4,25 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,00 (d, $J = 10,6$ Hz, 1 H), 3,42 (d, $J = 14,3$ Hz, 1 H), 2,95 (d, $J = 14,2$ Hz, 1 H), 2,81 (dd, $J = 5,4, 0,9$ Hz, 1 H), 2,67 (d, $J = 5,4$ Hz, 1 H), 2,20 (s, 3 H), 1,29 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H);

MS (ES) m/z : 479 ($M+Na^+$).

5



32-B

{4-[2,2-Dimetyl-4-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-[1,3]dioksolan-4-ylmetylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyreetyler

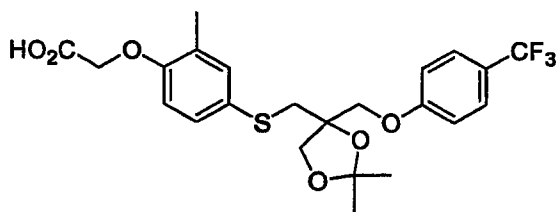
10

En løsning av 32-A (80 mg, 0,17 mmol) i aceton (5 mL) ble behandlet med 5 N H_2SO_4 (0,1 mL) ved romtemperatur i 24 t, og konsentrert. Resten ble fordelt mellom EtOAc og vann. Det organiske sjiktet ble tørket, konsentrert, og kolonnekromatografert over (EtOAc/heksan: 1:7) for å gi 55 mg (60 %) av forbindelse 32-B;

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 7,48 (d, $J = 8,5$ Hz, 2 H), 7,19 (d, $J = 1,7$ Hz, 1 H), 7,15 (dd, $J = 8,4, 2,2$ Hz, 1 H), 6,80 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,43 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,48 (s, 2 H), 4,24 (q, $J = 7,1$ Hz, 2 H), 4,08-3,95 (m, 4 H), 3,35 (d, $J = 13,8$ Hz, 1 H), 3,19 (d, $J = 13,8$ Hz, 1 H), 2,14 (s, 3 H), 1,44 (s, 3 H), 1,43 (s, 3 H), 1,28 (t, $J = 7,1$ Hz, 3 H);

MS (ES) m/z : 537 ($M+Na^+$).

20



Forbindelse 27

{4-[2,2-Dimetyl-4-(4-trifluorometyl-fenoksyrrmetyl)-[1,3]dioksolan-4-ylmethyisulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre

25

Den generelle prosedyre 2 ga forbindelse 27 (90 %);

^1H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 9,42 (brs, 1 H), 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,19 (s, 1 H), 7,15 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 6,79 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 4,14 - 3,93 (m, 4 H), 3,36 (d, $J = 13,8$ Hz, 1 H), 3,20 (d, $J = 13,8$ Hz, 1 H), 2,12 (s, 3 H),

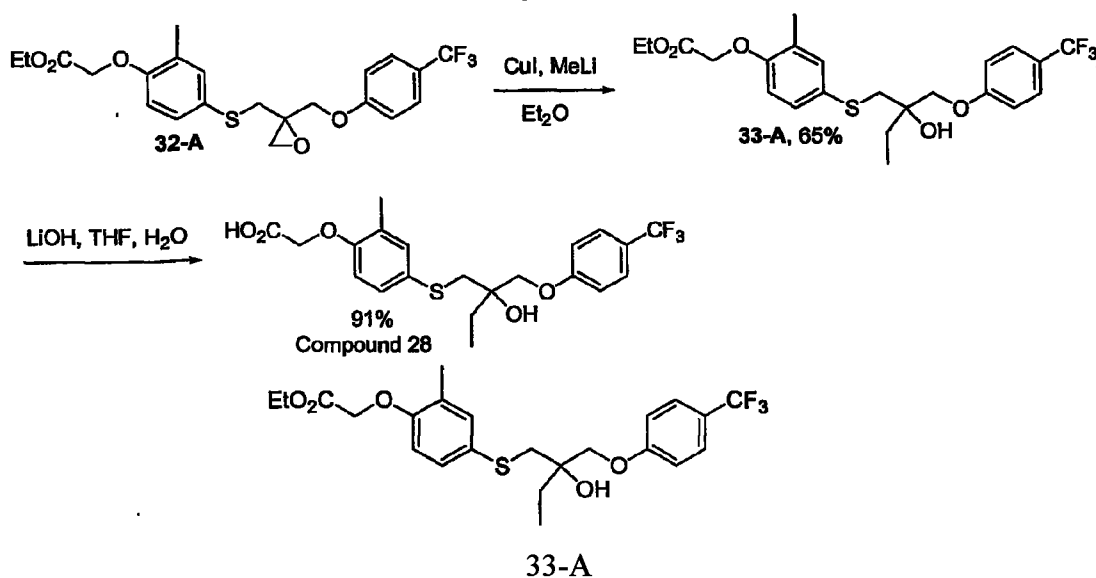
1,45 (s, 3 H), 1,43 (s, 3 H);

MS (ES) mlz: 509 (M+Nat).

Referanseeksempel XXVIII

5

Skjema 33



{4-[2-Hydroksy-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-butylsulfanyl]
2-metyl-fenoksy}-eddiksyreetyler

10

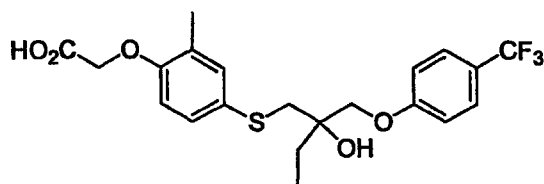
Til en suspensjon av CuI (61 mg, 0,32 mmol) in Et₂O (0,8 mL) ble det ved 0 °C satt 1,4 M MeLi (0,457 mL, 0,640 mmol) i THF. Etter at blandingen var rørt i 1t, ble en løsning av 32-A (145 mg, 0,32 mmol) i Et₂O (1 mL) tilsatt. Blandingen ble tillatt oppvarming til romtemperatur i 2t og fordelt mellom Et₂O og vann. De kombinerte organiske sjiktene ble tørket, konsentrert, og kolonnekromatografert med (EtOAc/heksan: 1/7) for å gi 98 mg (65 %) av forbindelsen 33-A;

¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7,48 (d, *J* = 8,6 Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,16 (dd, *J* = 8,4, 2,2 Hz, 1H), 6,79 (d, *J* = 8,6 Hz, 2H), 6,44 (d, *J* = 8,4 Hz, 1H), 4,47 (s, 2 H), 4,24 (q, *J* = 7,1 Hz, 2 H), 3,86 (d, *J* = 9,0 Hz, 1 H), 3,79 (d, *J* = 9,0 Hz, 1H), 3,27 (d, *J* = 13,8 Hz, 1 H), 3,10 (d, *J* = 13,8 Hz, 1 H), 2,59 (s, 1 H), 2,13 (s, 3 H), 1,74 (q, *J* = 7,6 Hz, 2 H), 1,28 (t, *J* = 7,1 Hz, 3 H), 0,96 (t, *J* = 7,5 Hz, 3 H);

MS (ES) mlz: 495 (M+Na⁺).

20

84



Forbindelse 28

{4-[2-Hydroksy-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-butylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-
eddisyre

5

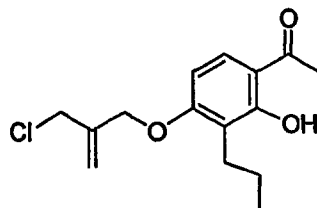
Den generelle prosedyre 2 ga forbindelse 28 (91 %);

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ 7,46 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 7,20 (s, 1 H), 7,17 (d, $J = 8,4$, 1 H), 6,77 (d, $J = 8,6$ Hz, 2 H), 6,45 (d, $J = 8,4$ Hz, 1 H), 4,52 (s, 2 H), 3,86 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 3,78 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 3,27 (d, $J = 13,8$ Hz, 1 H), 3,12 (d, $J = 13,8$ Hz, 1 H), 2,12 (s, 3 H), 1,75 (q, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 0,96 (t, $J = 7,5$ Hz, 3 H);

10

MS (ES) mlz: 467 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Eksempel XXIX



35-A

15

1-[4-(2-Klormetyl-allyloksy)-2-hydroksy-3-propyl-fenyl]-etanon

En blanding av 1-(2,4-dihydroksy-3-propyl-fenyl)-etanon (158 mg, 0,814 mmol),

metansulfonsyre 2-chlorometyl-allylester 5-A (750 mg, 4,06 mmol), og Cs_2CO_3 (662 mg,

20

2,03 mmol) i 2-butanon (3 ml-) ble rørt ved romtemperatur i 6 t, surgjort med 1 N HCl, og ekstrahert med Et_2O . Ekstraktene ble tørket, konsentrert, og kolonnekromatografert med (EtOAc /heksan: 1/7) for å gi 190 mg (83 %) av tittelforbindelsen 35-A;

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, CDCl_3) δ

7,59 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 6,46 (d, $J = 9,0$ Hz, 1 H), 5,41 (s, 1 H), 5,37 (s, 1 H), 4,70 (s, 2

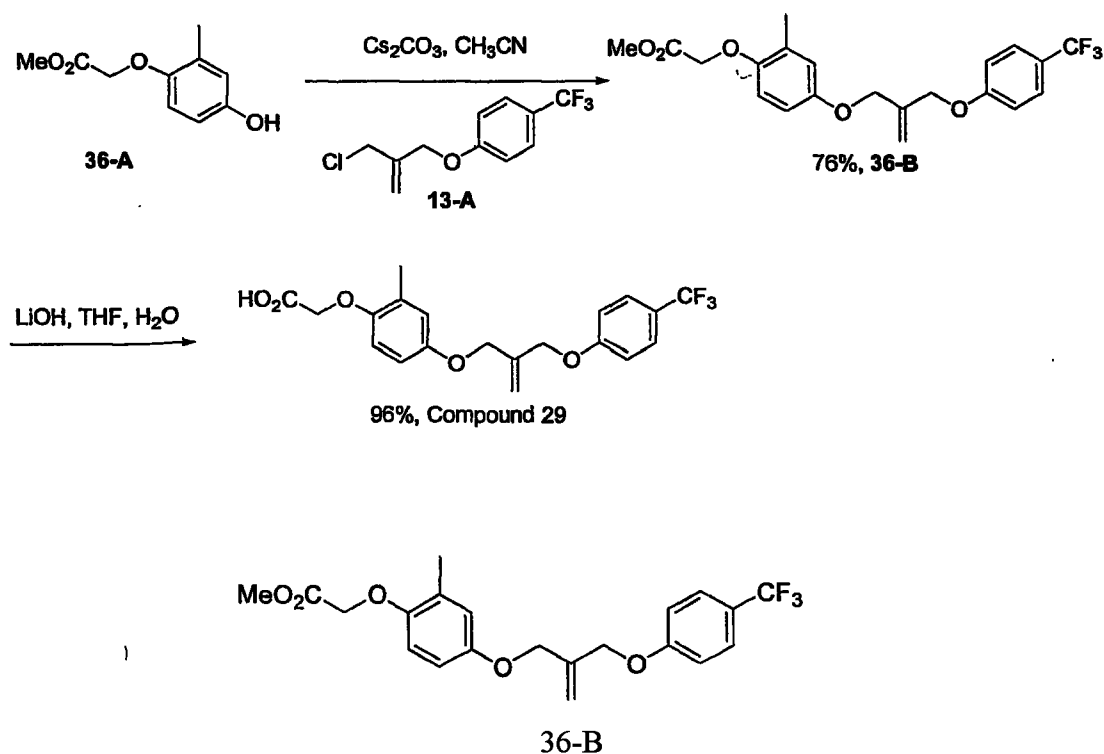
25

H), 4,20 (s, 2 H), 2,66 (t, $J = 7,6$ Hz, 2 H), 2,56 (s, 3 H), 1,55 (m, 2 H), 0,95 (t, $J = 7,4$ Hz, 3 H);

MS (ES) m/z: 305 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

Eksempel XXX

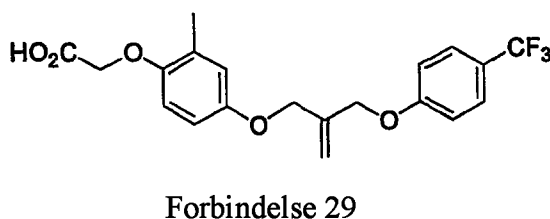
Skjema 36



5

Ved å erstatte (4-mercapto-2-metyl-fenoksy)-eddiksyreetyler 1-C med (4-hydroksey-2-metyl-fenoksy)-eddiksyremetyler 36-A, som lett kan fremstilles i henhold til for eksempel Sznajdman et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 13 (2003) 1517-1521, og ved å følge den generelle prosedyre 3 oppnås tittelforbindelse 36-B (76 %);
 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,53 (d, $J = 8,8$ Hz, 2 H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,76 (d, $J = 1,8$ Hz, 1 H), 6,66 (m, 2 H), 5,41 (s, 1 H), 5,39 (s, 1 H), 4,67, (s, 2 H), 4,59 (s, 2 H), 4,57 (s, 2 H), 3,79 (s, 3 H), 2,26 (s, 3 H);
 MS (ES) m/z : 433 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

15



Den generelle prosedyre 2 ga forbindelse 29 (96 %);

^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7,54 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,99 (d, $J = 8,7$ Hz, 2 H), 6,78 (s, 1 H), 6,69 (m, 2 H), 5,42 (s, 1 H), 5,40 (s, 1 H), 4,67 (s, 2 H), 4,63 (s, 2 H), 4,58 (s, 2 H), 2,26 (s, 3 H);

5 MS (ES) m/z : 419 ($\text{M} + \text{Na}^+$).

D. Formulering og administrering

De foreliggende forbindelsene er PPAR-deltaagonister og er derfor brukbare ved terapi
10 eller inhibering av progresjonen av PPAR-delta medierte tilstander, som diabetes, kardiovaskulære sykdommer, metabolsk X syndrom, hyperkolesterolemi, hypo-HDL-kolesterolemi, hyper-LDL-kolesterolemi, dyslipidemi, atherosklerose, obestitet og komplikasjoner derav. For eksempel inkluderer komplikasjoner av diabetes slike tilstander som neuropati, nefropati og retinopati.

15

Oppfinnelsen tar sikte på anvendelse av forbindelsene for behandling av et individ med en PPAR-delta mediert sykdom der metoden omfatter administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av et farmasøytisk preparat omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen. Oppfinnelsen tilveiebringer også anvendelse av forbindelsene iterapi eller
20 inhibering av progresjonen av diabetes eller forringet glukosetoleranse hos et individ der anvendelsen omfatter administrering til individet av en terapeutisk effektiv mengde av et terapeutisk preparat omfattende en forbindelse ifølge oppfinnelsen.

Forbindelsen ifølge oppfinnelsen kan formuleres til forskjellige farmasøytiske former for
25 administreringsformål. For å fremstille disse farmasøytiske preparater blir en effektiv mengde av en spesiell forbindelse i base- eller syreaddisjonssalt form som aktive bestanddeler grundig bladet med en farmasøytisk akseptabel bærer.

En bærer kan ha et vidt spekter av former avhengig av den form for preparat som ønskes
30 for administrering. Dette farmasøytiske preparatet er ønskelige i enhetsdoseformer som for eksempel er egnet for oral administrering eller parenteral injeksjon. For eksempel ved fremstilling av preparater i oraldoseform, kan det benyttes et hvilket som helst farmasøytisk media. Disse inkluderer vann, glykoler, oljer, alkoholer, og liknende når det gjelder orale, flytende preparater som suspensjoner, siruper, eliksirer og oppløsninger;
35 faste bærere som stivelser, sukker, kaoliner, lubrikanter, bindemidler, disintegreringsmidler, og lignende når det gjelder pulvere, piller, kapsler og tabletter. I lys av den enkle administrering representerer tabletter og kapsler den mest fordelaktige

enhetsdoseringsform i hvilket tilfelle det generelt benyttes farmasøytiske bærere. For parenterale preparater vil bæreren vanligvis omfatte sterilt vann, i det minste delvis, selv om andre bestanddeler som kan benyttes for å understøtte oppløselighet, kan innarbeides. Injiserbare oppløsninger kan for eksempel fremstilles der bæreren omfatter

5 saltoppløsning, glukoseoppløsning eller en blanding av salt- og glukoseoppløsning. Injiserbare suspensjoner kan også fremstilles i hvilket tilfelle det egnede flytende bærere, suspenderingsmidler og liknende kan benyttes. I preparatene som er egnet for perkutanadministrering omfatter bæreren eventuelt en penetrasjonsforsterkende middel og/eller et egnet fuktemiddel, eventuelt kombinert med et egnet additiv av en hvilken som

10 helst art i mindre andeler der additiver ikke forårsaker noen signifikante, ugunstige effekter når det gjelder huden. Slike additiver kan lette administrering til hud og/eller være brukbare for fremstilling av ønskede preparater. Disse preparater kan administreres på mange måter, for eksempel som transdermale puter, som spot-on, eller som salve. Syreaddisjonssalter av forbindelsene med formel I er, på grunn av den økede

15 vannoppløselighet i forhold til den tilsvarende baseform mer egnet til fremstilling av vandige preparater.

Det er spesielt fordelaktig å formulere de ovenfornevnte, farmasøytiske preparater i enhetsdoseformer for enkel administrering og enhetlig dosering. Enhetsdoseringsformer

20 som benyttes i den foreliggende beskrivelsen viser til fysisk diskrete enheter som er egnet som enhetsdoser idet hver enhet inneholder en bestemt mengde av aktiv bestanddel beregnet for å gi den ønskede, terapeutiske effekt i assosiasjon med den farmasøytisk krevde bæreren. Eksempler på slike enhetsdoseformer er tabletter (inkludert spalte- eller belagte tabletter), kapsler, piller, pulverpakker, kjeks, injiserbare løsninger eller

25 suspensjoner, teskjeer, spiseskjeer og lignende, og segregerte multipler derav.

Farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter inkluderer de terapeutisk aktive, ikke-toksiske syreaddisjonssalter av beskrevne forbindelser. De sistnevnte kan hensiktsmessig oppnås ved å behandle baseformen med en egnet syre. Egnede syrer omfatter for

30 eksempel uorganiske syrer som hydrohalogensyre, salt- eller hydrobromsyre, svovel-, salpeter-, fosforsyrer og lignende syrer eller organiske syrer som for eksempel eddik-, hydroksyeddik-, melke-, pyruin-, oksal-, malon-, rav-, malein-, fumar-, eple-, vin-, sitron-, metansulfon-, etansulfon, benzensulfon, p-toluenesulfon-, syklamin-, salicyl-, p-amino-salicyl-, palmoinsyre, og liknende syrer. Uttrykket syreaddisjonssalter omfatter også de

35 solvater som de beskrevne forbindelser så vel som saltene derav, er i stand til å danne. Slike solvater er for eksempel hydrater, alkoholater og lignende. Omvendt kan saltformen konverteres ved behandling med alkali til den frie baseform.

Stereomere former definerer alle mulige isomere former som forbindelsen i formel (I) kan ha. Med mindre annet er nevnt eller antydnet, angir den kjemiske designering av forbindelser blandingen av alle mulige stereokjemiske isomeriske former idet blandingene
 5 inneholder diastereomerer og enantiomerer av den molekylære basisstruktur. Mer spesielt kan stereogensentra ha R- eller S-konfigurasjon; substituenten på toverdige, sykliske mettede radikaler, enten cis- eller transkonfigurasjon. Oppfinnelsen omfatter stereokjemiske isomere former, inkludert diastereoisomerer så vel som blandinger derav i en hvilken som helst andel av de beskrevne forbindelser. De beskrevne forbindelser kan
 10 også foreligge i deres teutomeriske former. Slike former er, selv om de ikke eksplisitt er antydnet ovenfor eller nedenfor, ment å være omfattet av oppfinnelsens ramme.

Fagmannen på området når det gjelder behandling av forstyrrelser eller tilstander mediert av PPAR-delta kan lett bestemme den effektive, daglige mengde fra testresultater som er
 15 presentert nedenfor og annen informasjon. Generelt er det tatt sikte på at en terapeutisk effektiv dose vil være fra 0,001 mg/kg til 5 mg/kg kroppsvekt og mer spesielt fra 0,01 mg/kg til 0,5 mg/kg kroppsvekt. Det kan være passende å administrere den terapeutiske effektive dose som 2, 3, 4 eller flere mindre doser ved egnede intervaller i løpet av dagen. Nevnte subdoser kan formuleres som enhetsdoseformer, for eksempel inneholde 0,05 mg
 20 til 250 mg eller 750 mg og spesielt 0,5 til 50 mg aktiv bestanddel pr enhetsdoseform. Eksempler inkluderer 2, 4, 7, 10, 15, 25 og 35 mg doseringsformer. Forbindelser ifølge oppfinnelsen kan så fremstilles i formulering for tidsstyrt frigivning eller subkutan eller transdermale puter. Beskrevne forbindelser kan også formuleres som spray eller andre topiske eller inhalerbare formuleringer.

25 Den nøyaktige dose og administreringssekvens avhenger av den spesielle forbindelsen med formel (I) som benyttes, de særlige tilstander som behandles, alvoret av tilstanden som behandles, den generelle tilstand, alder og vekt hos pasienten som behandles så vel som annen medikering som pasienten inntar. Dette er velkjent for fagfolk på området.
 30 Videre er det åpenbart at den effektive, daglige mengde kan reduseres eller økes avhengig av responsen hos den behandlede pasient og avhengig av evaluering hos den behandlende lege eller fagmann som beordrer forbindelsene ifølge oppfinnelsen. De effektive, daglige mengder som er nevnt her er derfor kun retningslinjer.

35 Den neste del inkluderer detaljert informasjon hva angår bruk av en forbindelse og preparater.

E. Bruk

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen er farmasøytisk aktive, for eksempel som PPAR-deltaagonister. I henhold til ett aspekt ved oppfinnelsen er forbindelsen fortrinnsvis selektiv PPAR-deltaagonister med en aktivitetsindeks (for eksempel PPAR-deltapotens i forhold til PPAR alfa/gamma-potens) på 10 eller mer og særlig på 15, 25, 30, 50 eller 100 eller mer.

I henhold til oppfinnelsen er de beskrevne forbindelser og preparater brukbare for å lindre symptomer assosiert med behandling av og ved prevensjon av, de følgende tilstander og sykdommer: fase I hyperlipidemi, preklinisk hyperlipidemi, fase II hyperlipidemi, hypertensjon, CAD (coronær arterie sykdom), koronær hjertesykdom og hypertriglyseridemi, foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen er brukbare ved å redusere serumnivået av lavdensitets lipoproteiner (LDL), intermediate densitetslipoproteiner (IDL) og/eller lavdensitets LDL og andre aterogene molekyler eller molekyler som forårsaker atherosklerotiske komplikasjoner og derved reduserer kardiovaskulære komplikasjoner. Foretrukne forbindelser er også brukbare med henblikk på evaluering av serumnivåer av høydensitets lipoproteiner (HDL), og redusere serumnivåer av triglyserider, LDL og/eller frie fettsyrer. Det er også ønskelig å redusere plasmaglukose ved fast (FPG)/HbA1c.

Foreliggende oppfinnelse tar også sikte på farmasøytiske preparater som, uten begrensning, inkluderer en eller flere av de beskrevne forbindelser og farmasøytisk akseptable bærere eller eksipienter.

1. Doseringer

Fagmannen på området vil være i stand til å bestemme, i henhold til kjente metoder, den egnede doseringsformen for en pasient, tatt i betraktning faktorer som alder, vekt, generell helse, type symptomer som krever behandling, og nærvær av andre medikeringer.

Generelt vil en effektiv mengde være mellom 0,1 og 1000 mg/kg pr. dag, særlig mellom 1 og 300 mg/kg kroppsvekt og daglige doser vil være mellom 10 og 5 000 mg for en voksen med normalvekt. Kapsler, tabletter eller andre formuleringer (som væsker og filmbelagte tabletter) kan være mellom 5 og 200 mg, som 10, 15, 35, 50 mg, 60 mg og 100 mg og kan administreres i henhold til de beskrevne metoder.

2. Formuleringer

Enhetsdoseformer inkluderer tabletter, kapsler, piller, pulvere, granuler, vandige og ikke-vandige orale oppløsninger og suspensjoner og parenterale oppløsninger pakket i beholdere ment for en underoppdeling i individuelle doser. Enhetsdoseformer kan også
 5 tilpasses forskjellige administreringsmetoder inkludert formuleringer for inkludert frigivning som subkutane implantater. Administreringsmetoder inkluderer orale, rektale, parenterale, (intravenøse, intramuskulære, subkutane) intrasisternale, intravaginale, intraperitoneale, intravesicale, lokale, (dråper, pulver, salver, geler eller krem), og ved inhalering (bukkal eller nasalspray).

10

Parenterale formuleringer inkluderer farmasøytisk akseptable, vandige eller ikke-vandige løsninger, dispersjoner, suspensjoner, emulsjoner og sterile pulvere for fremstilling derav. Eksempler på bærere inkluderer vann, etanol, polyoler (propylenglykol, polyetylglykol), vegetabiliske oljer og injiserbare organiske estere som etyloleat. Fluiditeten kan opp-
 15 rettholdes ved bruk av belegg som lecitin, en surfactant eller ved å holde en egnet partikkelstørrelse. Bærere for faste doseringsformer inkluderer (a) fyllstoffer eller strekkmidler, (b) bindemidler, (c) fuktere, (d) disintegreringsmidler, (e) oppløsningsforsinkere, (f) absorpsjonsakselleratorer, (g) absorbanter, (h) lubrikanter, (i) buffermidler og (j) prpellanter.

20

Preparater kan også inneholde adjuvanter som preserverings-, fukt-, emulgerings-, eller dispergeringsmidler; antimikrobielle midler som parabener, klorbutanol, fenol og sorbinsyre, isotoniske midler som et sukker eller natriumklorid; absorpsjonsforlengende midler som aluminiummonostearat og gelatin og absorpsjonsforsterkende midler.

25

3. Kombinasjonsterapi

Forbindelsene kan benyttes i kombinasjon med andre, farmasøytisk aktive midler. Disse midler inkluderer lipidreduserende midler og blodtrykksreduserende midler som statinmedikamenter og fibrater.

30

Metoder er velkjente i teknikken for å bestemme effektive doser for terapeuter og profilaktiske formål for de beskrevne, farmasøytiske preparater eller de beskrevne medikamentkombinasjoner, uansett om de er formulert i samme preparat eller ikke. For terapeutiske formål betyr uttrykket "felles effektiv mengde" som benyttet her at mengden
 35 av hver aktiv forbindelse eller farmasøytisk middel, enten alene eller i kombinasjon, som eliserer den biologiske eller medisinske repons i et vevsystem, et dyr eller et menneske, slik dette tilsiktes av en fagmann på området, og som inkluderer lindring av symptomer av

sykdommen eller lidelsen som behandles. For profilaktiske formål, dvs. inhibering av starten eller progresjon av en forstyrrelse), henviser uttrykket "felles effektiv mengde" til den mengde av hver aktive forbindelse en farmasøytisk middel, alene eller i kombinasjon, som behandler eller inhiberer, i et individ starten eller progresjon av en forstyrrelse slik
 5 dette tilsiktes av den angjeldende ansvarlige forsker, vetrinær, lege eller annen klinisk fagperson. Således tilveiebringer foreliggende oppfinnelse kombinasjonr av to eller flere medikamenter der for eksempel, (a) hvert medikament administreres i en uavhengig terapeutisk eller profilaktisk effektiv mengde; (b) minst et medikament i kombinasjon administreres i en mengde som er subterapeutisk eller subprofilaktisk hvis den anvendes
 10 alene, men som er terapeutisk eller profilaktisk når den administreres i kombinasjon med det andre eller ytterligere medikamenter i henhold til oppfinnelsen; eller (c) begge (eller flere) medikamenter administreres i en mengde som er subterapeutisk eller subprofilaktisk hvis den administreres alene, men er terapeutisk eller profilaktisk når de administreres sammen.

15

Antidiabetiske midler inkluderer tiazolidinedion- og ikke-tiazolidindion insulinsensitiserer, som øker perifer insulinresistens ved å forsterke effekten av insulin ved målorgan og vev.

Noen av de følgende midler er velkjente for å binde og aktivere den nukleære reseptor
 20 peroksisomproliferatoraktiverte reseptor-gamma (PPAR γ) som øker transkripsjon av spesifikk, insulinresponsive gener. Eksempler på PPAR γ -agonister er tiazolidinedionr som:

- (1) rosiglitazon (2,4 - tiazolidinedion, 5 - ((4 - (2 - (metyl - 2 - pyridinylamino) etoksy) fenyl) metyl) -, (Z) - 2 - butenedioat (1:1) eller 5 - ((4 - (2 - (metyl - 2 - pyridinyl-
 25 amino) etoksy) fenyl) metyl) - 2,4 - tiazolidinedion, kjent som AVANDIA; også kjent som BRL 49653, BRL 49653C, BRL 49653c, SB 210232, eller rosiglitazon maleat);
- (2) pioglitazon (2,4 - tiazolidinedion, 5 - ((4 - (2 - (5 - etyl - 2 - pyridinyl) etoksy) fenyl) metyl) -, monohydroklorid, (+ -) - eller 5 - ((4 - (2 - (5 - etyl - 2 - pyridyl) etoksy) fenyl) metyl) - 2,4 - tiazolidinedion, kjent som ACTOS, ZACTOS, eller GLUSTIN;
 30 også kjent som AD 4833, U 72107, U 72107A, U 72107E, pioglitazon hydroklorid (USAN));
- (3) troglitazon (5 - ((4 - ((3,4 - dihydro - 6 - hydroksy - 2,5,7,8 - tetrametyl - 2H - 1 - benzopyran - 2 - yl) metoksy) fenyl) metyl) - 2,4 - tiazolidinedion, kjent som
 35 NOSCAL, REZULIN, ROMOZIN, eller PRELAY; også kjent som CI 991, CS 045, GR 92132, GR 92132X);

- (4) isaglitazon ((+)-5-[[6-[(2-fluorofenyl)metoksy]-2nafthalenyl]metyl]-2,4-tiazolidinedion eller 5 - ((6 - ((2 - fluorofenyl) metoksy) - 2 - nafthalenyl) metyl - 2,4 - tiazolidinedion eller 5 - (6 - (2 - fluorobenzylloksy) nafthalen - 2 - ylmetyl) tiazolidin - 2,4 - dion, også kjent som MCC-555 eller neoglitazon); og
- 5 (5) 5-BTSD.

I tillegg inkluderer ikke -tiazolidinedioner som virker som insulinsensiterende midler, uten begrensning:

- (1) JT-501 (JTT 501, PNU-1827, PNU-716-MET-0096, eller PNU 182716: isoksazolidin - 3, 5 - dion, 4 - ((4 - (2 - fenyl - 5 - metyl) - 1,3 - oksazolyl) etylfenyl - 4) metyl -);
- 10 (2) KRP-297 (5 - (2, 4 - dioksotiazolidin - 5 - ylmetyl) - 2 - metoksy - N - (4 - (trifluorometyl) benzyl) benzamid eller 5 - ((2,4 - diokso - 5 - tiazolidinyl) metyl) - 2 - metoksy - N - ((4 - (trifluorometyl) fenyl) metyl) benzamid); og
- (3) Farglitazar (L - tyrosin, N - (2 - benzoylfenyl) - o - (2 - (5 - metyl - 2 - fenyl - 4 - oksazolyl) etyl) - eller N - (2 - benzoylfenyl) - o - (2 - (5 - metyl - 2 - fenyl - 4 - oksazolyl) etyl) - L - tyrosin, eller GW2570 eller GI-262570).
- 15

Andre midler er også påvist å ha PPAR-modulatoraktivitet som PPAR-gamma, SPPAR-gamma- og/eller PPAE delta/gammaagonistaktivitet. Eksempler på disse er listet

20 nedenfor:

- (1) AD 5075;
- (2) R 119702 ((+ -) - 5 - (4 - (5 - Metoksy - I H - benzimidazol - 2 - ylmetyl) benzyl) tiazolin - 2, 4 - dionhydroklorid, eller Cl 1037 eller CS 011);
- 25 (3) CLX-0940 (peroksisomproliferator-aktivert reseptoralfaagonist / peroksisom proliferator-aktivert reseptorgammaagonist); (4) LR-90 (2,5,5 - tris (4 - chlorofenyl) - 1,3 - dioksan - 2 - karboksylsyre, PPARdelta/y agonist);
- (5) Tularik (PPARy agonist);
- (6) CLX-0921 (PPAR' agonist);
- 30 (7) CGP-52608 (PPAR agonist);
- (8) GW-409890 (PPAR agonist);
- (9) GW-7845 (PPAR agonist);
- (10) L-764406 (PPAR agonist);
- (11) LG-101280 (PPAR agonist);
- 35 (12) LM-4156 (PPAR agonist);
- (13) Risarestat (CT-112);

- (14) YM 440 (PPAR agonist);
- (15) AR-H049020 (PPAR agonist);
- (16) GW 0072 (4 - (4 - ((2S,5S) - 5 - (2 - (bis (fenylmetyl) amino) - 2 - oksoetyl) - 2 - heptyl - 4 - okso - 3 - tiazolidinyl) butyl) benzosyre);
- 5 (17) GW 409544 (GW-544 eller GW-409544);
- (18) NN 2344 (DRF 2593);
- (19) NN 622 (DRF 2725);
- (20) AR-H039242 (AZ-242);
- (21) GW 9820 (fibrat);
- 10 (22) GW 1929 (N - (2 - benzoylfenyl) - O - (2 - (metyl - 2 - pyridinylamino) etyl) - L-tyrosine, kjemt som GW 2331, PPAR alfa/y agonist);
- (23) SB 219994 ((S) - 4 - (2 - (2 - benzoksyazolylmetylamin) etoksy) - alfa - (2,2,2 - trifluoroetoksy) benzen propansyre eller 3 - (4 - (2 - (N - (2 - benzoksazolyl) - N - metylamin) etoksy) fenyl) - 2 (S) - (2, 2, 2 - trifluoroetoksy) propionsyre eller
- 15 benzenepropansyre, 4 - (2 - (2 - benzoksazolylmetylamin) etoksy) - alfa - (2,2,2 - trifluoroetoksy) -, (alfaS) -, PPAR(Ralfa/y agonist);
- (24) L-796449 (PPAR alfa/y agonist);
- (25) Fenofibrate (Propansyre, 2-[4-(4-klorobenzoyl)fenoksy]-2 metyl-, 1-metyletyl ester, kjemt som TRICOR, LIPCOR, LIPANTIL,
- 20 LIPIDIL MICRO PPAR alfa agonist);
- (26) GW-9578 (PPAR alfa agonist);
- (27) GW-2433 (PPAR alfa/y agonist);
- (28) GW-0207 (PPAR γ agonist);
- (29) LG-100641 (PPAR γ agonist);
- 25 (30) LY-300512 (PPAR γ agonist);
- (31) NID525-209 (NID-525);
- (32) VDO-52 (VDO-52);
- (33) LG 100754 (peroksisomproliferator-aktivert reseptoragonist);
- (34) LY-510929 (peroksisome proliferator-aktivert reseptoragonist);
- 30 (35) beksaroten (4 - (1 - (3,5,5,8,8 - pentametyl - 5,6,7,8 - tetrahydro - 2 - naphthalenyl) etenyl) benzsyre, kjemt som TARGRETIN, TARGRETIN, TARGREXIN; også kjemt som LGD 1069, LG 100069, LG 1069, LDG 1069, LG 69, RO 264455); og
- (36) GW-1536 (PPAR alfa/y agonist).
- 35 (B) andre insulin sensitiserende midler inkluderer, men er ikke begrenset til:
- (1) INS-1 (D-chiro inositol eller D - 1, 2, 3, 4, 5, 6 - heksahydroksysykloheksan);
- (2) proteintyrosin fosfatase I B (PTP-1 B) inhibitorer;

- (3) glykogen synthase kinase-3 (GSK3) inhibitorer;
- (4) beta 3 adrenoceptor agonister som ZD 2079 ((R) - N - (2 - (4 - (karboksymetyl) fenoksy) etyl) - N - (2 - hydroksy - 2 - fenetyl) ammoniumklorid, også kjent som ICI D 2079) eller AZ 40140;
- 5 (5) glycogen fosforylase inhibitorer;
- (6) fructose-1,6-bisfosfatase inhibitorer;
- (7) kromsyrepicolinat, vanadyl sulfat (vanadium oksysulfat);
- (8) KID 102 (organo-vanadium compound);
- (9) kromsyre polynikotinat;
- 10 (10) kaliumkanalagonist NN 414;
- (11) YM 268 (5, 5'- metylen - bis (1, 4 - fenylen) bismetylenbis (tiazolidin - 2, 4 - dion);
- (12) TS 971;
- (13) T 174 ((+ -) - 5 - (2, 4 - dioksotiazolidin - 5 - ylmetyl) - 2 - (2 - naftylmetyl)
- 15 benzoksazol);
- (14) SDZ PGU 693 ((+) - trans - 2 (S - ((4 - klorphenoksy) metyl) - 7 alfa - (3, 4 - dichlorofenyl) tetrahydropyrrolo (2,1 - b) oksazol - 5 (6H) - on);
- (15) S 15261 ((-) - 4 - (2 - ((9H - fluoren - 9 - ylacetyl) amino) etyl) benzosyre 2 - ((2 - metoksy - 2 - (3 - (trifluorometyl) fenyl) etyl) amino) etylester);
- 20 (16) AZM 134 (Alizyme);
- (17) ARIAD;
- (18) R 102380;
- (19) PNU 140975 (1 - (hydrazinoiminometyl) hydrazino) eddiksyre;
- (20) PNU 106817 (2 - (hydrazinoiminometyl) hydrazino) eddiksyre;
- 25 (21) NC 2100 (5 - ((7 - (fenylmetoksy) - 3 - quinoliny) metyl) - 2,4 - iazolidinedion;
- (22) MXC 3255;
- (23) MBX 102;
- (24) ALT 4037;
- (25) AM 454;
- 30 (26) JTP 20993 (2 - (4 - (2 - (5 - metyl - 2 - fenyl - 4 - oksazolyl) etoksy) benzyl) - malonsyre dimetyl diester);
- (27) Dekslipotam (5 (R) - (1, 2 - ditiolan - 3 - yl) pentansyre, også kjent som (R)-alfa lipsyre eller (R)-tiocitinsyre
- (28) BM 170744 (2, 2 - Diklor - 12 - (p - klorfenyl) dodecansyre);
- 35 (29) BM 152054 (5 - (4 - (2 - (5 - metyl - 2 - (2 - thienyl) oksasol - 4 - yl) etoksy) benzotien - 7 - ylmetyl) tiazolidin - 2, 4 - dion);
- (30) BM 131258 (5 - (4 - (2 - (5 - metyl - 2 - fenyloksazol - 4 - yl) etoksy)

- benzothien - 7 - ylmetyl) tiazolidin - 2, 4 - dion); (31) CRE 16336 (EML 16336);
 (32) HQL 975 (3 - (4 - (2 - (5 - metyl - 2 - fenylloksazol - 4 - yl) etoksy)
 fenyl) - 2 (S) - (propylamino) propionsyre);
 (33) DRF 2189 (5 - ((4 - (2 - (1 - Indolyl) etoksy) fenyl) metyl)
 5 tiazolidin - 2, 4 - dion);
 (34) DRF 554158;
 (35) DRF-NPCC;
 (36) CLX 0100, CLX 0101, CLX 0900, eller CLX 0901;
 (37) IkappaB Kinase (IKK B) Inhibitorer
 10 (38) mitogen-activated protein kinase (MAPK) inhibitors p38 MAPK Stimulators
 (39) fosfatidyl-inositide triphosphate
 (40) insulin resirkuleringsreseptorinhibitorer
 (41) glucosetransportør 4 modulatorer
 (42) TNF-a antagonists
 15 (43) plasmacelle differenserings antigen-1 (PC-1) Antagonister
 (44) adipocyte lipid-binding protein (ALBP / aP2) inhibitorer
 (45) fosfoglycaner
 (46) Galparan;
 (47) Receptron;
 20 (48) øycelle matureringsfaktor;
 (49) insulin potensieringsfaktor (IPF eller insulin potensieringsfaktor-1);
 (50) somatomedin C koblet med bindingsprotein (også kjent som as IGFBP3, IGF-BP3,
 SornatoKine);
 (51) Diab II (kjent som V-41 1) eller Glucanin, produced by Biotech Holdings Ltd. eller
 25 Volque Pharmaceutical;
 (52) glucose-6 fosfatase inhibitorer;
 (53) fettsyreglucose transportprotein;
 (54) glucocorticoid reseptor antagonister; og
 (55) glutaminfructose-6-fosfate amidotransferase (GFAT) modulatorer.
 30
- (C) Biguanider, som reduserer leverglukoseproduksjonen og øker opptak av glukose.
 Eksmepler inkluderer metformin som:
 (1) 1, 1 - dimetylbiguanid (f.eks. Metformin - DepoMed, Metformin - Biovail
 Corporation, eller METFORMIN GR (metformin gastrisk retensjon polymer)); og
 35 (2) metformin hydroklorid (N,N -dimetylimidodikarbonimidic diamid monohydroklorid,
 også kjent som LA 6023, BMS 207150, GLUCOPHAGE, eller GLUCOPHAGE XR.

(D) Alfa-glukosidaseinhibitorer som inhiberer alfa-glukosidase. Alfa-glukosidase konverterer fruktose til glukose og forsinket derved digesteringen av karbohydrater. Ikke-digesterte karbohydrater blir deretter brutt ned i tarmen og reduserer den post-prandiale glukosetopp. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til:

5

(1) acarbose (D - glucose, 0 - 4,6 - dideoksy - 4 - (((1 S - (1 alfa,4alfa,5beta,6alfa)) - 4,5,6 - trihydroksy - 3 - (hydroksymetyl) - 2 - cycloheksen - 1 - yl) amino) - alfa - D - glucopyranosyl - (1 - 4) - O - alfa - D - glucopyranosyl - (1 - 4) -, også kjent som AG - 5421, Bay -g-542, BAY-g-542, GLUCOBAY, PRECOSE, GLUCOR, PRANDASE, GLUMIDA, eller ASCAROSE);

10

(2) Miglitol (3,4,5 - piperidinetriol, 1 - (2 - hydroksyetyl) - 2 - (hydroksymetyl) -, (2R (2alfa, 3beta, 4alfa, 5beta)) - eller (2R,3R,4R,5S) - 1 - (2 - hydroksyetyl) - 2 - (hydroksymetyl - 3,4,5 - piperidinetriol, også kjent som BAY 1099, BAY M 1099, BAY-m-1099, BAYGLITOL, DIASTABOL, GLYSET, MIGLIBAY, MITOLBAY,

15

PLUMAROL);

(3) CKD-711 (0 - 4 - deoksy - 4 - ((2,3 - epoksy - 3 - hydroksymetyl - 4,5,6 - trihydroksycycloheksane - 1 - yl) amino) - alfa - b - glucopyranosyl - (1 - 4) - alfa - D - glucopyranosyl - (1 - 4) - D - glucopyranose);

20

(4) emiglitate (4 - (2 - ((2R,3R,4R,5S) - 3,4,5 - trihydroksy - 2 - (hydroksymetyl) - 1 - piperidinyl) ethoksy) benzosyreetyler, også kjent som BAY o 1248 eller MKC 542);

(5) MOR 14 (3,4,5 - piperidinetriol, 2 - (hydroksymetyl) - 1 - metyl -, (2R - (2alfa,3beta,4alfa,5beta)) -, også kjent som Nmetyldeoksynojirimycin eller N-metylmoranolin); og

25

(6) Voglibos (3,4 - dideoksy - 4 - ((2 - hydroksy - 1 - (hydroksymetyl) etyl) amino) - 2 - C - (hydroksymetyl) - D - epi - inositol eller D - epi - Inositol,3,4 - dideoksy - 4 - ((2 - hydroksy - 1 - (hydroksymetyl) etyl) amino) - 2 - C - (hydroksymetyl) -, også kjent som A 71100, AO 128, BASEN, GLUSTAT, VOGLISTAT.

30

(E) Insuliner inkluderer regulære og kortvirkende, middelsvirkende og langtidsvirkende insuliner, ikke-injiserbare eller inhalerbart insulin, selektiv insulin, glukofosfokinin (D-kiroinosito), insulinanaloger som insulinmolekyler med mindre differanser i den naturlige aminosyresekvens og små molekylmimika av insulin (insulin mimetika) , og endosommodulatorer. Eksempler inkluderer, men er ikke begrenset til:

(1) Biota;

35

(2) LP 100;

(3) (SP - 5 - 21) - oksobis (1 - pyrrolidinkarbodithioato - S, S') vanadium,

(4) insulin aspart (humaninsulin (28B - L - aspartinsyre) eller Asp

insulin, også kjent som insulin X14, INA-X14, NOVORAPID, NOVOMIX, eller NOVOLOG);

(5) insulindetemir (Human 29B - (N6 - (1 - oksotetradecyl) - L - lysin) - (1A - 21 A), (1 B - 29B) - Insulin eller NN 304);

5 (6) insulin lispro ("28B - L - lysine - 29B - L - prolin humaninsulin, elle Lys(B28), Pro(B29) humaninsulinanalog, også kjent som lys-pro insulin, LY 275585, HUMALOG, HUMALOG MIX 75/25, or HUMALOG MIX 50/50);

(7) insulin glargin (human (A21 - glycin, B31 - arginin, B32 - arginin) insulin HOE 901, også kjent som LANTUS, OPTISULIN);

10 (8) Insulin Zinc Suspensjon, forlenget (Ultralente), også kjent som HUMULIN U eller ULTRALENTE;

(9) insulin Zinksuspensjon (Lente), en 70 % krystallisk og 30 % amorf insulinsuspensjon, også kjent som LENTE ILETIN 11, HUMULIN L, eller NOVOLIN L;

(10) HUMULIN 50/50 (50 % isophane insulin og 50 % insulininjeksjon);

15 (11) HUMULIN 70/30 (70 % isofan insulin NPH og 30 % insulin injection), også kjent som NOVOLIN 70/30, NOVOLIN 70/30 PenFill, NOVOLIN 70/30 Prefilled;

(12) insulin isofan suspensjon som NPH ILETIN II, NOVOLIN N, NOVOLIN N PenFill, NOVOLIN N Prefilled, HUMULIN N;

20 (13) regular insulin injeksjon som ILETIN II Regular, NOVOLIN R, VELOSULIN BR, NOVOLIN R PenFill, NOVOLIN R Prefilled, HUMULIN R, eller Regular U-500 (konsentrert);

(14) ARIAD;

(15) LY 197535;

25 (16) L-783281; og

(17) TE-1 7411.

(F) Insulinskresjonsmodulatorer som:

(1) glucagon-liknedne peptid-1 (GLP-1) og dens mimetica;

30 (2) glucose-insulinotropic peptid (GIP) og dens mimetica; (3) eksendin og dens mimetica; (4) dipeptyl proteas (DPP eller DPPIV) inhibitorer som

(4a) DPP-728 eller LAF 237 (2 - pyrrolidinekarbonitril, 1 - (((2 - ((5 - cyano - 2 - pyridinyl) amino) etyl) amino) acetyl), kjent som DPP - 728, DPP - 728A, LAF - 237);

(4b) P 3298 eller P32/98 (di - (3N - ((2S, 3S) - 2 - amino - 3 - metyl - pentanoyl) - 1, 3 - thiazolidin) fumarat);

(4c) TSL 225 (tryptofyl - 1,2,3,4 - tetrahydroisoquinolin - 3 - karboksylsyre);

(4d) Valinpyrrolidid (valpyr);

- (4e) 1-aminoalkylisoquinolinon-4-karboksylater og analoger derav;
 (4f) SDZ 272-070 (1 - (L - Valyl) pyrrolidin);
 (4g) TMC-2A, TMC-2B, eller TMC-2C;
 (4h) Dipeptid nitriter (2-cyanopyrrolodider);
 5 (4i) CD26 inhibitorer; og
 (4j) SDZ 274-444;
 (5) glucagonantagonister som AY-279955; og
 (6) amylin agonister som inkluderer, men ikke er begrenset til, pramlintid (AC137, Symlin, tripro-amylin eller pramlintid acetat).

10

Foreliggende forbindelser kan også øke insulinseinitivitet med liten eller ingen økning i kroppsvekt enn det som finnes ved bruk av de eksisterende PPAR-gamma-agonister. Orale, antidiabetiske midler kan inkludere insulin, sulfonylureaer, biguanider, meglitinider, AGI-er, PPAR-alfaagonister, og PPAR-gammaagonister, og dual PPAR
 15 alfa/gammaagonister.

20

De foreliggende forbindelse kan også øke fett- eller lipidmetabolismen, og gir derved en metode for å miste vekt, miste fettvekt, og redusere kroppsmasseindeksen, og redusere lipider (som reduksjon av triglyserider), eller behandling av obesitet eller tilstanden som
 20 truer med overvekt. Eksempler på lipidreduserende midler inkluderer gallesyre sequestranter, fibrisyrederivater, nikotinsyre og HMGCoA-reduktaseinhibitorer. Spesifikke eksempler inkluderer statiner som LIPITOR[®], ZOCOR[®], PRAVACHOL[®], LESCOL[®], og MEVACOR[®] og pitavastatin (nivastatin) som (Nissan, Kowa, Kogyo, Sankyo, Novartis) og former derav for utstrakt frigivning som ADX-159 (forlenget
 25 frigivningslovastatin), så vel som Colestid, Locholest, Questran, Atromid, Lopid, og Tricor

30

35

Eksempler på blodtrykksreduserende midler inkluderer anti-hypersensitive midler, slik som angiotensin-konverterende enzym og (ACE)-inhibitorer (Accupril, Altace, Captopril, Lotensin, Mavik, Monopril, Prinivil, Univasc, Vasotec, og Zestril), adrenergiske blokker (som Cardura, Dibenzylin, Hylarel, Hytrin, Minipress og Minizide) alfa/beta adrenergiske blokker (som Goreg, Normodyne og Trandate), kalsiumkanalblokker (som Adalat Calan, Cardene, Cardizem, Covera-HS, Dilacor, DynaCirc, Isoptin, Nimotop, Norvace, Plendil, Procardia, Procardia XL, Sula, Tiazac, Vascor, og Verelan), diuretika, angiotensin I I
 30 receptorantagonister (som Atacand, Avapro, Cozaar, og Diovan), beta adrenergeiske blokker (som Betapace, Blocadren, Brevibloc, Cartrol, Inderal, Kerlone, Lavatol, Lopressor, Sectral, Tenormin, Toprol-XL, og Zebeta), vasodilatorer (som Deponit, Dilatrate, SR, Imdur, Ismo, Isordil, Isordil Titrados, Monoket, Nitro-Bid, Nitro-Dur,

Nitrolingual Spray, Nitrostat, og Sorbitrate), og kombinasjoner derav (som Lexxel, Lotrel, Tarka, Teczem, Lotensin HCT, Prinzid, Uniretic, Vaseretic, Zestoretic).

F. Biologiske eksempler

5

Transfeksjonsanalysemetode for PPAR-reseptorer

- HEK293-celler ble dyrket i DMEM/F-12-medium supplert med 10 % FBS og glutamin (GIBCOBRL). Cellene ble co-tranfektet med DNA for PPAE-Gal-4 (PPAR α , γ eller δ)-reseptor og luciferase rapportør ved bruk av DMRIE-C-reagens. Den følgende dag ble mediet erstattet med 5% trekullbehandlet FBS-vekstmedium. Etter seks timer ble cellene rypsinisert og sådd ut i en densitet på 50 000 celler/brønn i 96 brønners plater og inkubert over natten ved 37 °C i 5 % CO₂-inkubator. Celler ble så behandlet med test-forbindelser eller vehikkel og inkubert i 24 timer ved 37 °C i en 5 % CO₂-inkubator. Luciferase-
- aktivitet ble analysert ved bruk av "Steady-Glo Luciferase Assay Kit" fra Promega. DMRIE-C-reagens ble ervervet fra GIBCO Cat. No.10459-014. OPTI-MEM I redusert serummedium ble ervervet fra GIBCO Cat. No. 31985 SteadyGlo Luciferase Assay Kit ble ervervet fra Promega Part# E254B.
- En antall eksempelforbindelser er fremstilt og testet med et område av invitro-resultater. Nedenfor vises representative forbindelser og data, i enkelte tilfeller, der flere EC₅₀-verdier blir vist, blir det foretatt flere målinger. Naturligvis har forskjellige forbindelser med formel I ikke aktiviteter som er identiske med noen av forbindelsene nedenfor.

25 Tabell 2. In vitro data

Forbindelse nr.	EC ₅₀ (PPAR delta) nM
1	13,2, 18,7, 17,8, 34,1, 14,7
2	26,4, 27,1
3	711
4	29, 27,8
5	79,2, 51,8
6	56,6, 42,9
7	138
8	>500
9	216
10	238

Forbindelse nr.	EC ₅₀ (PPAR delta) nM
11	45,1, 48,3
12	>1000
13	>500
14	>1000
15	22,7, 22,1
16	87,8, 51,4
17	32,1, 38,7
18	59,1, 31,9
19	67,7, 49,7
20	194
21	>1000
22	28,9, 68,3
23	27,8, 22,9, 19,3
24	9,7, 7,4
25	147
26	43,8, 47,3
27	119
28	122
29	249

G. Andre utførelsesformer

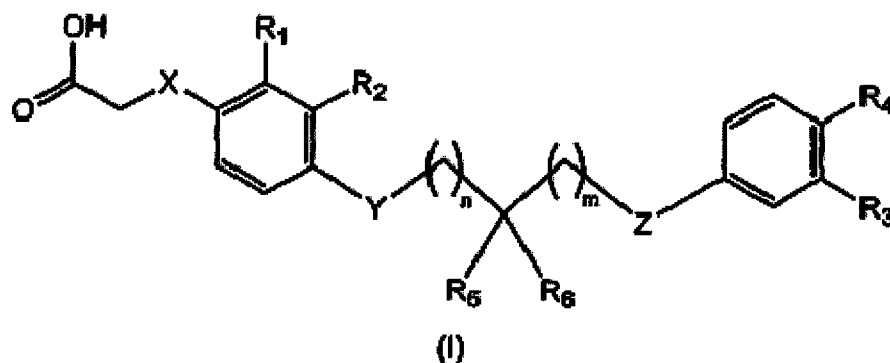
Trekkene og prinsippene ved oppfinnelsen er vist i diskusjonen, eksemplene og kravene heri. Forskjellige tilpasninger og modifikasjoner av oppfinnelsen vil være åpenbare for fagmannen på området og slike andre utførelsesformer ligger også innenfor oppfinnelsens ramme.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d formel I

5



hvor

X er valgt fra en kovalent binding, S og O;

Y er S eller O;

10 Z er S, O eller CH₂, forutsatt at når Y er O, er Z ikke CH₂;

R₁ og R₂ er uavhengig valgt fra H, C₁₋₃ alkyl, C₁₋₃ alkoksy, halo, og halosubstituert C₁₋₃ alkyl;

15 R₃ og R₄ er uavhengig valgt fra H, halo, C₁₋₅ alkyl, halosubstituert C₁₋₅ alkyl, C₁₋₄ alkoksy, og halosubstituert C₁₋₄ alkoksy, forutsatt at R₃ og R₄ ikke begge er H;

R₅ og R₆ er uavhengig valgt fra halo, fenyl, C₁₋₉ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, C₂₋₉ alkenyl, C₂₋₉ alkenyloksy, C₃₋₇ sykloalkyl, C₃₋₇ sykloalkoksy, C₃₋₇sykloalkyl-C₁₋₇alkyl, C₃₋₇ sykloalkyl-C₁₋₇alkoksy, C₃₋₇sykloalkyloksy-C₁₋₆alkyl, og C₃₋₇sykloalkyloksy-C₁₋₇alkoksy, eller
 20 R₅ og R₆ sammen danner C₁₋₉ alkylidenyl eller C₃₋₉ alkenylidenyl, eller R₅, R₆ og karbonatomet hvortil de er bundet sammen danner C₃₋₇ sykloalkyl eller 1,3-dioksan-2-yl eller 2,2-dimetyl-1,3-dioksolan-4-yl;

25 n er 0, 1 eller 2; og

m er 0, 1 eller 2;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at X er O.

3.

5 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Y er O.

4.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Y er S.

5.

10 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Z er O.

6.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Z er CH₂.

7.

15 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at m er 1.

8.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at m er 2.

9.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at n er 1.

20 10.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R₁ og R₂ uafhængig er valgt blant H, C₁₋₃alkyl, C₁₋₃alkoksy, F, Cl og Br.

11.

25 Forbindelse ifølge krav 10, k a r a k t e r i s e r t v e d at R₁ og R₂ uafhængig er valgt blant H, metyl, metoksy, F og Cl.

12.

Forbindelse ifølge krav 11, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_4 uafhængig er valgt fra F, Cl, metyl, metoksy og trifluormetyl.

13.

5 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_3 er valgt fra metyl, metoksy og H, og R_4 er valgt fra H, Cl og metyl.

14.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_5 og R_6 sammen danner C_{1-9} alkenylidenyl eller C_{3-9} alkenylidenyl, eller R_5 , R_6 og
10 karbonatomet til hvilket de er bundet sammen danner C_{3-7} sykloalkyl.

15.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_5 og R_6 er uafhængig valgt fra halo, fenyl, C_{1-9} alkyl, C_{1-8} alkoksy, C_{2-9} alkenyl, C_{2-9} alkenyloksy, C_{3-7} sykloalkyl, C_{3-7} sykloalkoksy, C_{3-7} sykloalkyl- C_{1-7} alkyl, C_{3-7} sykloalkyl-
15 C_{1-7} alkoksy, C_{3-7} sykloalkyloksy- C_{1-6} alkyl, og C_{3-7} sykloalkyloksy- C_{1-7} alkoksy.

16.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_3 er valgt fra H, F, Cl, metyl og metoksy, og R_4 er valgt fra F, Cl, metyl, metoksy, trifluorometyl, trifluorometoksy, difluorometyl, difluormetoksy fluorometyl,
20 fluormetoksy, klordifluormetyl, klordifluorometoksy, diklorfluorometyl og diklorfluorometoksy.

17.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R_1 er valgt fra H, CF_3 , metyl, Cl og metoksy, og R_2 er valgt fra H, Cl og metyl.

25 18.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at X er O og Y er O.

19.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Z er O
30 og Y er S.

20.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at X er O og Y er S.

21.

5 Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at X er en kovalent binding og Y er S.

22.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at R₁ er valgt fra H, CF₃, metyl, Cl og metoksy;

10 R₂ er valgt fra H, Cl og metyl;

R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl og metoksy, og

R₄ er valgt fra F, Cl, metyl og metoksy.

23.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at

15 X er O;

Y er O;

R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl og metoksy; og

R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, metoksy, trifluorometyl, trifluorometoksy, difluorometyl, difluorometoksy, fluorometyl og fluorometoksy.

20 24.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at

X er O;

Y er S;

R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl og metoksy; og

25 R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, metoksy, trifluorometyl, trifluorometoksy, difluorometyl, difluorometoksy, fluorometyl og fluorometoksy.

25.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at

Y er O;

Z er O;

R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl og metoksy; og

R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, metoksy, trifluorometyl, trifluorometoksy, difluorometyl, difluorometoksy, fluorometyl og fluorometoksy.

5 26.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d a t

R₁ er valgt fra H, CF₃, metyl, Cl og metoksy;

R₂ er valgt fra H, Cl og metyl;

R₃ er valgt fra H, F, Cl, metyl og metoksy, og

10 R₄ er valgt fra F, Cl, metyl, metoksy, trifluorometyl, trifluorometoksy, difluorometyl, difluorometoksy, fluorometyl og fluorometoksy, og

R₅ og R₆ sammen danner C₁₋₉ alkenylidenyl eller C₃₋₉ alkenylidenyl eller R₅, R₆ og karbonatomet til hvilket de er bundet sammen danner C₃₋₇ syklealkyl.

27.

15 Forbindelse ifølge krav 22, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
X er O;

Y er O eller S; og

Z er O.

28.

20 Forbindelse ifølge krav 22, k a r a k t e r i s e r t v e d a t
R₅ og R₆ sammen danner C₁₋₉ alkenylidenyl eller C₃₋₉ alkenylidenyl eller R₅, R₆ og karbonatomet til hvilket de er bundet sammen danner C₃₋₇ syklealkyl.

29.

Forbindelse ifølge krav 22, k a r a k t e r i s e r t v e d a t R₅ og

25 R₆ er uafhængig valgt fra halo, fenyl, C₁₋₉ alkyl, C₁₋₈ alkoksy, C₂₋₉ alkenyl, C₂₋₉ alkenyloksy, C₃₋₇ syklealkyl, C₃₋₇ syklealkoksy, C₃₋₇syklealkyl-C₁₋₇alkyl, C₃₋₇syklealkyl-C₁₋₇alkoksy, C₃₋₇syklealkyloksy-C₁₋₆alkyl, og C₃₋₇syklealkyloksy-C₁₋₇alkoksy.

30.

Forbindelse ifølge krav 25, k a r a k t e r i s e r t v e d a t m e r

30 l o g n e r 1.

31.

Forbindelse ifølge krav 27, k a r a k t e r i s e r t v e d at Y er S.

32.

5 Forbindelse ifølge krav 1 k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt fra:

{2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}
eddiksyre;

(2-Metyl-4-{2-[2-(4-trifluorometyl-fenyl)-etyl]-allylsulfanyl}-fenoksy)

10 eddiksyre;

{2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometoksy-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}
eddiksyre;

{2-Klor-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}
eddiksyre;

15 {2-Metyl-4-[3-metyl-2-(4-trifluorometyl -fenoksymetyl)-but-2 enylsulfanyl]-fenoksy}-
eddiksyre;

{2- Metyl-4-[1-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)syklopropylmetylsulfanyl]-fenoksy}-
eddiksyre;

{2-Metyl-4-[2-propyl-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-pentylsulfanyl]fenoksy}-
20 eddiksyre;

{4-[2-(4-Klor-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre

{4-[2-(3,4-Diklor-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre;

{4-[2,2-Difluoro-3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-propylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-
eddiksyre;

25 {2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-[1,3]dioksan-2ylmetylsulfanyl]-fenoksy}-
eddiksyre;

{4-[2,2-Dimetyl-4-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-[1,3]dioksolan-4ylmetylsulfanyl]-2-
metyl-fenoksy}-eddiksyre;

[2-Metyl-4-(2-fenoksymetyl-allylsulfanyl)-fenoksy]-eddiksyre;

30 {4-[2-(4-Klor-3-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre;

{4-[2-(4-Metoksy-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre;

{2-Trifluorometyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]fenoksy}-eddiksyre;

{3-Klor-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}eddiksyre;

{2-Metoksy-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}eddiksyre;

35 {2-Metyl-4-[3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-but-3-enylsulfanyl]-fenoksy}eddiksyre;

{2-Metyl-4-[2-(4-trifluorometyl-fenoksy)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre;

eller
et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

33.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
5 valgt fra

{4-[2-(4-tert-Butyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre;

{4-[2-(4-Isopropyl-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-eddiksyre;

{2-Klor-4-[2-(3,4-diklor-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre;

{2-Klor-4-[2-(4-trifluorometoksy-fenoksymetyl)-allylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre;

10 {4-[2,2-Dimetyl-3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-propylsulfanyl]-2-metyl-fenoksy}-
eddiksyre;

{2-Klor-4-[2,2-dimetyl-3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-propylsulfanyl]-fenoksy}-eddiksyre;

{2-Klor-4-[1-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)syklopropylmetylsulfanyl]-fenoksy}-
eddiksyre;

15 {3-Klor-4-[2,2-dimetyl-3-(4-trifluorometyl-fenoksy)-propylsulfanyl]-fenyl}-eddiksyre;

{3-Klor-4-[2,2-dimetyl-3-(4-trifluorometoksy-fenoksy)-propylsulfanyl]-fenyl}-eddiksyre;

og

{3-Klor-4-[3-metyl-2-(4-trifluorometyl-fenoksymetyl)-but-2-enylsulfanyl]-fenyl}-
eddiksyre; eller

20 et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

34.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
[2-metyl-4-[[2-[[4(trifluorometyl)fenoksy]metyl]-2-propenyl]tio]fenoksy]-eddiksyre; eller

25 et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

35.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er
[2-metyl-4-[[2-[[[4(trifluorometyl)fenyl]tio]metyl]-2-propenyl]tio]fenoksy]-eddiksyre;

eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

30 36.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det
omfatter en forbindelse ifølge et hvilket som helst av kravene 1-35.

37.

Anvendelse av en forbindelse ifølge et hvilket som helst av krav 1-35 i fremstilling av et medikament for behandling eller inhibering av progresjonen av PPAR-delta mediert tilstand valgt fra gruppen bestående av diabetes, kardiovaskulære sykdommer, Metabolisk

- 5 X Syndrom, hyperkoleterolemi, hyper-HDL-kolesteromei, hyper-LDL-kolesteromi, dyslipidemi, atherosclerose og obesitet.