РЕПУБЛИКА БЪЛГАРИЯ

ПАТЕНТНО ВЕДОМСТВО

(19) BG (11) 104602 A

7(51) C 07 D 277/34
C 07 D 417/12
A 61 K 31/425

ЗАЯВКА ЗА ПАТЕНТ
ЗА
ИЗОБРЕТЕНИЕ

(21) Регистров № 104602
(22) Заявено на 13.07.2000
(24) Начало на действие на патента от:

Приоритетни данни

(31) 68271	(32) 19.12.97	(33) US
9816279	27.07.98	GB
105238	22.10.98	US

(41) Публикувана заявка в бюлетин № 1 на 31.01.2001
(45) Отпечатано на
(46) Публикувано в бюлетин № на
(56) Информационни източници:

(62) Разделена заявка от рег. №

(71) Заявител(и):
MERCK & CO., INC., RAHWAY, NJ (US)

(72) Изобретател(и):
Soumya P. Sahoo
Richard L. Tolman
Wei Han
Jeffrey Bergmann
Conrad Santini
Vicki R. Lombardo
Ranjit Desai
Julia K. Boueres
Dominick F. Gratale, Rahway, NJ (US)

(74) Представител по индустриална собственост:
Румяна Стефанова Слабова,
1124 София, ул. "Леонардо да Винчи" 3

(86) № и дата на PCT заявка:
PCT/US98/27139, 18.12.98

(87) № и дата на PCT публикация:
WO99/32465, 01.07.99

(54) ПРОИЗВОДНИ НА АРИЛТИАЗОЛИДИНДИОН

(57) Изобретението се отнася до заместени 5-арил-2,4-тиазолидиндиони, които са мощни агонисти на PPAR и са приложими при лечението, контрола или профилактиката на диабет, хипергликемия (включително хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия), атеросклероза, затлъстяване, съдова рестеноза и на други заболявания, нарушения и състояния, медиирани от PPARα, β и/или γ.

27 претенции

BG 104602 A

A-1514/00-PC 13.07.00 104 602

ПРОИЗВОДНИ НА АРИЛТИАЗОЛИДИНДИОН

ОБЛАСТ НА ТЕХНИКАТА

Изобретението се отнася до производни на арилтиазолидиндион. То се отнася и до фармацевтично приемливите им соли, които са полезни терапевтични съединения. Следователно, цел на това изобретение е да опише тези съединения, методите за получаването им, методите за приложение им и състави, съдържащи такива съединения. Други цели на изобретението ще станат ясни от прочитането на даденото описание.

С диабет се означава болестен процес, предизвикан от множество фактори, който се характеризира с повишени плазмени нива на глюкозата или хипергликемия. Неконтролираната хипергликемия се свързва с повишена и преждевременна смъртност, дължаща се на повишения риск от микро- и макросъдови заболявания, включващи нефропатия, невропатия,

ретинопатия, хипертония, удар и исхемична болест на сърцето. Следователно, контролът върху глюкозната хомеостаза е подход от критично значение за лечението на диабета.

Съществуват две основни приети форми на диабет. При диабет Тип I или инсулинозависим diabetes mellitus (IDDM), пациентите продуцират малко или не продуцират инсулин, хормонът, който регулира метаболизма на глюкозата. При Тип II диабет или неинсулинозависим diabetes mellitus (NIDDM), пациентите често имат плазмени нива на инсулина, които са същите или дори по-високи в сравнение с тези на пациенти без диабет; обаче, тези пациенти са развили инсулинова резистентност, т.е. резистентност спрямо стимулиращия ефект на инсулина върху метаболизма на глюкозата и липидите в основните чувствителни на инсулин тъкани, мускули, дроб и адипозна тъкан и плазмените нива на инсулина са недостатъчни, за да преодолеят изявената инсулинова резистентност.

Първичната причина за инсулиновата резистентност не е в намаления брой на инсулиновите рецептори, а на пострецепторния дефект, който все още не изяснен. Тази резистентност към способността за инсулинов отговор води до недостатъчно активиране на инсулина при усвояване, окисление и съхранение на глюкозата в мускулите и неадекватна инсулинова репресия на липолизата в адипозната тъкан и производството на глюкоза и секреция в черния дроб.

Всички общи начини на лечение на NIDDM, които по същество са останали непроменени от много години, включват в себе си ограничения. Докато физическите упражнения и намаляването чрез диета на поемане на калории водят до драматично подобрение на диабетното състояние, свикването с това лечение е твърде слабо, поради добре установения застоял начин на живот и консумация в излишък на храни, специално на такива, съдържащи мазнини. Повишаването на плазмените нива на

инсулин чрез приемането на сулфонилкарбамиди (напр. толбутамид, глипизид), които стимулират панкреатичните β-клетки да секретират повече инсулин или чрез инжектиране на инсулин, след като отговора спрямо сулфонилкарбамидите е отрицателен, ще доведе до достатъчно високи концентрации на инсулин, за да се стимулират най-резистентните спрямо инсулин тъкани. Обаче, в резултат от последните две лечения може да се достигне до опасно ниски плазмени нива на глюкоза, както и до повишена инсулин-резистентност, дължаща се на твърде високите плазмени нива на инсулина. Бигванидините повишават инсулиновата чувствителност, което води до известна корекция на хипергликемията. Обаче, двата бигванидина, фенформин и метформин могат да предизвикат респ. млечна ацидоза и гадене/диария.

ПРЕДШЕСТВУВАЩО СЪСТОЯНИЕ НА ТЕХНИКАТА

Глитазоните (т.е. 5-бензилтиазолидин-2,4-диони) са по-късно описан клас съединения с възможност за нов начин на действие при подобряване на много симптоми на NIDDM. Тези агенти, по същество повишават чувствителността на инсулина в мускула, черния дроб и адипозната тъкан в няколко модела на NIDDM при животни, което води до пълна корекция на повишените плазмени нива на глюкозата, триглицеридите и неестерифицираните мастни киселини, без поява на хипогликемия.

Хиперлипидемията е състояние, характеризиращо се с анормално повишение на серумните липиди, като холестерол, триглицериди и фосфолипиди. Тези липиди не циркулират свободно в разтвора на плазмата, а са свързани към протеини и се транспортират като макромолекулни комплекси, наречени липопротеини. Вижте *Merck Manual,* 16th Ed. 1992 (напр. стр. 1039-1040) и „Structure and Metabolism of Plasma Lipoproteins„ *Metabolic Basis of Inherited Disease*, 6th Ed. 1989, pp.1129-1138.

Една форма на хиперлипидемия е хиперхолестеролемия, характеризираща се с наличието на повишени нива на LDL-холестерола.

Началното лечение на хиперхолестеролемията най-често е промяна на диетата до такава, бедна на мазнини и холестерол, съчетана със подходящи физически упражнения, последвано от лекарствена терапия когато целите за понижаване на LDL не са постигнати с диета и физическо натоварване. Обикновено LDL са известни като „лош„ холестерол, докато HDL са „добрия„ холестерол. Въпреки че е желателно да се понижат повишените нива на LDL-холестерола, желателно е също така да се повишат нивата на HDL-холестерола. По принцип е установено, че повишените нива на HDL са свързани с по-малък риск за коронарна болест на сърцето (ИБС). Вижте, например, Gordon et al., Am. J. Med., *62*, 707-714 (1977); Stampfer et al., N.England J. Med., *325*, 373-381 (1991); Kannel et al., Ann. Internal Med., *90*, 85-91 (1979). Пример за агент, повишаващ HDL е никотиновата киселина, но необходимите количества за постигане повишаване на HDL са свързани с нежелани странични ефекти, като енхизома.

Пероксизомните пролифератори са структурно различна група съединения, които, при даване на гризачи, предизвикват рязко повишаване на размера и броя на чернодробните и бъбречни пероксизоми, както и съпътстващо засилване на способността на пероксизомите да метаболизират мастните киселини чрез повишена експресия на ензими на бета-окислителния цикъл. Съединенията от тази група включват, но без ограничения фибратния клас на хиперлипидемичните лекарства, хербициди и фталатни пластификатори. Пероксизомната пролиферация се управлява също така от диетични или физиологични фактори като диета с много мазнини и аклиматизация на студено.

Открити са и са описани три подкласа на активирани от пероксизомен пролифератор рецептори (PPAR); те са: активиран от пероксизомен пролифератор алфа-рецептор (PPARα), активиран от пероксизомен пролифератор гама-рецептор (PPARγ) и активиран от

пероксизомен пролифератор делта-рецептор (PPARδ). Идентифицирането на PPARα, член на подсемейството на ядрените хормонни рецептори, активирани от пероксизомните пролифератори, е улеснило анализирането на механизма, чрез който пероксизомните пролифератори проявяват своите плейотропни ефекти. PPARα се актирива от голям брой мастни киселини със средни и дълги вериги и се включва в стимулиране на β-окислението на мастните киселини. PPARα участвува също така в действието на фибратите и мастните киселини при гризачи и човека. Производните на клофибриновата киселина, като клофибрат, фенофибрат, безафибрат, ципрофибрат, беклофибрат и етофибрат, както и гемфиброзил, водят до съществено понижаване на триглицеридите в плазмата, както и умерено понижаване на нивото на LDL-холестерола и могат да се използват специално за лечение на хипертриглицеридемия.

Подтиповете на PPARγ-рецепторите се включват в активиране на програмата на адипоцитната диференциация и не се включват в стимулиране на пероксизомната пролиферация в черния дроб. Съществуват две изоформи на PPARγ: PPARγ1 и PPARγ2, които се различават само по това, че PPARγ2 съдържа допълнително 28 аминокиселини, намиращи се на аминокрая. ДНК-последователностите на изотиповете са описани в Elbrecht et al., BBRC *224;* 431-437 (1996). При мишки, PPARγ2 се експресира специфично в мастните клетки. Tontonoz et al., *Cell 79:* 1147-1156 (1994) предоставят данни, които показват, че една от физиологичните роли на PPARγ2 е да предизвика адипоцитна диференциация. Както и при другите членове от суперсемейството рецептори за ядрени хормони, PPARγ2 регулира експресията на гени чрез взаимодействие с други протеини и свързване към елементи на хормонния отговор, напр. в 5'-крайщата на отговарящите гени. Пример за PPARγ отговарящ ген е тъканно-специфичния адипоцит-P2 ген. Въпреки, че пероксизомните пролифератори, включително фибратите и мастните киселини, активират транскрипционното действие

на PPAR, само производните на простагландин J2 са идентифицирани като естествени лиганди за подтипа PPARγ, който свързва с голям афинитет също така и тиазолидиндионовите антидиабетични агенти.

Рецепторът за човешкия ядрен ген PPARδ (hPPARδ) е бил клониран от кДНК на човешка остеосаркомна клетка и е описан напълно в A.Schmidt et al., *Molecular Endocrinology, 6*: 1634-1641 (1992), включен тук за позоваване. Трябва да се отбележи, че в литературата PPARδ се означава и като PPARβ и като NUC1 и всяко от тези имена се отнася до един и същ рецептор; при Schmidt et al, рецепторът е означен като NUC1.

В WO 96/01430 е описан подтип на човешки PPAR, а именно hNUC1B. Аминокиселинната последователност на hNUC1B се различава от човешкия PPARδ (означен в изложението като hNUC1) с една аминокиселина, т.е. аланин на 292-ро място. На базата на експериментите in vivo, описани там, авторите предполагат, че hNUC1B протеин подтиска активността на hPPARa и на рецептора за тироиден хормон.

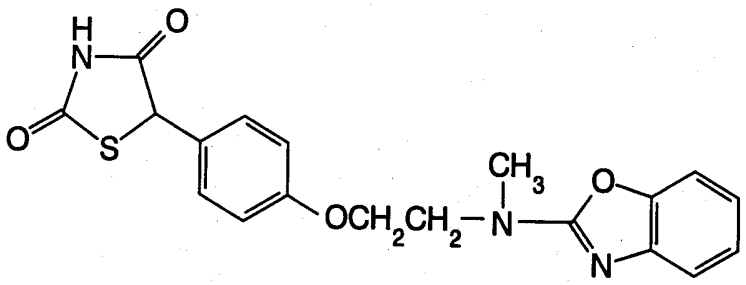
В WO 97/28149 е описано, че агонисти на PPARδ са полезни при повишаване на плазмените нива на HDL. В WO 97/27875, 97/28115, 97/28137 и 97/27847 са описани съединения, които са полезни като агенти против диабет, затлъстяване, атеросклероза и хиперлипидемия и които могат да проявят ефекта си чрез активиране на PPAR-ите.

Предполага се, че глитазоните изразяват ефекта си чрез свързване към семейството рецептори, активирани от пероксизомния пролифератор, контролирайки някои транскрипционни елементи, имащи общо с биологичните единици, изброени по-горе. Вижте Hulin et al., Current Pharm. Design (1996) 2, 85-102. Показано е, че глитазоните се свързват изключително с подкласа PPARγ.

Всички глитазони, които са допуснати до клинични изпитания при хора и почти всички глитазони, докладвани в литературата, притежават молекулна част, представляваща арилна група, свързана към 5-то място на

тиазолидиндиона чрез един свързващ въглероден атом. Въпреки че са получени и изпитани няколко съединения притежаващи 4-(окси)фенилова група директно свързана към 5-то място на тиазолидиндиона като мощни антидиабетни средства, при тях е била установена липса на хипогликемично действие.

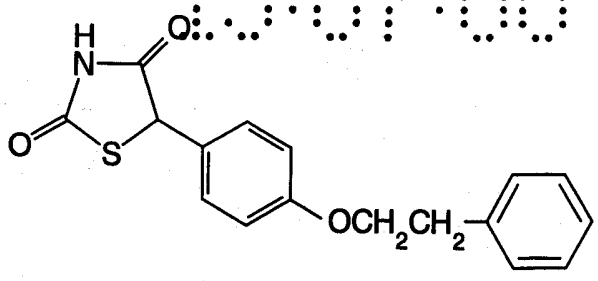
Така че съединението 5-[4-[2-(2-бензоксазолилметиламино)етокси]-фенил]-2,4-тиазолидиндион (1) не показва антихипергликемично действие при ob/ob мишки, а последвалите изследвания показаха, че от това съединение се изискват относително високи количества за активирането на PPARγ. (Cantello et al., J. Med. Chem., 1994, 37: 3977 - 3985 и Willson et al., J. Med. Chem., 1996, 39: 665 - 668.



1

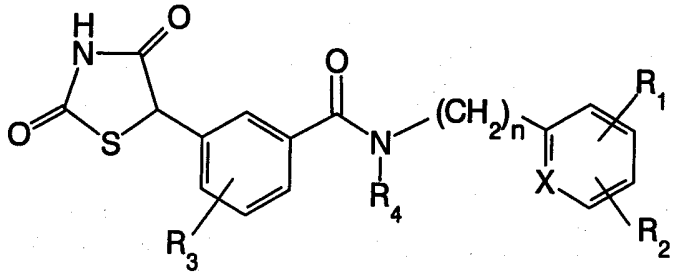
Съединението 5-[4-(фенилетокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион (2) не показва антихипергликемично действие при диабетен модел при мишки, независимо от това, че вероятно притежава инхибиращо действие върху алдозоредуктазата. (Sohda et al., Chem. Pharm. Bull., 1982, 30: 3580-3600 Sohda et al., Chem. Pharm. Bull., 1982, 30/ 3601-3616). Примери за други фенилтиазолидиндионови инхибитори на алдозоредуктазата включват 5-[4-(4-хлорофенокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион, 5-[4-(4-хлоробензилокси)-фенил]-2,4-тиазолидиндион, 5-[4-(2-пиридилетокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион, 5-[4-(6-метил-2-пиридилетокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион и 5-[4-(2-тиенилетокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион. (Sohda et al., Chem. Pharm. Bull., 1982, 30/ 3601-3616).

8 13.07.00



2

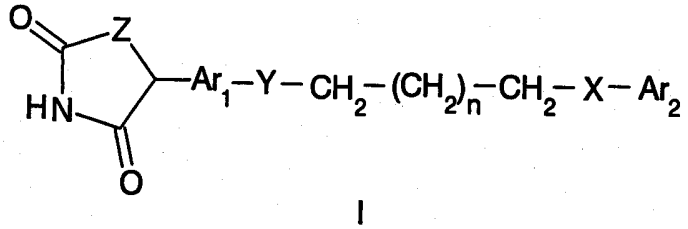
Публикуваното приложение на PCT WO 97/22600 описва антихипергликемични 5-[3-(карбоксамидо)фенил]-2,4-тиазолидиндиони с формула:



ТЕХНИЧЕСКА СЪЩНОСТ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

Изобретателите на представеното изобретение установиха, че някои заместени 5-арил-2,4-тиазолидиндиони са мощни агонисти на PPAR, по-специално на подтиповете α, δ и/или γ и специално на подтипа γ, като са и двойни агонисти на подтиповете α/γ. Следователно, тези съединения са полезни при лечението, контрола или профилактиката на диабет, хипергликемия, хиперлипидемия (включително хиперхолестеролемия и хипертриглицеридемия), атеросклероза, затлъстяване, съдова рестеноза и на други заболявания, нарушения и състояния, медиирани от PPAR α, δ и/или γ.

Представеното изобретение дава съединения, притежаващи формула I:



I

в която:

Ar_1 е (1) арилен или

(2) хетероарилен,

13.07.00

където ариленът и хетероариленът са евентуално заместени с от 1 до 4 групи от R_a;

Ar_2 е (1) арил, заместен на орто-място или

(2) хетероарил, заместен на орто-място,

като споменатият орто-заместител е подбран от R, а арилът и хетероарилът евентуално са заместени освен това и с 1-4 групи, независимо подбрани от R_a;

X и Y означават независимо един от друг: O, S, N-R_b или CH_2;

Z е O или S;

n е 0 до 3;

R е (1) C_{3-10}алкил, евентуално заместен с 1-4 групи, подбрани от халоген и C_{3-6}циклоалкил;

(2) C_{3-10}алкенил или

(3) C_{3-8}циклоалкил;

R_a е (1) C_{1-15}алканоил,

(2) C_{1-15}алкил,

(3) C_{2-15}алкенил,

(4) C_{2-15}алкинил

(5) халоген,

(6) OR_b,

(7) арил или

(8) хетероарил,

при което, споменатите алкил, алкенил, алкинил и алканоил евентуално са заместени с 1-5 групи, подбрани от R_c, а споменатите арил и хетероарил евентуално са заместени с 1 до 5 групи, подбрани от R_d;

R_b е (1) водород,

(2) C_{1-10}алкил,

(3) C_{2-10}алкенил,

(4) C_{2-10}алкинил

(5) арил,

(6) хетероарил,

(7) арил C_{1-15} алкил,

(8) хетероарил C_{1-15} алкил,

(9) C_{1-15}алканоил,

(10) C_{3-8}циклоалкил,

при което алкил, алкенил, алкинил евентуално са заместени с един до четири заместителя, подбрани независимо от R_c, а циклоалкил, арил и хетероарил евентуално са заместени с един до четири заместители независимо подбрани от R_d или

R_c е (1) халоген,

(2) арил,

(3) хетероарил,

(4) CN,

(5) NO_2,

(6) OR_f,

(7) $S(O)_mR_f$, m = 0, 1 или 2, при условие, че R_f не е H, когато m е 1 или 2;

(8) NR_fR_f,

(9) NR_fCOR_f,

(10) $NR_fCO_2R_f$,

(11) $NR_fCON(R_f)_2$,

(12) $NR_fSO_2R_f$, при условие, че R_f не е H,

(13) COR_f,

(14) CO_2R_f,

(15) $CON(R_f)_2$,

(16) $SO_2N(R_f)_2$,

(17) $OCON(R_f)_2$ или

13.07.00

(18) C_{3-8}циклоалкил;

при което, споменатите циклоалкил, арил и хетероарил евентуално са заместени с 1 до 3 групи халоген или C_{1-6}алкил;

R_d е (1) група, подбрана от R_c,

(2) C_{1-10}алкил,

(3) C_{2-10}алкенил,

(4) C_{2-10}алкинил,

(5) арил C_{1-10} алкил или

(6) хетероарил C_{1-10} алкил,

при което алкил, алкенил, алкинил, арил, хетероарил евентуално са заместени с група, независимо подбрана от Re;

R_e е (1) халоген,

(2) амино,

(3) карбокси,

(4) C_{1-4}алкил,

(5) C_{1-4}алкокси,

(6) хидрокси,

(7) арил,

(8) арил C_{1-4}алкил или

(9) арилокси;

R_f е (1) водород,

(2) C_{1-10}алкил,

(3) C_{2-10}алкенил,

(4) C_{2-10}алкинил,

(5) арил,

(6) хетероарил,

(7) арил C_{1-15} алкил,

(8) хетероарил C_{1-15} алкил,

(9) C_{1-15}алканоил,

(10) C_{3-8}циклоалкил;

при което, алкил, алкенил, алкинил, арил, хетероарил, алканол и циклоалкил са евентуално заместени с една до четири групи, подбрани от R_e;

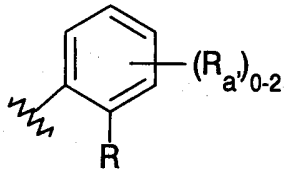
или фармацевтично приемливите им соли.

В един подклас съединения с формула I, Z е сяра.

В друг подклас съединения с формула I, Ar_1 е арилен, евентуално заместен с 1-4 групи, подбрани от R_a. Предпочетеният Ar_1 е фенилен, евентуално заместен с 1-2 групи, подбрани от халоген и C_{1-4}алкил. В по-предпочетеното изпълнение Ar_1 е фенилен.

В друг подклас съединения с формула I, всеки от X и Y означават CH_2, O или S. За предпочитане е X и Y да бъдат O.

В друг подклас съединения с формула I, Ar_2 е:



където R е C_{3-4}алкил, евентуално заместен с една до четири групи, подбрани от халоген и C_{3-6}циклоалкил, а $R_{a'}$ е подбран от R_a или $2R_{a'}$ групи при съседни въглеродни атома, взети заедно с тях образуват 5- или 6-атомен ароматен пръстен, съдържащ 0-2 хетероатома, подбрани от N, O и $S(O)_m$ (m е 0-2), като споменатият пръстен евентуално е заместен с 1-2 групи, подбрани от R_a. В предпочетен клас съединения, $R_{a'}$ е подбран от OR_b, арил, евентуално заместен с 1 до 5 групи, независимо подбрани от R_d и

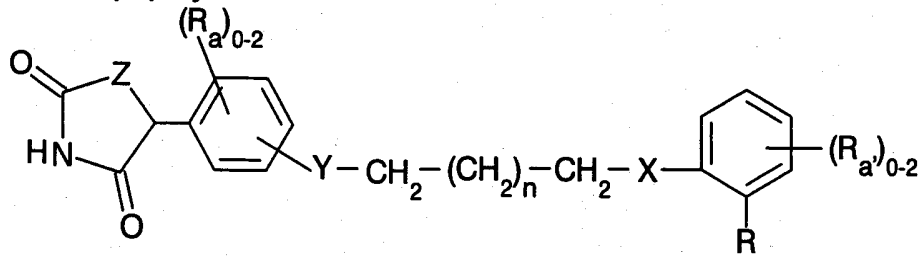
C_{1-15}алкил, евентуално заместен с 1 до 5 групи независимо подбрани от R_c. В друг предпочетен подклас, $2R_{a'}$ групите при съседни въглеродни атома, взети заедно с тях образуват 5- или 6-атомен ароматен пръстен, съдържащ 1-2 хетероатома, подбрани от N, O и $S(O)_m$ (m е 0-2), като споменатият пръстен евентуално е заместен с 1-2 групи, подбрани от R_a. В по-

1307.00

предпочетен подклас съединения, $R_{a'}$ е подбран от О-фенил, където фенилът евентуално е заместен с 1 до 4 групи, подбрани от R_d, фенил, евентуално заместен с 1 до 2 халогена и C_{1-15}алкил, евентуално заместен с 1 до 5 групи, независимо подбрани от халоген, фенил и C_{3-8}циклоалкил. В друг, по-предпочетен подклас съединения, $2R_{a'}$-групите при съседни въглеродни атома, взети заедно с тях образуват 5- или 6-атомен ароматен пръстен, подбран от изоксазол, тиофен (S-оксид и S-диоксид), фуран, като всеки от тях евентуално е заместен с 1 до 2 групи, подбрани от R_a.

В друг подклас съединения с формула I n е 1 или 2.

Предпочетено изпълнение на съединенията с формула I са съединенията с формула Ia:



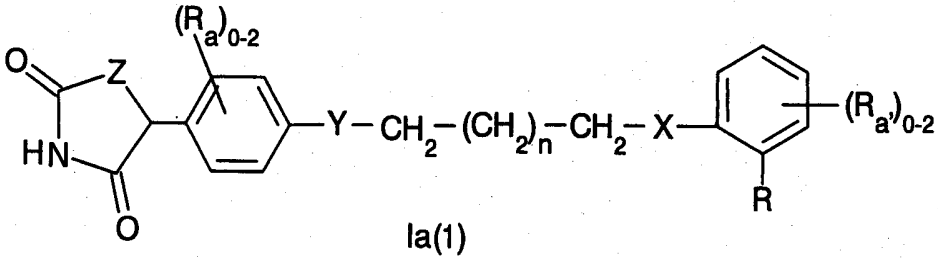
Ia

в която:

$R_{a'}$ е подбран от R_a или $2R_{a'}$ групи при съседни въглеродни атома, взети заедно с тях образуват 5- или 6-атомен ароматен пръстен, съдържащ 0-2 хетероатома, подбрани от N, O и $S(O)_m$ (m е 0-2), като споменатият пръстен евентуално е заместен с 1-2 групи, подбрани от R_a;

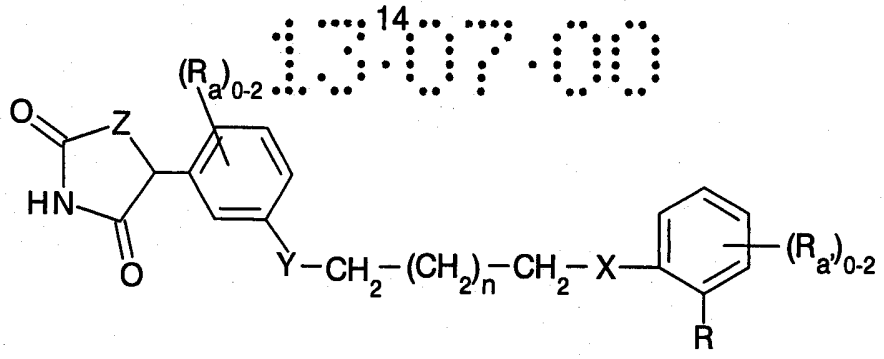
X, Y, Z, n, R и R_a са както дефинираните за формула I.

В един подклас съединения с формула Ia са съединенията с формула Ia(1):



Ia(1)

В друг подклас съединения с формула I са съединенията с формула Ia(2):



Ia(2)

В по-предпочетено изпълнение са съединения с формула Ia, в която Z е S.

В друго, по-предпочетено изпълнение са съединения с формула Ia, в която Y е S или O, а X е O.

В друго, по-предпочетено изпълнение са съединения с формула Ia, в която R е C_{3-4}алкил.

В друго, по-предпочетено изпълнение са съединения с формула Ia, в която n 1 или 2.

В друго, по-предпочетено изпълнение са съединения с формула Ia, в която $R_{a'}$ е O-арил, евентуално заместен с 1 до 3 групи, независимо подбрани от R_d, арил, евентуално заместен с 1-3 групи подбрани от R_d или C_{1-5}алкил, евентуално заместен с 1-5 групи, подбрани от R_c; или $2_{Ra'}$ групите при съседни въглеродни атома, взети заедно образуват 5- или 6-атомен ароматен пръстен, съдържащ 0-2 хетероатома, подбрани от N, O и $S(O)_m$ (m е 0-2), като споменатият пръстен евентуално е заместен с 1-2 групи, подбрани от R_a.

В още по-предпочетено изпълнение са съединенията с формула Ia, в която:

Z е S;

X е O;

Y е (1) O или

(2) S;

R е C_{3-4}алкил;

R_a е (1) халоген или

1307.00

(2) C_{1-5}алкил;

R_a, е (1) О-арил, евентуално заместен с 1 до 3 групи независимо подбрани от R_d,

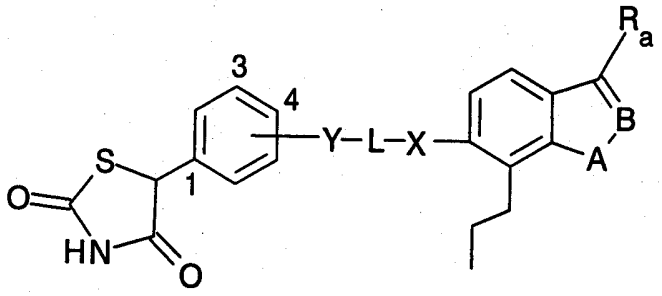
(2) арил, евентуално заместен с 1-5 групи, подбрани от R_d,

(3) C_{1-5}алкил, евентуално заместен с 1-5 групи, подбрани от R_c или

2_{Ra}-групите при съседни въглеродни атома, взети заедно с тях образуват 5- или 6-атомен ароматен пръстен, съдържащ 0-2 хетероатома, подбрани от N,O и $S(O)_m$ (m е 0-2), като споменатият пръстен евентуално е заместен с 1-2 групи, подбрани от R_a.

Представителни съединения на представеното изобретение включват тези, дадени на Таблици 1-3:

Таблица 1:



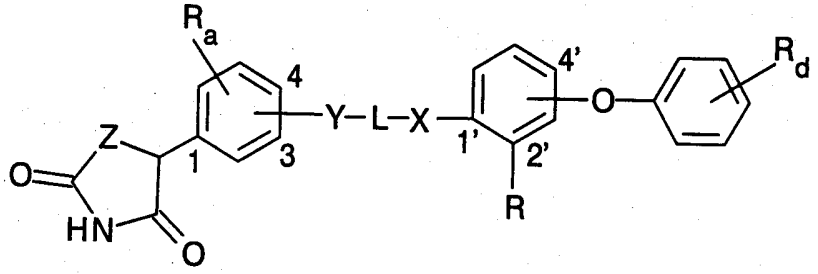
*	Y - L - X	A/B	R_a
4	$O(CH_2)_3O$	O/CH	Ph
4	$O(CH_2)_3O$	O/CH	$CH_2C(CH_3)_3$
3	$O(CH_2)_4O$	O/CH	$CH_2C(CH_3)_3$
3	$O(CH_2)_4O$	O/CH	$(CH_2)_2Ph$
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	Ph
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	$CH_2C(CH_3)_3$
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	CF_3
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	$(CH_2)_2Ph$
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	$(CH_2)_4Ph$

*	Y - L - X	A/B	R_a
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	CH_2-c-Hex**
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	$CH_2C(CH_3)_2Ph$
3	$O(CH_2)_4O$	O/N	CF_3
4	$O(CH_2)_3O$	S/CH	$(CH_2)_2Ph$
3	$O(CH_2)_4O$	S/CH	$(CH_2)_2Ph$
3	$O(CH_2)_4O$	SO/CH	$(CH_2)_2Ph$
4	$O(CH_2)_3O$	SO/CH	$(CH_2)_2Ph$
4	$O(CH_2)_3O$	SO_2/CH	Ph
3	$O(CH_2)_4O$	SO_2/CH	$(CH_2)_2Ph$
4	$O(CH_2)_3O$	SO_2/CH	$(CH_2)_2Ph$

* мястото на свързване на Y към фениловия пръстен.

** с-Hex означава циклохексил.

Таблица 2:



Z	R_a	*	Y - L - X	R	**	R_d
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	3-Cl	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	3-F	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	3-пропил	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	3-Cl	4	$S(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	3-Cl	4	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	H
S	3-пропил	4	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	H
S	H	4	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	H
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H

Z	R_a	*	Y - L - X	R	**	R_d
S	H	3	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	H
O	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
O	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-SO_2CH_3
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-CH_3
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-Cl
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-Ph
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-F
S	H	3	$(CH_2)_4O$	пропил	4'	H
S	H	4	$(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	4	$(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-Cl
S	H	3	$(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-Cl
S	H	3	$(CH_2)_5O$	пропил	4'	H
S	H	3	$(CH_2)_5O$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	3	$(CH_2)_5O$	пропил	4'	4-F
S	H	3	$O(CH_2)_5$	пропил	4'	4-Ph
S	H	4	$O(CH_2)_4$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	3	$O(CH_2)_4$	пропил	4'	4-F
S	H	3	$O(CH_2)_5$	пропил	4'	4-Cl
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	3-CH_3-4-Cl
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-$CH_2CH(CH_3)_2$
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-циклопентил
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-$CH(CH_3)_2$
S	3-пропил	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	4	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	4	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-F
S	H	3	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-OCH_3

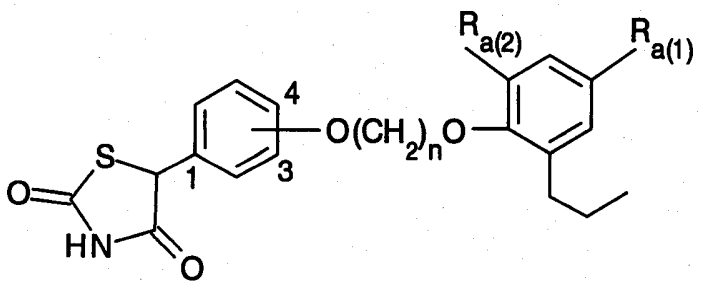
Z	R_a	*	Y - L - X	R	**	R_d
S	H	3	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-Cl
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-SO_2CH_3
S	H	3	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-SO_2CH_3
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	5'	H
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	3'	H
S	H	3	$O(CH_2)_4O$	пропил	3'	H
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	алил	4'	H
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	3-F-пропил	4'	H
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-$CO_2CH_2CH_3$
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-F
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-(4'-толилсулфон-амид)
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	c-Pr-CH_2***	4'	H

* мястото на свързване на Y към фениловия пръстен

** мястото на свързване на феноксигрупата към фениловия пръстен

*** c-Pr означава циклопропил

Таблица 3:



*	n	$R_{a(1)}$	$R_{a(2)}$
4	3	4-F-Ph	H
3	3	2-нафтилокси	H
3	3	2-дибензофуранил	H
3	3	фенокси	пропил

*	n	$R_{a(1)}$	$R_{a(2)}$
4	3	3-изоксазолил	H
3	4	3-изоксазолил	H
4	3	пиразинилокси	H

* мястото на свързване на О към фениловия пръстен

„Алкил„, както и другите групи, притежаващи представката „алк„, като алкокси, алканоил, означава въглеродна верига, която може да бъде неразклонена или разклонена или комбинация от двете. Примерите за алкилови групи включват метил, етил, пропил, изопропил, бутил. вт.- и трет.-бутил, пентил, хексил, хептил, октил, нонил и др.

„Алкенил„ означава въглеродни вериги, които съдържат най-малко една въглерод-въглеродна двойна връзка и които могат да бъдат неразклонени или разклонени или комбинация от двете. Примерите за алкенил включват: винил, алил, изопропенил, пентенил, хексенил, хептенил, 1-пропенил, 2-бутенил, 2-метил-2-бутенил и др.

„Алкинил„ означава въглеродни вериги, които съдържат най-малко една въглерод-въглеродна тройна връзка и които могат да бъдат неразклонени или разклонени или комбинация от двете. Примерите за алкинил включват: етинил, пропаргил, 3-метил-1-пентинил, 2-хептинил и др.

„Циклоалкил„ означава моно- или бициклени наситени въглеродни пръстени, всеки от които притежава от 3 до 10 въглеродни атома. Терминът включва също така и моноциклен пръстен, кондензиран към арилова група, в която мястото на свързване е в неароматната част. Примерите за циклоалкил включват: циклопропил, циклопентил, циклохексил,, циклохептил и др.

„Арил„ (и „арилен„) означава моно- или бициклени ароматни пръстени, съдържащи в пръстена само въглеродни атоми. Терминът включва също така арилни групи, кондензирани към моноциклена циклоалкилова или моноциклена хетероциклоалкилова група, в която

мястото (местата) на свързване се намира върху ароматната част. „Хетероциклил„ означава напълно или частично наситен пръстен, съдържащ най-малко един хетероатом, подбран от N, S и O, като всеки от споменатите пръстени притежава от 3 до 10 атома. Примерите за арил включват фенил, нафтил, инданил, инденил, тетрахидронафтил, 2,3-дихидробензофуранил, бензопиранил, 1,4-бензодиоксанил и др.

„Хетероарил„ (и хетероарилен) означава моно-, би- или трициклен ароматен пръстен, съдържащ най-малко един хетероатом в пръстена, подбран от N, O и S (включително SO и SO_2), като всеки пръстен съдържа 5 до 6 атома. Примерите за хетероарил включват: пиролил, изоксазолил, изотиазолил, пиразолил, пиридил, оксазолил, оксадиазолил, тиадиазолил, тиазолил, имидазолил, триазолил, тетразолил, фуранил, триазинил, тиенил, пиримидил, пиридазинил, пиразинил, бензизоксазолил, бензоксазолил, бензотиазолил, бензимидазолил, бензофуранил, бензотиофенил, включително S-оксид и диоксид), фуро(2,3-b)пиридил, хинолил, индолил, изохинолил, дибензофуран и др.

„Халоген„ включва флуор, хлор, бром и йод.

Терминът „орто-заместен„ означава, че заместителят е свързан към атом от пръстена, който е съседен на мястото на свързване на основната верига на молекулата.

Терминът „състав„, напр. при фармацевтичен състав, е предназначен да включи продукт, съставен от активна съставка (-ки) и инертна съставка (-ки), която изгражда носителя, както и всеки продукт, който е получен, пряко или непряко от комбиниране, комплексиране или агрегиране на всеки две или повече съставки или от разграждане или друг тип реакция или взаимодействие, на една или повече съставки. Във връзка с това, фармацевтичните състави на представеното изобретение включват всеки състав, приготвен чрез смесване на съединение на представеното изобретение с фармацевтично приемлив носител.

Оптични изомери - диастереомери - геометрични изомери - тавтомери

Съединенията с формула I могат да съдържат един или повече асиметрични центрове, поради което могат да се появят като рацемати и рацемични смеси, отделни енантиомери, диастереомерни смеси и отделни диастереомери. Представеното изобретение включва всички такива изомерни форми на съединенията с формула I.

Някои от описаните тук съединения съдържат олефинови двойни връзки и, ако не е посочено изрично, приема се, че се включват както E, така и Z геометричните изомери.

Някои от описаните тук съединения могат да съществуват с различни места на свързване на водорода, които се означават като тавтомери. Такъв пример може да бъде кетона и неговата енолна форма, известни като кето-енолни тавтомери. Отделните тавтомери, както и смесите им се включват в съединенията с формула I.

Съединенията с формула I могат да се разделят на диастереоизомерни двойки енантиомери, напр. чрез фракционна кристализация из подходящ разтворител, напр. метанол или етилацетат или из тяхна смес. Така получената двойка енантиомери може да бъде разделена на отделни стереоизомери чрез познатите методи, напр. с използването на оптически активна киселина като разтворител.

Съответно, всеки енантиомер на съединението с обща формула I или Ia може да се получи чрез стереоспецифичен синтез, като се излезе от оптически чисти изходни материали или реагенти с позната конфигурация.

Терминът „фармацевтично приемливи соли„ се отнася до соли, получени от фармацевтично приемливи нетоксични бази или киселини, включващи неорганични или органични бази и неорганични или органични киселини. Солите, получени от неорганични бази включват алуминиеви, амониеви, калциеви, медни, феро и фери, литиеви, магнезиеви и манганови и манганиеви, калиеви, натриеви, цинкови и други соли. Особено

предпочетени са амониевите, калциевите, магнезиевите, калиеви и натриеви соли. Солите, получени от фармацевтично приемливи органични, нетоксични бази включват солите на първични, вторични и третични амини, на заместени амини, включително и тези на природните заместени амини, на циклоаминитe и базичните йонообменни смоли, напр. аргинин, бетаин, кафеин, холин, N,N'-дибензилетилендиамин, диетиламин, 2-диетиламиноетанол, 2-диметиламиноетанол, етаноламин, етилендиамин, N-етилморфолин, N-етилпиперидин, глюкамин, глюкозамин, хистидин, хидрабамин, изопропиламин, лизин, метилглюкамин, морфолин, пиперазин, пиперидин, полиаминови смоли, прокаин, пурини, теобромин, триетиламин, триметиламин, трипропиламин, трометамин и др.

Когато съединението на представеното изобретение е базично, солите могат да се получат от фармацевтично приемливи нетоксични киселини, включващи неорганични и органични киселини.Такива киселини са оцетна, бензенсулфонова, бензоена, камфорсулфонова, лимонена, етансулфонова, фумарова, глюконова, глутаминова, бромоводородна, солна, изетионова, млечна, малеинова, ябълчна, бадемова, метансулфонова, лигава, азотна, памоева, пантотенова, фосфорна, янтарна, сярна, винена p-толуенсулфонова киселина и др. Особено предпочетени са лимонената, бромоводордната, солната, малеиновата, фосфорната, сярната и винена киселини.

Трябва да се разбира, че отпратките към съединенията с формула I, са предназначени да включат и фармацевтично приемливите им соли.

Съединенията на представеното изобретение са мощни агонисти на различни активирани от пероксизомен пролифератор рецепторни подтипове, особено на PPARα, PPARγ и/или на PPARδ. Съединенията на представеното изобретение могат да бъдат селективни агонисти на един рецепторен подтип, напр. PPARγ или могат да бъдат агонисти на повече от един рецепторен подтип, напр. двойни PPARα/γ агонисти. Съединенията на

13.07.00

представеното изобретение са полезни при лечение, контрол или профилактика на болести, нарушения или състояния, медиирани от активирането на отделни подтипове PPAR (α,δ или γ) или на комбинация от подтипове PPAR (напр. α/γ). Поради това, в един от аспектите си представеното изобретение дава метод за лечение, контрол или профилактика на такива болести, нарушения или състояния при млекопитаещи, който включва даването на такова млекопитаещо на терапевтично ефективно количество от съединение с формула I. Болестите, нарушенията или състоянията, при които съединенията на представеното изобретение са полезни за лечение, контрол или профилактика, включват, но без да се ограничават до тях, следните: (1) diabetes mellitus, (2) хипергликемия, (3) затлъстяване, (4) хиперлипидемия, (5) хипертриглицеридимия, (6) хиперхолестеролемия (включително повишаване на HDL-нивата), (7) атеросклероза, (8) съдова рестеноза, (9) синдром на дразнене на дебелото черво, (10) панкреатит, (11) коремно затлъстяване, (12) тумори от адипозни клетки, (13) карциноми от адипозни клетки, като липосаркома и (14) други нарушения, при които елемент е инсулиновата резистентност, включително Синдром X и яйчников хиперандрогенизъм (полицистичен яйчников синдром).

В друг аспект изобретението дава метод за лечение, контрол или профилактика на хиперхолестеролемия, който включва даване на млекопитаещо, нуждаещо се от такова лечение, на терапевтично ефективно количество от агонист на двата рецептора - PPARα и PPARγ (PPARα/γ двоен агонист). За предпочитане е двойният агонист да се взема с инхибитор на биосинтезата на холестерол, по-специално на инхибитор на HMG-KoA редуктаза, като ловостатин, симвастатин, правастатин, флувастатин, аторвастатин и ривастатин.

За да се осигури на млекопитаещото и по-специално на човека, ефективното количество от съединението на представеното изобретение,

13.07.00

може да се използват всички подходящи начини на приемане. Например, може да се използва орално, ректално, местно, парентерално, очно, белодробно, през носа и други начини на приемане. Дозираните форми включват таблетки, хапчета, дисперсии, суспензии, разтвори, капсули кремове, мазила, аерозоли и др. За предпочитане е съединенията с формула I да се приемат орално.

Ефективната дозировка на използваната активна съставка може да варира в зависимост от даденото използвано съединение, начина на приемане, състоянието, което се лекува и сериозността на състоянието, което се лекува. Тази дозировка може да се определи лесно от специалиста.

Когато се лекува или прави профилактика на диабет и/или хипергликемия или хипертриглицеридемия или други болести, за които са подходящи съединенията с формула I, по принцип задоволителни резултати се постигат, когато съединенията на представеното изобретение се приемат с дневни дози от около 0.1 милиграм до около 100 милиграма за килограм телесно тегло, за предпочитане, дадени като единична дневна доза или разделено на дози за два до шест приема дневно или е като форма с продължително освобождаване. За по-големи животни, общата дневна доза е от около 1.0 милиграм до около 1000 милиграма, за предпочитане, от около 1.0 милиграм до около 50 милиграма. В случая на 70 килограмов възрастен човек общата дневна доза ще бъде, по принцип, от около 7 милиграма до около 350 мг. За да се постигне максимален терапевтичен отговор, тази дневна доза може да бъде допълнително настроена.

Друг аспект на представеното изобретение дава фармацевтични състави, включващи съединение с формула I и фармацевтично приемлив носител. Фармацевтичните състави на представеното изобретение включват съединение с формула I, като активна съставка или негова

фармацевтично приемлива сол, като могат да съдържат също така фармацевтично приемлив носител и евентуално, други терапевтични съставки. Терминът „фармацевтично приемливи соли„ се отнася до соли, получени от фармацевтично приемливи нетоксични бази или киселини, включващи неорганични или органични бази или киселини.

Съставите включват състави, подходящи за орално, ректално, местно, парентерално (включително подкожно, интрамускулно и венозно), офталмологично, пулмонарно (назално или букално инхалиране) или назално приемане, въпреки че най-подходящия начин в даден случай ще зависи от природата и сериозността на лекуваните състояния и от природата на активната съставка. Те могат да бъдет представени за удобство в еднична дозирока и приготвени по познати от фармацевтичната практика начини.

За практическото приложение, съединенията с формула I, като активна съставка, могат да се комбинират интимно смесени с фармацевтичен носител, съгласно традиционните фармацевтични техники на компаундиране. Носителят може да бъде под най-различни форми, в зависимост от желаната форма за приемане на препарата, напр. орална или парентерална (включително и венозна). При приготвяне на съставите за орална форма на приемане, може да се използва всяка от обичайните фармацевтични среди, напр. вода, гликоли, масла, алкохоли, ароматизиращи агенти, консерванти, оцветители и др. в случай на орални течни лекарствени форми; или носители като нишестета, захари, микрокристална целулоза, разредители, гранулиращи агенти, мазилни вещества, свързващи агенти, дезинтегриращи агенти и др в случая на твърди орални препарати, напр. прахове, твърди и меки капсули и таблетки, като твърдите орални лекарствени форми са за предпочитане пред течните.

Поради лесния начин на приемане, таблетките и капсулите представляват най-благоприятната орална дозирана форма, в която се

13.07.00

използват твърди фармацевтични носители. Ако е желателно, таблетките могат да бъдат покрити с филм чрез стандартните водни или неводни техники. Такива състави и препарати трябва да съдържат най-малко 0.1 процент активна съставка. Процентното съдържание на активното съединение в тези състави може, разбира се, да варира и може да бъде между около 2 до около 60 процента от теглото на единицата. Количеството на активното съединение в тези терапевтично полезни състави е такова, че да се получи ефективна дозировка. Активните съединения могат също така да се приемат интраназално, напр. чрез капки или спрей.

Таблетките, хапчетата, капсулите и др. могат да съдържат също така свързващ агент, напр. смола трагакант, акация, царевично нишесте или желатин; ексципиенти като дикалциев фосфат, дезинтегриращ агент като царевично или картофено нишесте, алгинова киселина; мазилно вещество, като магнезиев стеарат и подсладител, като захароза, лактоза или захарин. Когато отделната дозировка е под формата на капсула, тя може да съдържа, в допълнение на гореизброените типове материали, течен носител, напр. масло.

Могат да бъдат застъпени и различни други материали, напр. покрития или модификатори на физичната форма на дозировката. Например, таблетките могат да бъдат покрити с шеллак, захар или с двете. Сиропът или еликсирът могат да съдържат, в допълнение към активната съставка, захароза като подсладител, метил- и пропилпарабени като консерванти, оцветител и ароматизатор като черешов или портокалов аромат.

Съединенията с формула I могат също така да бъдат приемани парентерално. Разтворите или суспензиите на тези активни съединения могат да бъдат изготвени във вода, подходящо смесена с повърхностно активен агент като хидроксипропилцелулоза. Дисперсиите могат също така да бъдат приготвени в глицерол, течни полиетиленгликоли или в смесите

им в масла. При нормалин условия на съхранение и приложение, тези препарати включват и консервант за предотвратяване развитието на микро-организми.

Фармацевтичните форми, подходящи за инжекционно приложение включват стерилни водни разтвори или дисперсии и стерилни прахове за непосредствено приготвяне преди употреба на стерилни инжекционни разтвори или дисперсии. Във всички случаи, формата трябва да бъде стерилна и течна до степен, че да се осъществи лесното й инжектиране със спринцовка. Тя трябва да бъде стабилна при условията на производство и съхранение и да бъде предпазена спрямо замърсяващото действие на микроорганизми като бактерии и гъбички. Носителят може да бъде разтворител или дисперсна среда, съдържащи, например, вода, етанол, полиол (напр. глицерол, пропиленгликол и течен полиетиленгликол), подходящи смеси от тях и растителни масла.

Комбинирана терапия

Съединенията с формула I могат да се използват в комбинация с други лекарства, които също така са полезни за лечение, профилактика, подтискане или подобрение на болестите или състоянията, за които са полезни съединенията с формула I. Тези други лекарства могат да бъдат приемани по начин и в количество, които са приети нормално за тяхното приложение, едновременно или последователно със съединенията с формула I. Когато съединението с формула I се прилага едновременно с едно или повече от другите лекарствени средства, предпочита се фармацевтичният състав на отделната дозировка да съдържа тези други лекарствени средства и съединението с формула I. Наблюдавано е също така, че когато е използвано в комбинация с една или повече други активни съставки, съединението на представеното изобретение и другите активни съставки могат да се прилагат в по-малки количества, в сравнение с тези при приемането им поотделно. Във връзка с това, фармацевтичните

13.07.00

състави на представеното изобретение включват и тези, които съдържат една или повече други активни съставки, в допълнение към съединението с формула I.

Примерите за други активни съставки, които могат да се комбинират със съединение с формула I, приемани отделно или в един и същ фармацевтичен състав, включват, без това да ги ограничава, следните:

(а) инсулинови сенсибилизатори, включващи: (I) PPARγ-агонисти като глитазони (напр. троглитазон, пиоглитазон, енглитазон, MMC-555, BRL49653 и други), съединенията описани в WO 97/27857, 97/28115, 97/28137 и 97/27847; (II) бигванидини, като метформин и фенформин

(б) инсулин или инсулинови миметици;

(в) сулфонилкарбамиди, като толбутамид и глипицид или подобни;

(г) инхибитори на α-глюкозидаза (катоакарбоза);

(д) агенти, понижаващи нивото на холестерола като (I) инхибитори на HMG-CoA редуктаза (ловастатин, симвастатин и правастатин, флувастатин, аторвастатин, ривастатин и други статини), (II) секвестранти (холестерил-амин, колестипол и диалкиламиноалкилови производни на пространствено омрежен декстран), (III) никотиноилов алкохол, никотинова киселина или солите им, (IV) агонисти на PPARα като фенофибринова киселина и производните й (гемфиброзил, клофибрат, фенофибрат и бензафибрат), (V) инхибитори на холестероловата абсорбция, напр. бета-ситостерол и инхибитори на (ацилCoA : холестерол ацилтрансфераза), напр. мелинамид и (VI) пробукол;

(е) агонисти на PPARδ като тези описани в WO 97/97/28149;

(ж) съединения против затлъстяване, като фенфлурамин, дексфен-флурамин, фентирамин, сулбитрамин, орлистат, инхибитори на невропептид Y5 и агонисти на β_3 адренергичен рецептор;

(з) инхибитор на транспортера на жлъчната киселина.

13.07.00

БИОЛОГИЧНИ ИЗПИТАНИЯ

A. In vitro изпитания с бяла адипозна тъкан

При този тест се измерва ефикасността на представените съединения за стимулиране на активирането на инсулина при включване на ^{14}C-глюкоза в гликоген в бяла адипозна тъкан (БАТ) в 5 часов тест в напълно in vitro-система. Всички процедури се извършват в среда 199, съдържаща 1% говежди серумен албумин, 5 милимола HEPES и антибиотик (100 ед./мл пеницилин, 1000 мкг/мл стрептомицин сулфат, 0.25 мкг/мл амфотерицин B), наричана по-нататък културална среда. Епидидимни мастни парченца се нарязват тънко с ножица на малки частици с диаметър около 1 мм. Тънки БАТ парченца (100 мг) се инкубират в културална среда с общ обем 0.9 мл, съдържаща 1 mU/ml (милиединица/мл) инсулин и тестваното съединение, в инкубатор за тъканни култури при 37°C с 5% CO_2 и с орбитално разклащане, в продължение на 3 часа. Прибавя се радиоактивно маркирана ^{14}C глюкоза и инкубирането продължава още 2 часа. Епруветките се центрофугират с малка скорост, инфранатантата се отстранява и се прибавя 1M NaOH. Инкубирането на алкално обработената БАТ в продължение на 10 минути при 60°C разтваря тъканта. Полученият тъканен хидролизат се нанася на лентички от ватманова филтърна хартия, които след това се изплакват в 66% етанол, последван от 100% ацетон, които отстраняват невключената ^{14}C-глюкоза от свързания ^{14}C-гликоген. След това изсушената хартия се инкубира в разтвор на амилоглюкозидаза, за да се разпадне гликогена на глюкоза. Прибавя се сцинтилационна течност и на образците се отчита ^{14}C-активността. Тестваните съединения, които показват ^{14}C-активност значително над инкубатите само с инсулин, се смятат за активни инсулин-стимулиращи агенти. Активните съединения се титруват, за да се определи концентрацията на съединението, която дава 50% стимулиране от максимума на инсулиновото активиране и се означават като EC_{50} стойности.

Б. Изпитания за трансактивация на Gal-4 hPPAR

(а) Плазмиди

Химерните рецепторни експресионни конструкции, pcDNA3-hPPARγ/GAL4, pcDNA3-hPPARδ/GAL4, pcDNA3-hPPARα/GAL4 се получават чрез въвеждане на дрожден GAL4 транскрипционен фактор DBD в съседство на областите на свързване на лиганди (LBD), съответно на hPPARγ, hPPARδ и на hPPARα. Сравнителната конструкция, pUAS(5X)-tk-luc се генерира чрез въвеждане на 5 копия на GAL4 отговарящ елемент нагоре преди веригата на минимален тимидин-киназа промотор на херпесен вирус и на луцифераза сравнителен ген. pCMV-lacZ съдържа галактозидаза Z-ген под регулирането на промотор на цитомегаловирус.

(б) Клетъчни култури и изпитания на трансактивация

COS-1 клетки се засяват при норма $12x10^3$ клетки/гнездо в 96-гнездова плака за клетъчни култури в модифицирана от Dulbecco среда на Eagle с високо съдържание на глюкоза (DMEM), съдържаща 10% фетален телешки серум, очистен с активен въглен (Gemini Bio-Products, Calabasas, CA), спомагателни аминокиселини, 100 ед./мл пеницилин G и 100 мг/мл стрепто-мицин сулфат, при 37°C във влажна атмосфера с 10% CO_2. След 24 часа се извършват трансфекции с Липофектамин (Lipofectamine) (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD), съгласно инструкциите на производителя. Накратко, трансфекционните смеси за всяко гнездо съдържат 0.48 мл Липофектамин, 0.00075 мкг експресионен вектор pcDNA3-PPAR/GAL4, 0.045 мкг сравнителен вектор pUAS(5X)-tk-luc и 0.0002 мкг pCMV-lacZ като вътрешен контрол за ефективността на трансактивирането. Клетките се инкубират в трансфекционна смес в продължение на 5 часа при 37°C, в атмосфера с 10% CO_2. След това клетките се инкубират около 48 часа в свежа, с високо съдържание на глюкоза DMEM, съдържаща 5% пречистен с активен въглен фетален телешки серум, несъществени аминокиселини, 100 ед./мл пеницилин G и 100 мг/мл стрептомицин сулфат ± нарастващи

13.07.00

концентрации на тестовото съединение. Тъй като съединенията са разтворими в диметилсулфоксид (ДМСО), контролните клетки се инкубират с еквивалентни концентрации на ДМСО, крайните концентрации на ДМСО са ≤ 0.1%, концентрация, за която е показано, че не оказва влияние върху транактивационната активност. Клетъчните лизати се получават с използване на Reporter Lysis Buffer (Promega, Madison, WI), съгласно указанията на производителя. Активността на луциферазата в клетъчните екстракти се определя с буфер за оценка на луциферaза (Luciferase Assay Buffer, Promega, Madison, WI) в луминометър ML3000 (Dynatech Laboratories, Chantilly, VA). Активността на β-галактозидазата се определя с β-D-галактопиранозид (Calbiochem, San Diego, CA).

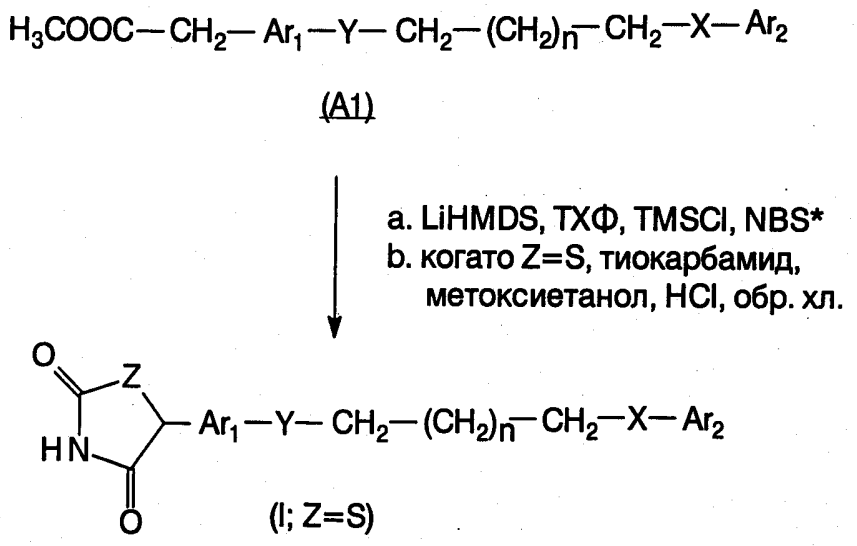
B. In vivo изследвания

Мъжки мишки db/db (на възраст 10-11 седмици, C57Bl/KFJ, Jackson Labs, Bar Harbor, ME) се настаняват по 5 в клетка и им се осигурява свободен достъп до вода и смляна храна за гризачи Purina. Животните и храната им се претеглят на всеки два дни и получават дневна доза чрез сонда с вехикулум (0.5% карбоксиметилцелулоза) ± тествано съединение с дадена доза. Суспензиите от лекарството се приготвят всеки ден. Концентрациите на плазмена глюкоза и на триглицериди се определят от кръвта, получена чрез изтегляне на кръв от опашката на интервали от 3-5 дни по време на периода на изследванията. Определянето на глюкозата и триглицеридите се извършва на автоматичен анализатор Boehringer Mannheim Hitachi 911 (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) с хепаринизирана плазма, разредена (1:6 об.) с нормален солев разтвор. Контролните животни са на същата възраст хетерозиготни мишки, поддържани при същите условия.

Съединенията с формула I могат да се получат съгласно методите, описани в схемите. Различните променливи в схемите, освен ако не е

посочено специално, притежават същите значения, както дефинираните по-горе при формула I.

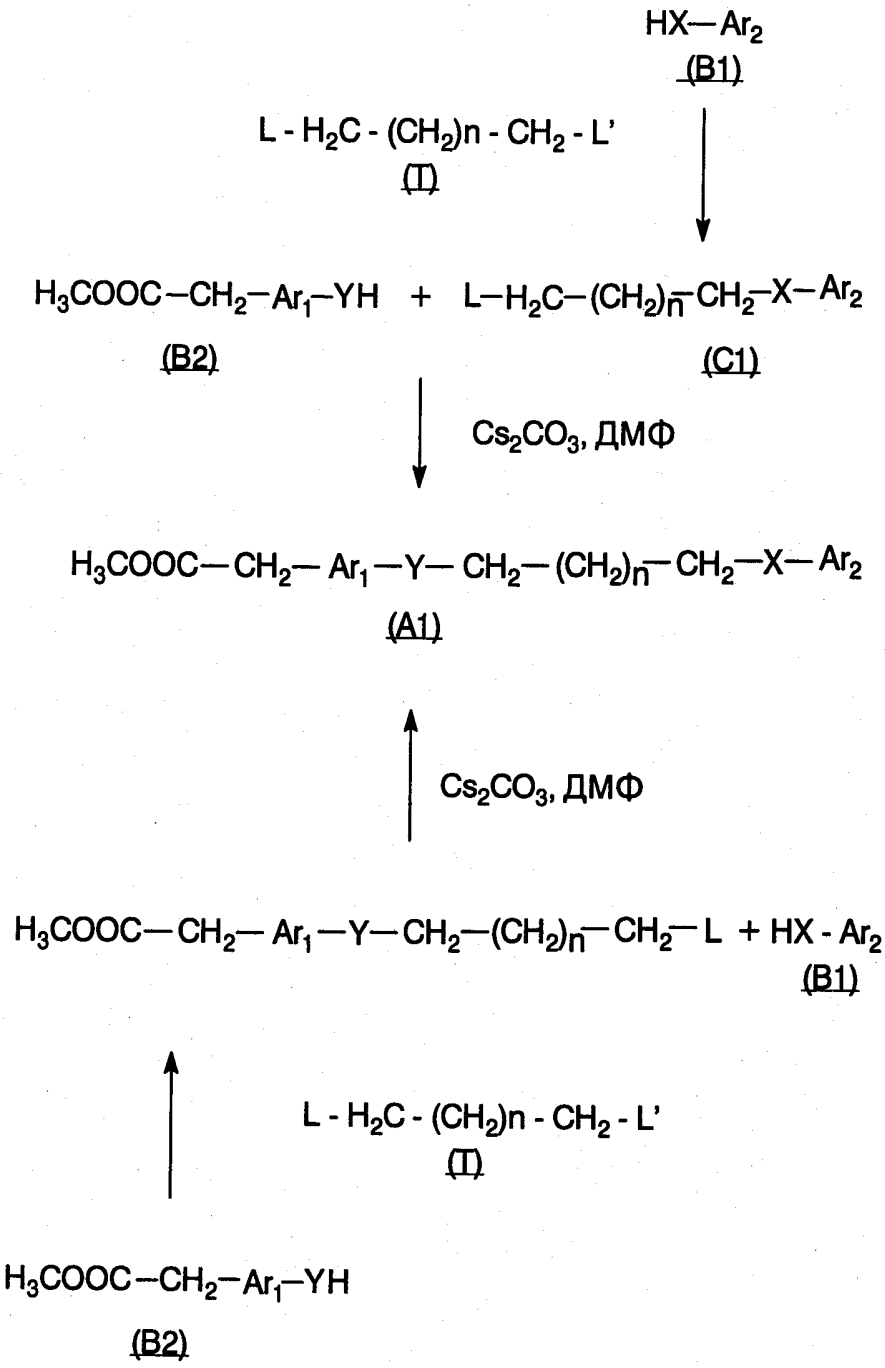
Схема 1



* N-бромосукцинимид

Алфа-бромирането на арилацетатния естер, който е междинното съединение A1 с халогениращ агент (напр. N-бромосукцинимид) в присъствието на база, дава халогенно междинно съединение, което може да бъде затворено в пръстен с тиокарбамид (Z=S) в присъствието на воден разтвор на силна киселина или на натриев ацетат в алкохолен разтворител, като 2-метоксиетанол, при повишени температури, за да се получат арилтиазолиндионите (I; Z=S) на заглавието.

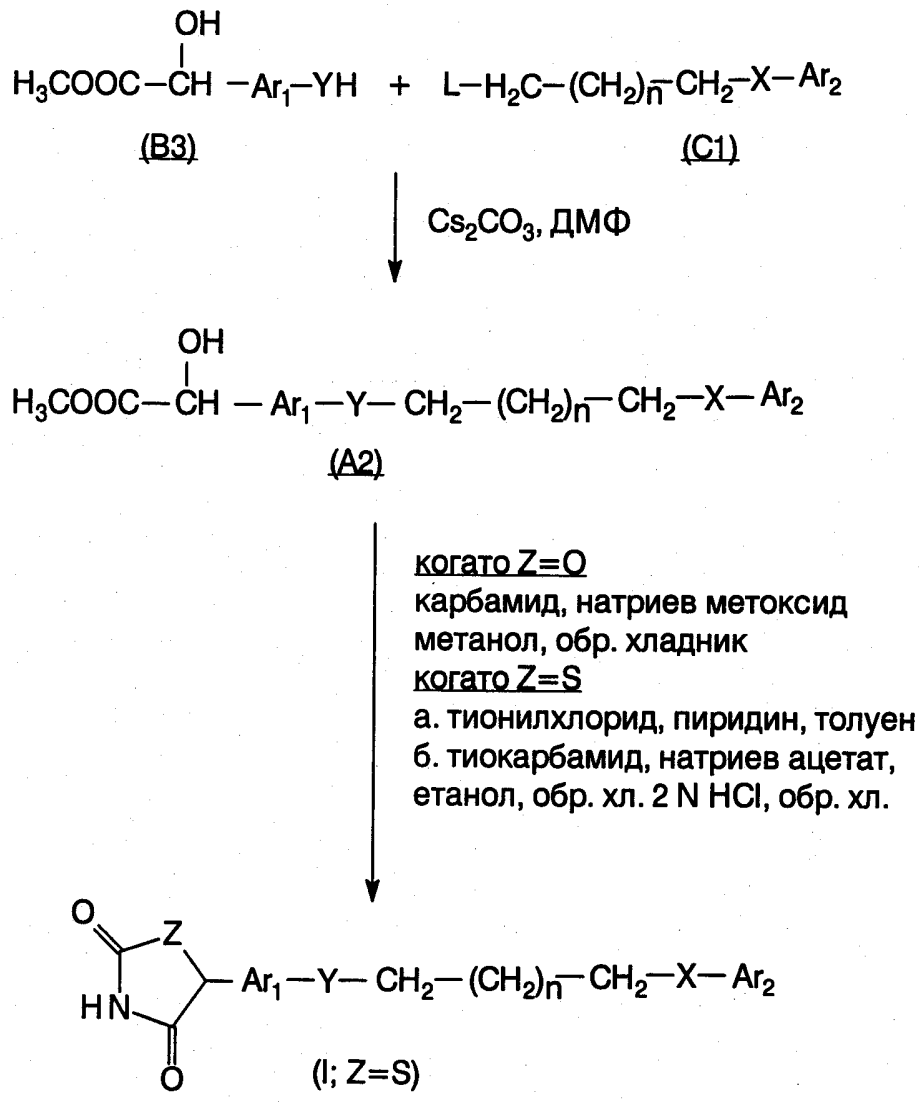
Схема 2



L и L' са еднакви или различни отцепващи се групи

На Схема 2 е показан синтеза на междинното съединение A1, което съдържа Ar_1 и Ar_2 части, свързани с ≥ 4 свързващи атома. Междинното съединение A1 може да се получи с конвергентен синтез, чрез първоначално свързване на съединяващото съединение T, притежаващо две отцепващи се крайни групи, към съответните Ar_1 и Ar_2; в T L и L' означават независимо един от друг традиционна отцепваща се група като халид (за предпочитане бромид) и сулфонилокси (напр. мезилат или тозилат). Обработката на присъединяващата се молекула C1 или C2 с другата арилна част B1 или B2, респ. при наличието на неорганична база (напр. $CsCO_3$) в разтвор на ДМФ дава съединеното междинно съединение A1, което е арилацетатен естер. Изходните материали T, B1 и B2 са търговско достъпни или могат да се получат по известни от органичния синтез методи. Съединенията с формула B2 могат да се получат съгласно методите описани в публикуваните Приложения на PCT 97/27857, 97/28115 и 97/28137.

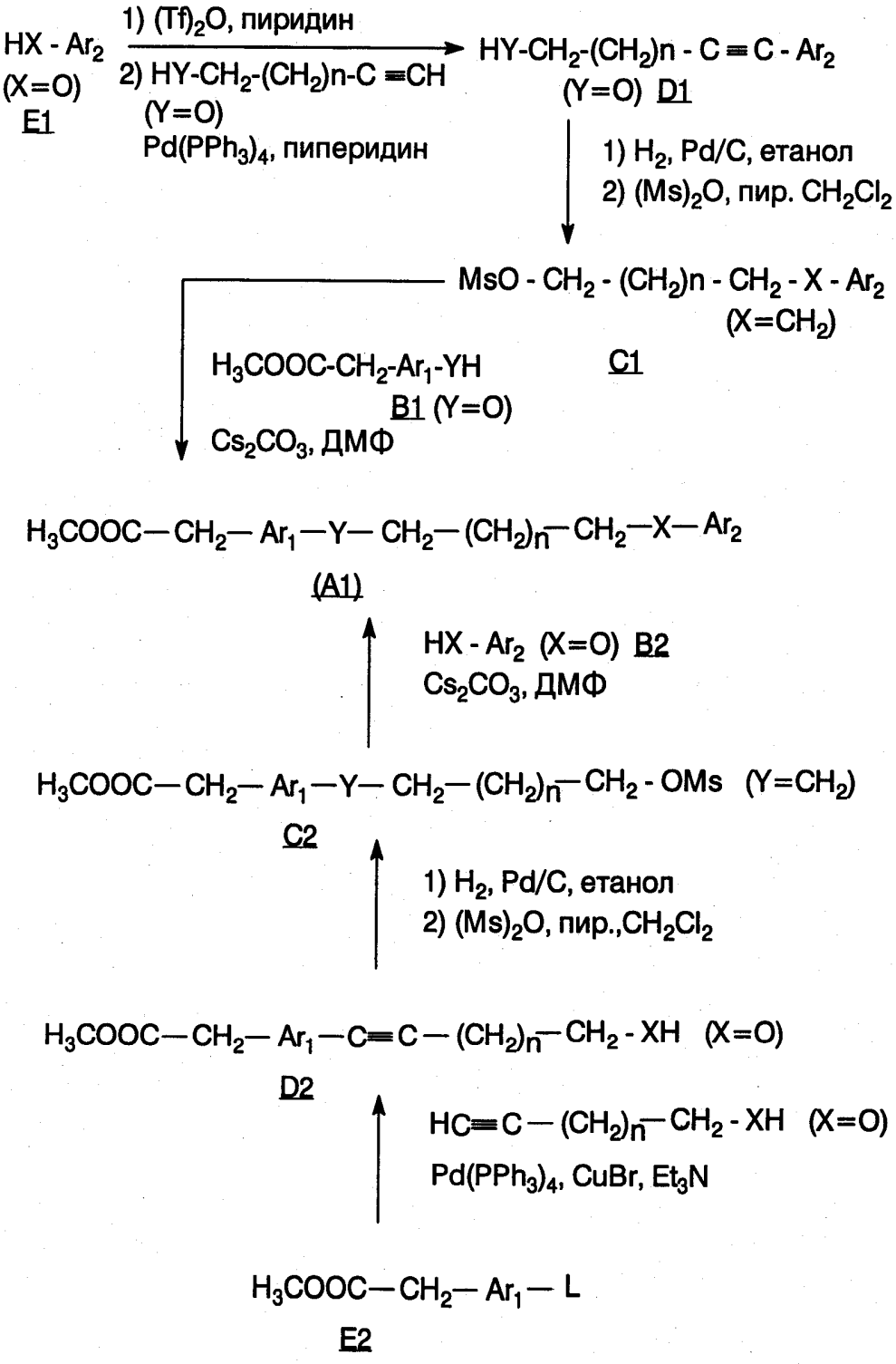
Схема 3


OH
H3COOC–CH –Ar1–YH + L–H2C–(CH2)n–CH2–X–Ar2
(B3)
(C1)
Cs2CO3, ДМФ
OH
H3COOC–CH –Ar1–Y– CH2–(CH2)n–CH2–X– Ar2
(A2)
когато Z=O
карбамид, натриев метоксид
метанол, обр. хладник
когато Z=S
а. тионилхлорид, пиридин, толуен
б. тиокарбамид, натриев ацетат,
етанол, обр. хл. 2 N HCl, обр. хл.
O
Z
HN
O
Ar1–Y– CH2–(CH2)n–CH2–X– Ar2
(I; Z=S)

13.07.00

На схема 3, подходящо заместен естер на бадемената киселина B3 реагира с Ar_2-производното C1, притежаващо отцепваща се група L, в присъствието на неорганична база, напр. цезиев карбонат. Полученият продукт A2 циклизира с карбамид в присъствието на база, напр. натриев метоксид, за да се получи желания продукт (I; Z=O). Съответно, хидрокси-групата на A2 може да бъде превърната в съответния хлорид, като се използва тионилхлорид и полученото съединение се превръща в пръстен, както е описано преди това в Схема 1, за да се получат съединенията с формула I, в които Z=S. Изходните материали за синтеза, показани в Схема 3 са или търговско достъпни или могат да се получат чрез познатите в органичния синтез методологии.

Схема 4



L е отцепваща се група
$(Tf)_2O$ = трифлуорометансулфонов анхидрид
$(Ms)_2O$ = метансулфонов анхидрид
пир. = пиридин

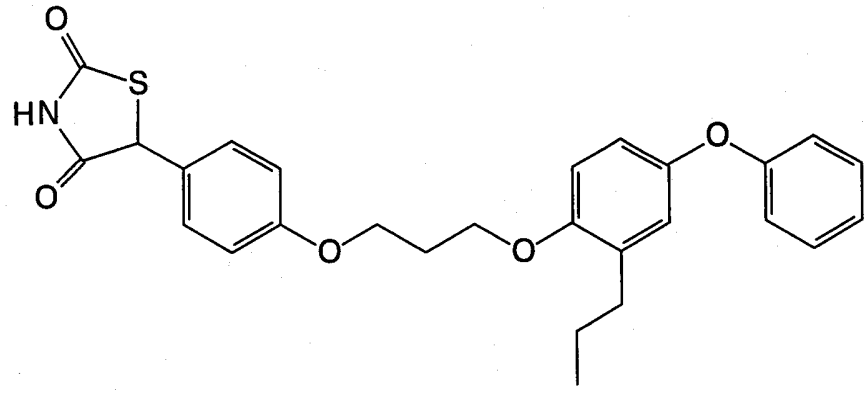
На схема 4 е показан синтеза на междинното съединение A1, което съдържа частта Ar_1 и Ar_2-частта, присъединена чрез свързващ агент с ≥ 4 атома, в който един от X или Y е кислород. Катализираното от паладий свързване на алкин към алилбромида (E1) или към трифлата E2, дава съответно D1 или D2. Хидрогенирането на алкина (D1 или D2) при атмосферно налягане позволява напълно наситения материал C1 или C2, който свързан или към B1 или B2, в присъствието на неорганична база (напр. Cs_2CO_3), в разтвор на диметилформамид (ДМФ), да даде свързаното междинно съединение A1, което представлява арилацетатен естер. Изходните материали използвани за синтеза в схема 4 са търговско достъпни или могат да се получат по познати от органичния синтез методологии.

Следващите примери са дадени само за да илюстрират изобретението и в никакъв случай не като ограничаващи го.

ПРИМЕРИ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА ИЗОБРЕТЕНИЕТО

ПРИМЕР 1

5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифеноксипропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап A: Получаване на метил-4-(3-бромопропокси)фенилацетат

Разтвор на метилов 4-хидроксифенилацетат (20 г, 0.12 мола), 1,3-дибромопропан (97.2 г, 0.48 мола) и цезиев карбонат (43.1 г, 0.13 мола) в сух ДМФ (диметилформамид) (250 мл) се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Реакционната смес се разпределя между

етилацетат и 0.2 N HCl. Органичният слой се промива двукратно с вода, след което се суши върху натриев сулфат, филтрува се и се изпарява до получаването на масло, което се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид / хексан (2:1) за получаване на съединението на заглавието. ^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.17 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.84 (d, 2H, J=8.7 Hz), 4.07 (t, 2H, J=5.8 Hz), 3.66 (s, 3H), 3.58 (t, 2H, J=6.5 Hz), 3.55 (s, 2H), 2.31 (q, 2H, J=6.3 Hz).

Етап Б: Получаване на метилов 4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)-пропокси)фенилацетат

Разтвор на продукта от етап А (11.0 г, 38.58 ммола), 4-фенокси-2-пропилфенол (Приложение на PCT WO 97/28115; 8.0 г, 35.07 ммола) и цезиев карбонат (12.0 г, 36.82 ммола) в ДМФ (80 мл) се разбъркват при 40°C в продължение на една нощ. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и 0.2N HCl. Органичният слой се промива двукратно с вода, суши се върху натриев сулфат, филтрува се и се изпарява до получаването на масло, което се хроматографира върху силикагел с 10% етилацетат в хексан за получаване на съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.18 (m, 4H), 7.02-6.70 (m, 8H), 4.17 (t, 2H, J= 6.3 Hz), 4.11 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.53 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.26 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.55 (hex, 2H, 5.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап В: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Разтвор на литиев бис(триметилсилил)амид (27.36 мл, 27.36 ммола) в сул ДМФ (80 мл) се обработва с триметилсилилхлорид (5.94 мл, 46.76 ммола) при -78°C. Към тази смес се прибавя на капки разтвор на продукта от етап Б (10.80 г, 24.87 ммола) в ТХФ (15 мл). Реакционната смес се разбърква 2 часа при -78°C. Прибавя се N-бромосукцинимид (4.65 г, 26.12 ммола) и сместа се оставя една нощ, за да се темперира до стайна температура. ТХФ се изпарява и остатъкът се разпределя между

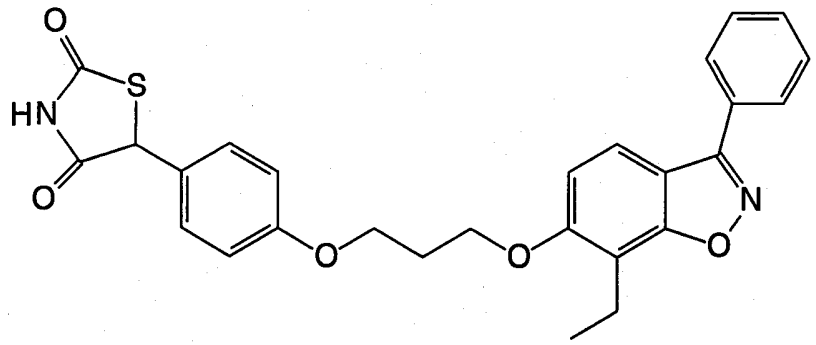
етилацетат и вода. Органичният слой се промива еднократно с вода, след което се суши върху натриев сулфат. Органичният слой се филтрува и изпарява за получаване на α-бромо-4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)фенилацетат във вид на масло.

Остатъчното масло се разтваря в метоксиетанол (100 мл) и се прибавят тиокарбамид (2.84 г, 37.31 ммола) и натриев ацетат (2.14 г, 26.12 ммола). Сместа се нагрява 5 часа при 115°C. Прибавя се солна киселина (19.43 мл, 6N) и сместа се нагрява при 115°C още 5 часа. Сместа се разпределя между етилацетат и вода. Органичният слой се промива двукратно с вода, суши се върху натриев сулфат, филтрува се и се изпарява до получаване на масло, което се хроматографира върху силикагел с 1% метанол в метиленхлорид за получаване на съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (br s, 1H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.02-6.79 (m, 8H), 5.32 (s, 3H), 4.17 (t, 2H, J= 6.3 Hz), 4.11 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.53 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.26 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.55 (hex, 2H, 5.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 2

5-[4-(3-(7-пропил-3-фенил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-фенил-6-бенз[4,5]-изоксазолилокси)пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, етап Б, с използване на 7-пропил-3-фенил-6-хидроксибенз[4,5]-изоксазол (Приложение на PCT WO 97/28137), като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.92 (dd, 2H, J=7.9, 2.6 Hz), 7.64 (d, 1H, J=8.7), 7.52 (m, 3H), 7.18 (d, 2H, J=8.6 Hz), 7.01 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.86 (dd, 2H, J=8.7, 2.1 Hz), 4.26 (t, 2H, J=6.1 Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.90 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.31 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.71 (hex, 2H, J=5.7 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(7-пропил-3-фенил-6-бенз[4,5]изоксазолил-окси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

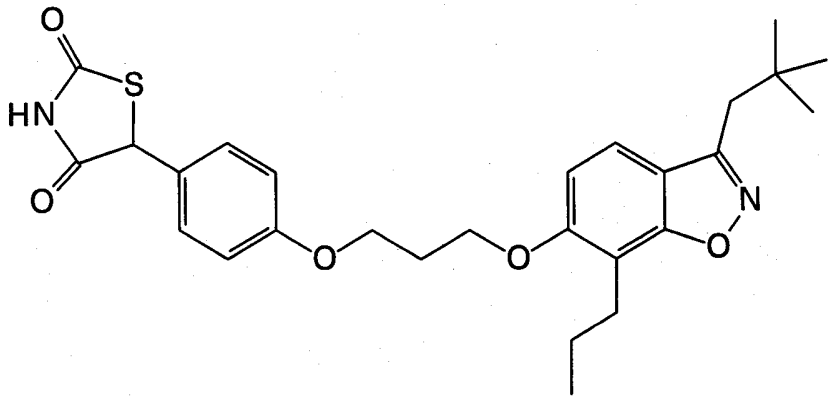
Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В, с използване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-фенил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23 (br s, 1H), 7.92 (dd, 2H, J=7.9, 2.6 Hz), 7.64 (d, 1H, J=8.7), 7.52 (m, 3H), 7.31 (d, 2H, J=8.6 Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.92 (dd, 2H, J=8.7, 2.1 Hz), 4.26 (t, 2H, J=6.1 Hz), 4.20 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.90 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.31 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.71 (hex, 2H, J=5.7 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър -CI (химична йонизация): m/e = 503 (M+1).

ПРИМЕР 3

5-[4-(3-(7-пропил-3-неопентил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-неопентил-6-бенз[4,5]-изоксазолилокси)пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап Б, с използване на 7-пропил-3-неопентил-6-хидрокси-бенз[4,5]-изоксазол (Приложение на PCT WO 97/28137), като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (d. 1H, J=8.7 Hz), 7.17 (dd, 2H, J=8.7, 2.1 Hz), 6.90 (d, 1H, J=8.7 Hz), 6.86 (dd, 2H, J=8.7, 2.1 Hz), 4.23 (t, 2H, J=6.0 Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.85 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.78 (s, 2H), 2.28 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.66 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 1.02 (s, 9H), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

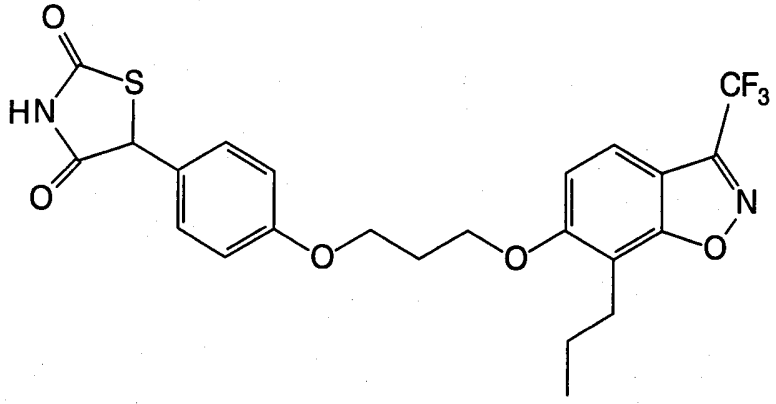
Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(7-пропил-3-неопентил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В, с използване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-неопентил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (br s, 1H), 7.34-7.30 (m, 3H), 6.88-6.93 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 4.24-4.17 (m, 4H), 2.82 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.78 (s, 2H), 2.28 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.66 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 1.02 (s, 9H), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 4

5-[4-(3-(7-пропил-3-трифлуорометил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)-фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-трифлуорометил-6-бенз[4,5]-изоксазолилокси)пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, етап Б, с използване на 7-пропил-3-трифлуорометил-6-хидроксибенз[4,5]-изоксазол (Приложение на PCT WO 97/28137), като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (d. 1H, J=8.2 Hz), 7.18 (dd, 2H, J=8.7, 2.1 Hz), 7.05 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.86 (dd, 2H, J=8.7, 2.1 Hz), 4.27 (t, 2H, J=6.0 Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.65 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.88 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.30 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.66 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(7-пропил-3-трифлуорометил-6-бенз[4,5]изо-ксазолилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, етап В, с използване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-трифлуорометил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

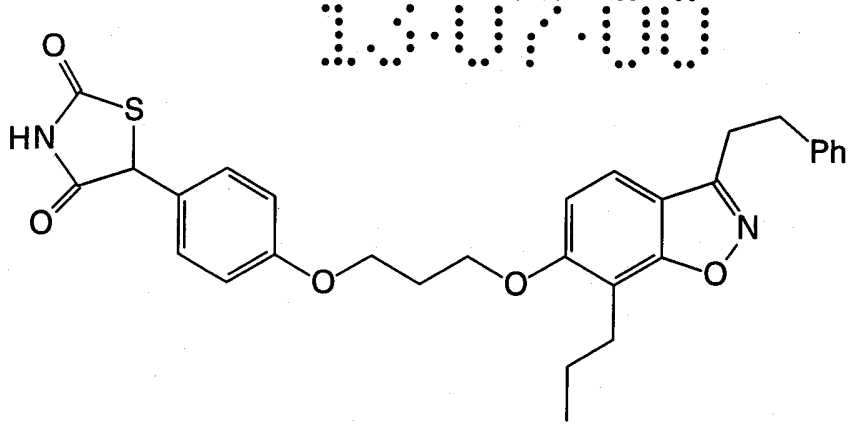
^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (br s, 1H), 7.53 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.32 (dd, 2H, J=8.7, 2.1 Hz), 7.06 (d, 1H, J=8.6Hz), 6.92 (dd, 2H, J=8.7, 2.1 Hz), 5.32 (s, 1H), 4.27 (t, 2H, J=6.1 Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.1 Hz), 2.85 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.28 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.66 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-CI: m/e = 512.3 ($M+NH_4$).

ПРИМЕР 5

5-[4-(3-(7-пропил-3-фенетил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

13707.00



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-фенетил-6-бенз[4,5]-изо-ксазолилокси)пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, етап Б, с използване на 7-пропил-3-фенетил-6-хидроксибенз[4,5]-изоксазол (Приложение на PCT WO 97/28137), като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.16 (m, 8H), 6.88-6.84 (m, 3H), 4.21 (t, 2H, J=6.0 Hz), 4.16 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 3.22-3.12 (m, 4H), 2.85 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.66 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(7-пропил-3-фенетил-6-бенз[4,5]изоксазо-лилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, етап В, с използване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-фенетил-6-бенз[4,5]изо-ксазолилокси)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

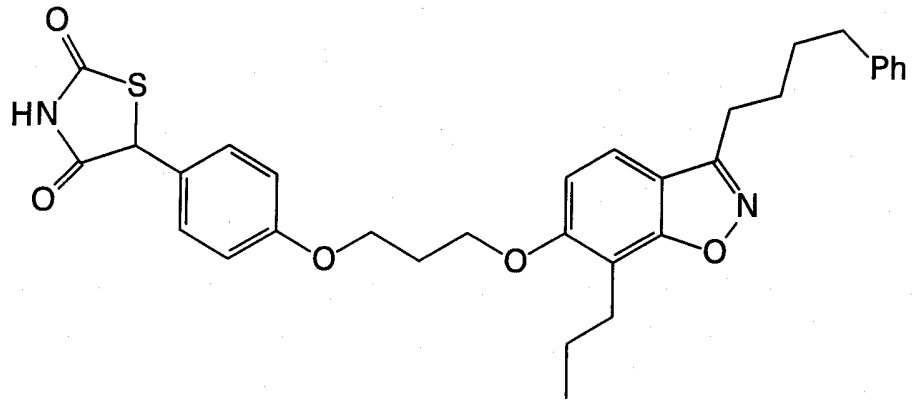
^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (br s, 1H), 7.32-7.19 (m, 8H), 6.93-6.86 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 4H), 3.22-3.10 (m, 4H), 2.85 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.66 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-CI: m/e = 531.5 (M+1).

1307.00

ПРИМЕР 6

5-[4-(3-(7-пропил-3-фенетилбутил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-фенетилбутил-6-бенз[4,5]-изоксазолилокси)пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, етап Б, с използване на 7-пропил-3-фенетилбутил-6-хидроксибенз[4,5]-изоксазол като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.26-7.13 (m, 8H), 6.88-6.84 (m, 2H), 4.21 (t, 2H, J=6.0 Hz), 4.16 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.91 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.82 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.66 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.90 - 1.70 (m, 4H), 1.66 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(7-пропил-3-фенетилбутил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, етап В, с използване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-фенетилбутил)-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

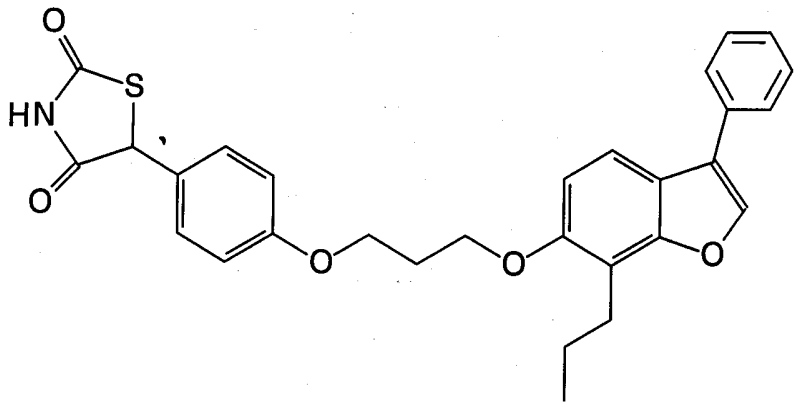
^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.10 (br s, 1H), 7.32-7.29 (m, 3H), 7.26-7.20 (m, 2H), 7.17-7.11 (m, 3H), 6.93-6.87 (m, 3H), 4.23-4.16 (m, 4H), 2.91 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.82 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.66 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.90-1.70 (m, 4H), 1.66 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ: m/e = 559.7 (M+1).

13.07.00

ПРИМЕР 7

5-[4-(3-(7-пропил-3-фенилбензофуран-6-ил)окси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-фенилбензофуран-6-ил)пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, етап Б, с използване на 6-хидрокси-7-пропил-3-фенилбензофуран (Приложение на PCT WO 97&27857) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.69 (s, 1H), 7.68-7.59 (m, 2H), 7.54 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.45-7.131 (m, 3H), 7.18-7.15 (m, 2H), 6.92 (d, 1H, J=8.5), 6.90-6.85 (m, 2H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.88 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.66 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(7-пропил-3-фенилбензофуран-6-ил)-окси)пропокси)фенил]2,4-тиазолидиндион

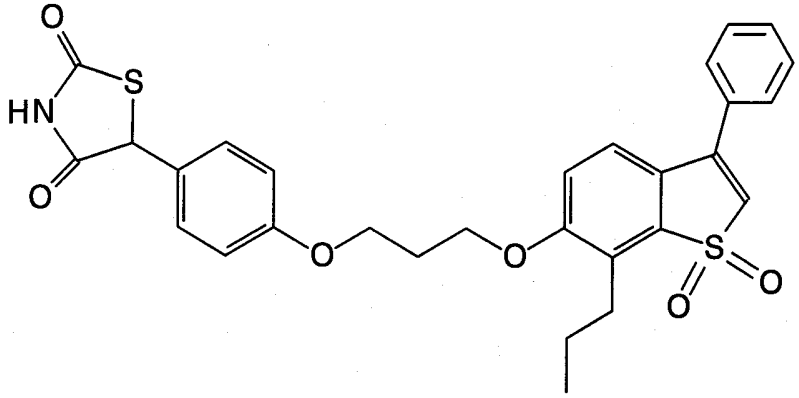
Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В, с използване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-фенилбензофуран-6-ил)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (br s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.63-7.59 (m, 2H), 7.55 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.45-7.40 (m, 2H), 7.36-7.27 (m, 3H), 6.90-6.55 (m, 3H), 5.31 (s, 1H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.88 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.66 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ: m/e = 502.4 (M+1).

ПРИМЕР 8

5-[4-(3-(7-пропил-3-фенилбензотиофен-1,1-диоксид-6-ил)окси)пропокси)-фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-фенилбензотиофен-1,1-диоксид-6-ил)пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, етап Б, с използване на 6-хидрокси-7-пропил-3-фенилбензотиофен-1,1-диоксид като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.42 (m, 4H), 7.31 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.19-7.16 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.92-6.83 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.95 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.71 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 1.01 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(7-пропил-3-фенилбензотиофен-1,1-диоксид-6-ил)пропокси)фенил]2,4-тиазолидиндион

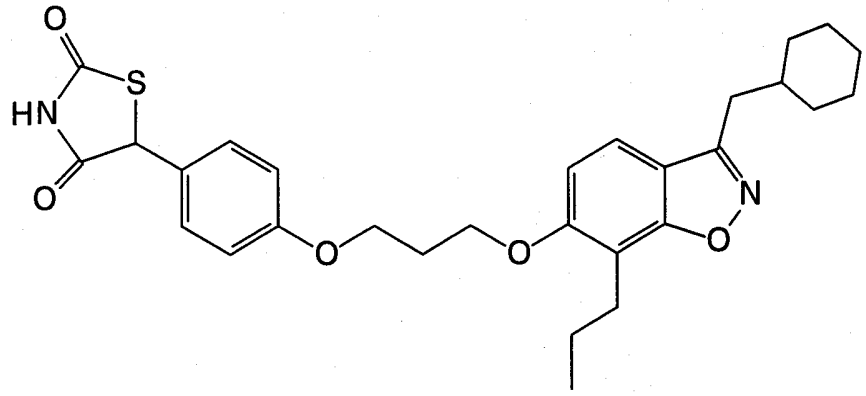
Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В, с използване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-фенилбензотиофен-1,1-диоксид-6-ил)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (br s, 1H), 7.50-7.42 (m, 4H), 7.31 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.19-7.16 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.92-6.83 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.21-4.16 (m, 4H), 2.95 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.71 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 1.01 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ: m/e = 567.3 ($M+NH_4$).

ПРИМЕР 9

5-[4-(3-(7-пропил-3-циклохексилметил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-циклохексилметил-6-бенз[4,5]-изоксазолилокси)пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, етап Б, с използване на (3-циклохексилметил-6-хидрокси-7-пропил)- бенз[4,5]-изоксазол като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.32 (dd, 2H, J=6.7 Hz), 6.93-6.88 (m, 3H), 4.23-4.17 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.72 (s, 2H), 2.84 (t, 2H, J=6.3 Hz), 2.77 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.85 - 1.00 (m, 13H), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

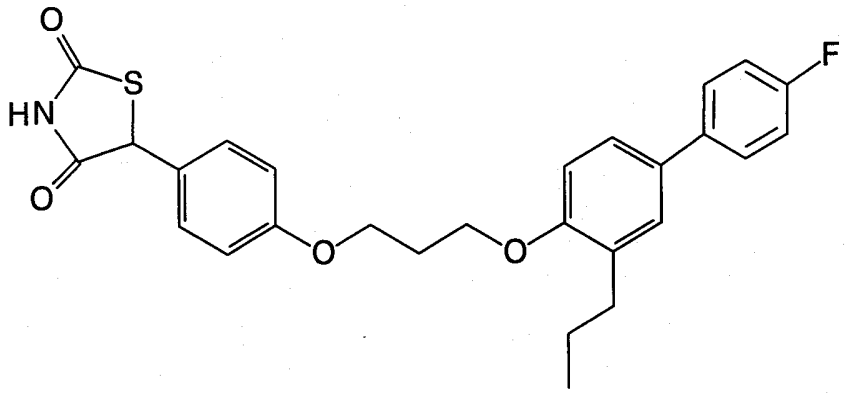
Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(7-пропил-3-циклохексилметил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, етап В, с използване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-циклохексилметил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (s, 1H), 7.36 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.32 (dd, 2H, J=6.7, 1.9 Hz), 6.93-6.88 (m, 3H), 5.32 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 4H), 2.84 (t, 2H, J=6.3 Hz), 2.77 (t, 2H, J=7.0 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.85 - 1.00 (m, 13H), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 10

5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-флуоробифенилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(2-пропил-(4'-флуоробифенилокси)-пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап Б, с използването на 2-пропил-4-(4-флуорофенил)фенол като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.24 (m, 4H), 7.02-6.79 (m, 7H), 4.20-4.16 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.70 (s, 2H), 2.53 (t, 2H, 7.4 Hz), 2.26 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.55 (hex, 2H, 5.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-флуоробифенилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

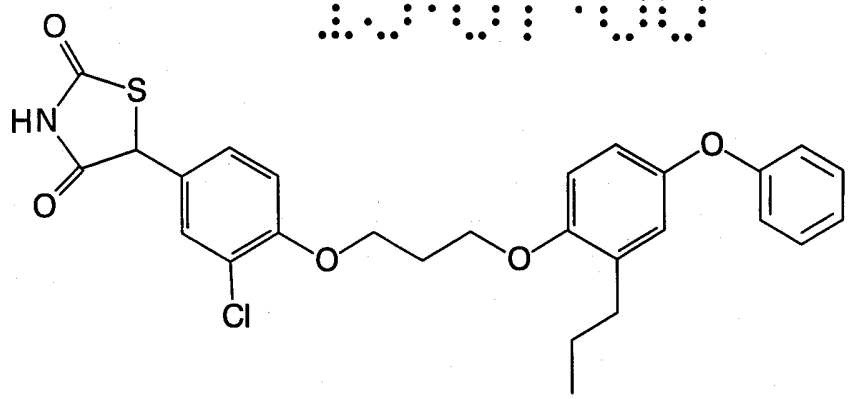
Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 4-(3-(2-пропил-(4'-флуоробифенилокси)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (br s, 1H), 7.32-7.24 (m, 4H), 7.02-6.79 (m, 7H), 5.32 (s, 3H), 4.20-4.16 (m, 4H), 2.53 (t, 2H, 7.4 Hz), 2.26 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.55 (hex, 2H, 5.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 11

5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-3-хлорофенил]-2,4-тиазолидиндион

13.07.00



Етап А: Получаване на фенилов етер на 4-(3-бромопропокси)-3-пропилфенил

Разтвор на 4-феноксн-2-пропилфенол (12.0 г, 52.60 ммола), 1,3-дибромопропан (31.86 г, 157.81 ммола) и цезиев карбонат (18.0 г, 55.23 ммола) в сух ДМФ (110 мл) се разбърква при стайна температура в продължение на една нощ. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и 0.2N HCl. Органичната фаза се промива двукратно с вода, след това се суши върху натриев сулфат. Органичната фаза се филтрува и изпарява до получаване на масло, което се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/хексан (1:1), за да даде съединението на заглавието.

Етап Б: Получаване на метилов 4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)-пропокси)-3-хлорофенилацетат

Разтвор на продукта от етап А (2.5 г, 7.18 ммола), метилов 3-хлоро-4-хидроксифенилацетат (1.42 г, 7.11 ммола) и цезиев карбонат (2.43 г, 7.45 ммола) в ДМФ (20 мл) се разбърква при 40°С в продължение на една нощ. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и 0.2N HCl. Органичният слой се промива двукратно с вода, след това се суши върху натриев сулфат. Органичната фаза се филтрува и изпарява до масло, което се хроматографира върху силикагел с 10% етилацетат в хексан за получаване на съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.29 (m, 3H), 7.10 (dd, 1H, J= 8.4, 2.1), 7.00 (t, 1H, J=7.3 Hz), 6.92-6.80 (m, 6H), 4.22 (t, 2H, J=6.1 Hz), 4.16 (t, 2H, J=6.0 Hz),

3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.53 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.30 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.55 (hex, 2H, 5.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

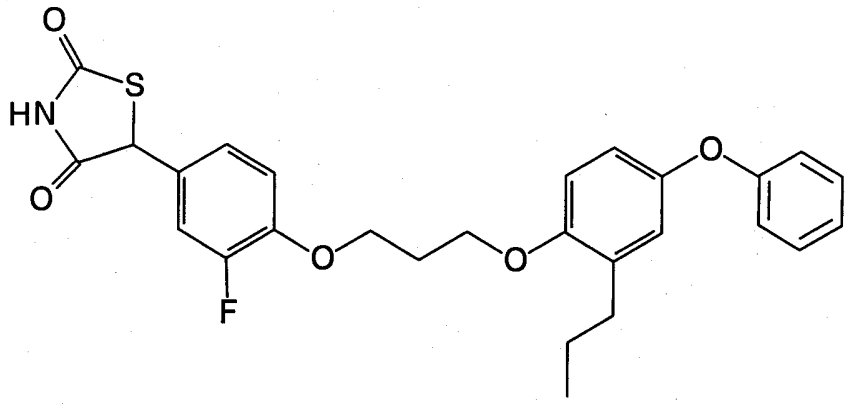
Етап В: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-3-хлорофенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-3-хлорофенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.46 (br s, 1H), 7.42 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.02-6.80 (m, 7H), 5.27 (s, 1H), 4.24 (t, 2H, J=6.1 Hz), 4.15 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.53 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.30 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.55 (hex, 2H, 5.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 12

5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-3-флуорофенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-3-флуорофенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 11, етап Б с използване на метилов 3-флуоро-4-хидроксифенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.28 (m, 3H), 7.11 (dd, 1H, J= 8.4, 2.1), 7.03 (t, 1H, J=7.3 Hz), 6.92-6.82 (m, 6H), 4.24 (t, 2H, J=6.1 Hz), 4.14 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.66 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.51 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.31 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.54 (hex, 2H, 5.6 Hz), 0.86 (t, 3H, J=7.3 Hz).

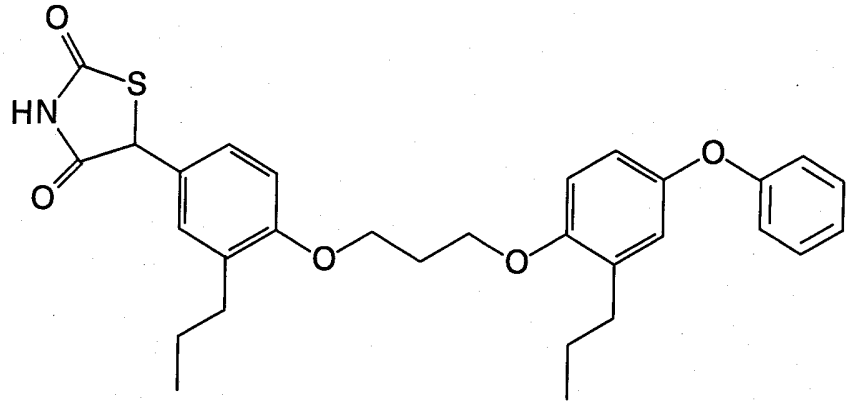
Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-3-флуорофенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-3-флуорофенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (br s, 1H), 7.42 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.02-6.80 (m, 7H), 5.27 (s, 1H), 4.24 (t, 2H, J=6.1 Hz), 4.15 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.53 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.30 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.55 (hex, 2H, 5.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 13

5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-3-пропилфенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)-пропокси)-3-пропилфенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 11, етап Б с използване на 4-хидрокси-3-пропилфенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.07-6.80 (m, 9H), 4.18-4.13 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.58-2.53 (m, 4H), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.61-1.55 (m, 4H), 0.96-0.86 (m, 6H).

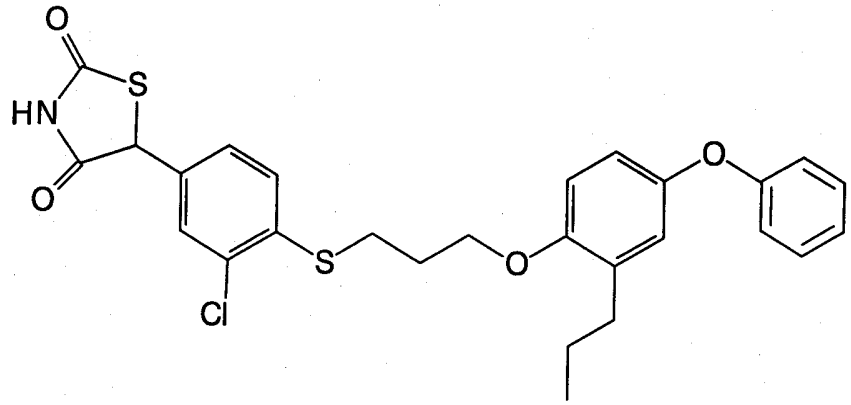
Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-3-пропилфенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-3-пропилфенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (br s, 1H), 7.28-7.24 (m, 2H), 7.18 (dd, 1H, J=8.4, 2.3 Hz), 7.12 (d, 1H, J=2.5 Hz), 7.00 (t, 1H, J=7.4 Hz), 6.92-6.79 (m, 6H), 5.30 (s, 1H), 4.18-4.13 (m, 4H), 2.58-2.53 (m, 4H), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.61-1.55 (m, 4H), 0.96-0.86 (m, 6H).

ПРИМЕР 14

5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропилтио)-3-хлорофенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 3-хлоро-4-(3-бромопропилтио)фенилацетат

Към разтвор на метилов 3-хлоро-4-диметилкарбамоилтиофенилацетат (8.5 г, 0.0295 мола) в метанол (30 мл) се прибавя 25% NaOMe в метанол (7.0 мл, 0.034 мола). Реакционната смес се нагрява два часа под обратен хладник. Анализът с тънкослойна хроматография (ТСХ) показва остатък от изходния карбамат. Прибавя се допълнително количество NaOMe/MeOH (1.0 мл) и сместа се разбърква нови 30 минути под обратен хладник. След охлаждане до стайна температура тиолатният разтвор се прибавя на капки към разтвор на 1,3-дибромопропан (12 мл, 0.12 мола) в метанол (30 мл). Полученият разтвор се нагрява 3 часа под обратен хладник, след което се охлажда до стайна температура. След престой една нощ, реакцията се закалява чрез изливане в ледена вода. След настройка до pH 1 с конц. HCl, водният разтвор се екстрахира с етилацетат (EtOAc) (0.2 л, след това 2

x 0.1 л). Събраните органични фази се промиват с вода, солев разтвор, сушат се върху безводен $MgSO_4$, филтруват се и се концентрират. Остатъкът се хроматографира върху силикагел с 10% етилацетат в хексан, за да се получи съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.25-7.32 (m, 2H), 7.15 (dd, 1H, J=8.1, 1.8 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 3.55 (t, 2H, J=7.7 Hz), 3.10 (t, 2H, J=7.7 Hz), 2.18 (m, 2H).

Етап Б: Получаване на метилов 4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропилтио)-3-хлорофенилацетат

Разтвор на фенилов етер на 4-(3-бромопропокси)-3-пропилфенил (2.5 г, 7.18 ммола), метилов 3-хлоро-4-хидроксифенилацетат (1.42 г, 7.11 ммола) и цезиев карбонат (2.43 г, 7.45 ммола) в ДМФ (20 мл) се разбърква една нощ при 40°C. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и 0.2 N HCl. Органичният слой се промива двукратно с вода, след това се суши върху натриев сулфат. Органичната фаза се филтрува и изпарява до масло, което се хроматографира върху силикагел с 10% етилацетат в хексан за получаване на съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.29 (m, 3H), 7.10 (dd, 1H, J=8.4, 2.1 Hz), 7.00 (t, 1H, J=7.3 Hz), 6.92-6.80 (m, 6H), 4.22 (t, 2H, J=6.1 Hz), 4.16 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.53 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.30 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.55 (hex, 2H, 5.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

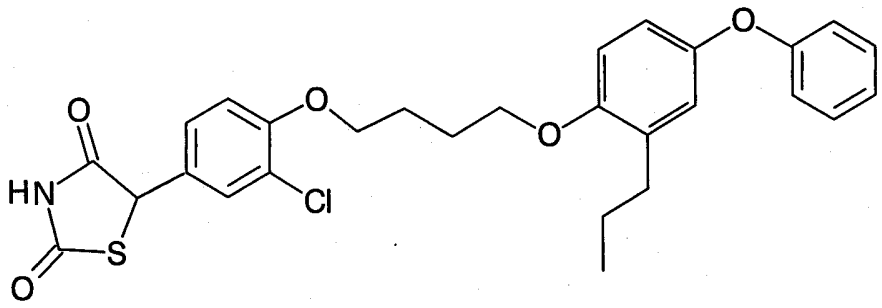
Етап В: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропилтио)-3-хлорофенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В, с използване на метилов 4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропилтио)-3-хлорофенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.60 (br s, 1H), 7.42 (d, 1H, J=2.3 Hz), 7.29-7.23 (m, 3H), 7.02-6.80 (m, 7H), 5.27 (s, 1H), 4.24 (t, 2H, J=6.1 Hz), 4.15 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.53 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.30 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.55 (hex, 2H, 5.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 15

5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-3-хлорофенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на фенилов етер на 4-(4-бромобутокси)-3-пропилфенил

Разтвор на 4-фенокси-2-пропилфенол (25.0 г, 011 мола), 1,4-дибромобутан (70.99 г, 0.33 мола) и цезиев карбонат (39.28 г, 0.12 мола) в сух ДМФ (250 мл) се разбърква една нощ при стайна температура. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и 0.2N HCl. Органичният слой се промива двукратно с вода, суши се върху натриев сулфат, филтрува се и се изпарява до получаване на масло, което се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/хексан (1:1), за да даде съединението на заглавието.

Етап Б: Получаване на метилов 4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)-3-хлорофенилацетат

Разтвор на фенилов етер на 4-(4-бромобутокси)-3-пропилфенил (5.7 г, 15.75 ммола), метилов 3-хлоро-4-хидроксифенилацетат (3.0 г, 15.00 ммола) и цезиев карбонат (5.38 г, 16.50 ммола) в ДМФ (50 мл) се разбърква една нощ при 40°C. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и 0.2N HCl. Органичният слой се промива двукратно с вода, след това се суши върху натриев сулфат. Органичната фаза се филтрува и изпарява до масло, което се хроматографира върху силикагел с 10% етилацетат в хексан за получаване на съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28-7.24 (m, 3H), 7.10 (dd, 1H, J=8.4, 2.2 Hz), 7.02-6.98 (m, 1H), 6.92-6.76 (m,6H), 4.09 (t, 2H, J=5.7 Hz), 4.01 (t, 2H, J=5.8Hz), 3.67

(s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.53 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.02 (m, 4H), 1.55 (hex, 2H, 5.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

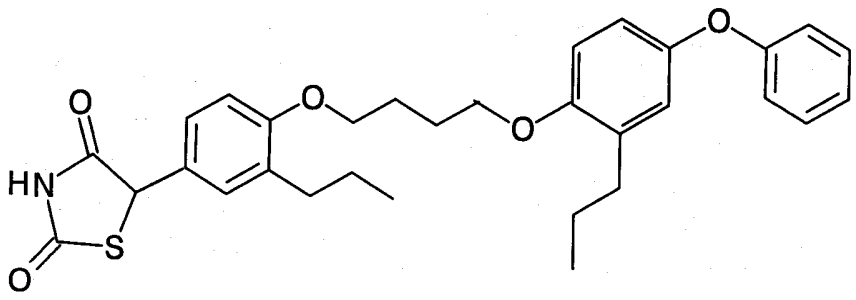
Етап В: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-3-хлорофенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)-3-хлорофенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.12 (br s, 1H), 7.42 (d, 1H, J=2.4 Hz), 7.28-7.23 (m, 3H), 7.02-6.75 (m, 7H), 5.28 (s, 1H), 4.09 (t, 2H, J=5.7 Hz), 4.03 (t, 2H, J=5.8 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.52 (s, 2H), 2.53 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.02 (m, 4H), 1.55 (hex, 2H, 5.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 16

5-[4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)-3-хлорофенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)-3-пропилфенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 15, етап А с използване на метилов 3-пропил-4-хидроксифенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.25 (m, 2H), 7.04-6.76 (m, 9H), 4.02-4.00 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.61-2.53 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 4H), 0.98-0.90 (m, 6H).

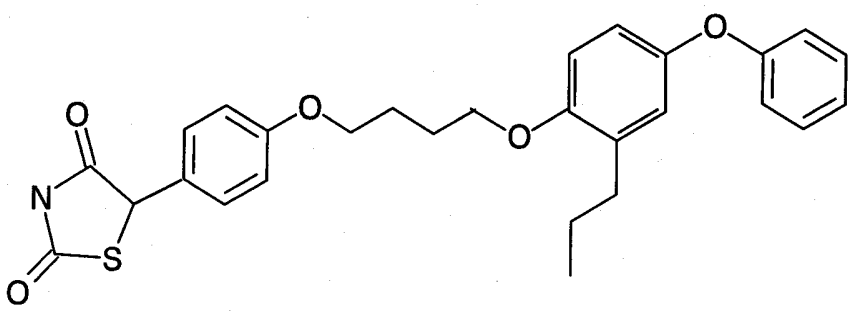
Етап Б: Получаване на 5-[4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)-3-пропилфенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В с използване на 4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)-бутокси)-3-пропилфенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (br s, 1H), 7.29-7.24 (m, 2H), 7.19-6.12 (m, 2H), 7.02-6.90 (m, 1H), 6.84-6.75 (m, 6H), 5.30 (s, 1H), 4.02-4.00 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.61-2.53 (m, 4H), 2.03-1.98 (m, 4H), 1.68-1.55 (m, 4H), 0.98-0.90 (m, 6H).

ПРИМЕР 17

5-[4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)-фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 15, етап А с използване на метилов 4-хидроксифенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.23 (m, 5H), 7.02-6.76 (m, 7H), 4.02-4.00 (m, 4H), 2.54 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.01-1.94 (m, 4H), 1.56 (hex, 2H, J=6.7 Hz), 0.90 (t, 3H, J=7.4 Hz).

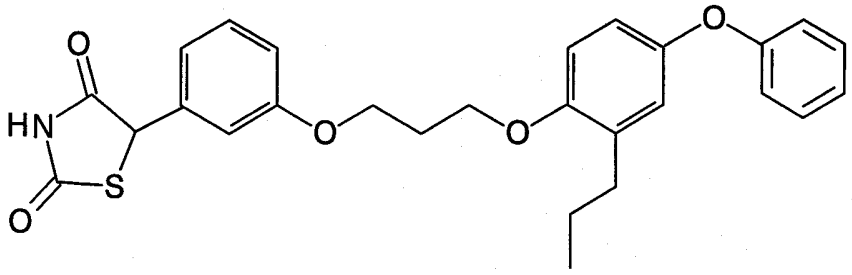
Етап Б: Получаване на 5-[4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (br s, 1H), 7.32-7.23 (m, 5H), 7.02-6.76 (m, 7H), 5.32 (s, 1H), 4.02-4.00 (m, 4H), 2.54 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.01-1.94 (m, 4H), 1.56 (hex, 2H, J=6.7 Hz), 0.90 (t, 3H, J=7.4 Hz).

ПРИМЕР 18

5-[3-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 3-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)-пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 11, етап Б, с използване на метилов 3-хидроксифенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.19 (m, 3H), 7.01-6.72 (m, 9H), 4.16 (t, 2H, J=6.2 Hz), 4.11 (t, 2H, 6.1 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.55 (t, 2H, J=6.2 Hz), 2.27 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.56 (hex, 2H, J=7.2 Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.3 Hz).

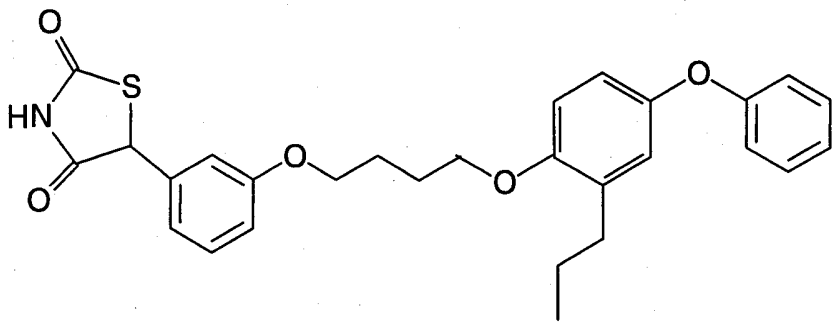
Етап Б: Получаване на 5-[3-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 3-(3-(2-пропил-4-феноксифенок-си)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.48 (br s, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 7.02-6.79 (m, 9H), 5.30 (s, 1H), 4.16 (t, 2H, 6.2 Hz), 4.11 (t, 2H, J=6.1 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.55 (t, 2H, J=6.2 Hz), 2.27 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.56 (hex, 2H, J=7.2 Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 19

5-[3-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 3-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)-фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 15, етап А с използване на метилов 3-хидроксифенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.22 (m, 5H), 7.01-6.76 (m, 7H), 4.01-4.00 (m, 4H), 2.54 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.01-1.94 (m, 4H), 1.55 (hex, 2H, J=6.7 Hz), 0.91 (t, 3H, J=7.4 Hz).

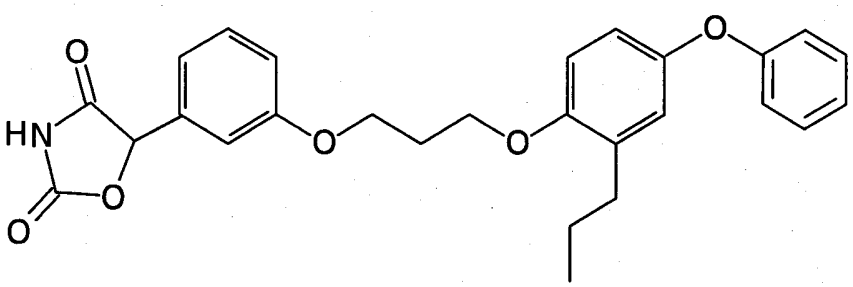
Етап Б: Получаване на 5-[3-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)-фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 3-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.93 (br s, 1H), 7.31-7.22 (m, 5H), 7.00-6.75 (m, 7H), 5.31 (s, 1H), 4.02-4.00 (m, 4H), 2.53 (t, 2H, J=6.4 Hz), 2.01-1.93 (m, 4H), 1.55 (hex, 2H, J=6.7 Hz), 0.91 (t, 3H, J=7.4 Hz).

ПРИМЕР 20

5-[3-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)фенил]-2,4-оксазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 3-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)-пропокси)манделат

Разтвор на метилов 3-хидроксиманделат (253 мг, 1.39 ммола), фенилов етер на 4-(3-бромопропокси)-3-пропилфенил (500 мг, 1.44 ммола) и цезиев карбонат (475 мг, 1.46 ммола) в сух ДМФ (5 мл) се разбърква една нощ при стайна температура. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и 0.2N HCl. Органичният слой се промива двукратно с вода, след това се суши върху натриев сулфат. Органичната фаза се филтрува и изпарява до масло, което се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид/хексан (1:1), за да даде съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.24 (m, 3H), 7.03-6.79 (m, 9H), 5.12 (d, 1H, J=5.7 Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.2 Hz), 4.13 (t, 2H, J=6.1 Hz), 3.40 (d, 1H, J=5.7 Hz), 2.55 (t, 2H, J=6.2 Hz), 2.27 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.56 (hex, 2H, J=7.2 Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.3 Hz).

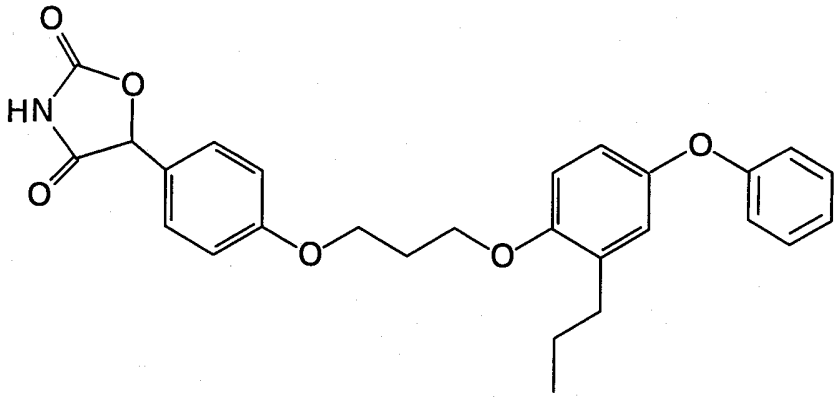
Етап Б: Получаване на 5-[3-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-фенил]-2,4-оксазолидиндион

Разтвор на метилов 3-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-манделат (194 мг), карбамид (39 мг) и натриев метоксид (0.90 мл, 0.5 М) се нагрява една нощ под обратен хладник. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и вода. Органичният слой се промива двукратно с вода, суши се върху натриев сулфат, филтрува се и се изпарява до получаването на масло, което се хроматографира върху силикагел с 3% метанол в метиленхлорид, за да се получи съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (t, 1H, J=7.6 Hz), 7.30-7.24 (m, 2H), 7.03-6.79 (m, 9H), 5.74 (s, 1H), 4.18 (t, 2H, J=6.2 Hz), 4.13 (t, 2H, J=6.1 Hz), 2.55 (t, 2H, J=6.2 Hz), 2.27 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.56 (hex, 2H, J=7.2 Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 21

5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)фенил]-2,4-оксазолидиндион



Етап А: Получаване на етилов 4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-манделат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 20, етап А с използване на етилов 4-хидроксиманделат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.24 (m, 5H), 7.01 (t, 1H, J=7.4 Hz), 6.92-6.79 (m, 6H), 5.03 (d, 1H, J=5.7 Hz), 4.26 (quart, 2H, J=7.4 Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.2 Hz), 4.13 (t, 2H, J=6.1 Hz), 3.36 (d, 1H, J=5.7 Hz), 2.55 (t, 2H, J=6.2 Hz), 2.27 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.56 (hex, 2H, J=7.2 Hz), 1.21 (t, 3H, J=7.2 Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.3 Hz).

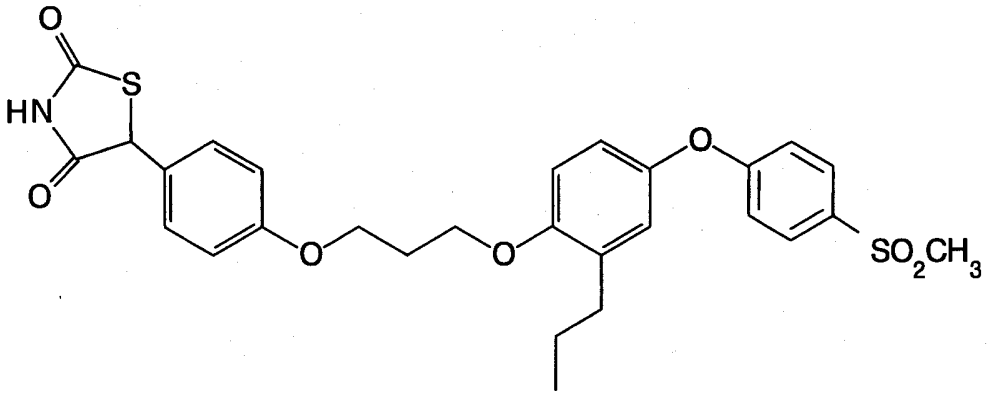
Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)-фенил]-2,4-оксазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 20, етап Б с използване на етилов 4-(3-(2-пропил-4-феноксифенокси)пропокси)манделат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.24 (m, 5H), 7.01 (t, 1H, J=7.4 Hz), 6.92-6.79 (m, 6H), 5.74 (s, 1H), 4.18 (t, 2H, J=6.2 Hz), 4.13 (t, 2H, J=6.1 Hz), 2.55 (t, 2H, J=6.2 Hz), 2.27 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.56 (hex, 2H, J=7.2 Hz), 0.96 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 22

5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонил)феноксифеноксипропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 2-пропил-4-(4'-метилсулфонил)феноксифенол

Разтвор на хидрохинон (33.00 г, 0.30 мола) и калиев карбонат (45.6 г, 0.33 мола) в сух ДМФ (250 мл) се разбърква 30 минути при 40°С. Прибавя се алилбромид (5.20 мл, 0.06 мола), след което реакционната смес се разбърква една нощ. Сместа се разпределя между етилацетат и 0.2N HCl. Органичният слой се промива двукратно с вода, след това се суши върху натриев сулфат. Органичната фаза се филтрува и изпарява до масло, което се хроматографира върху силикагел с хексан/етилацетат (4:1) за получаване на 4-алилоксифенол.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.74 (dd, 4H, J=9.0 Hz, 12.5 Hz), 6.03 (m, 1H), 5.37 (dd, 1H, J=1.3 Hz, 15.7 Hz), 5.25 (dd, 4H, J=1.3 Hz, 9.0 Hz), 4.64 (br s, 1H), 4.46 (d, 2H, J=5.3 Hz).

Разтвор на 4-алилоксифенол (4.3 г, 28.70 ммола), 4-флуорофенилметилсулфон (5.0 г, 28.70 ммола) и калиев карбонат (4.8 г, 34.45 ммола) в сул N,N-диметилацетамид (50 мл) се нагрява една нощ под обратен хладник. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и 0.2N HCl. Органични-ят слой се промива двукратно с вода, след това се суши върху натриев сулфат. Органичната фаза се филтрува и изпарява до масло, което се хроматографира върху силикагел с хексан/етилацетат (5:1) за получаването на алилов етер на 4-(4'-метилсулфонил)феноксифенил.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.00 (m, 6H), 6.08 (m, 1H), 5.44 (dd, 1H, J=1.5 Hz, 15.5 Hz), 5.31 (dd, 1H, J=1.4 Hz, 8.8 Hz), 4.45 (d, 2H, J=5.6 Hz), 3.02 (s, 3H).

Разтвор на алилов етер на 4-((4'-метилсулфонил)феноксифенил (5.20 г, 0.12 мола) в сух 1,2-дихлоробензен се нагрява една нощ при 180°C. След отстраняване на разтворителя под вакуум, остатъкът се хроматографира върху силикагел с хексан/етилацетат (4:1) за получаването на 2-алил-4-(4'-метилсулфонил)феноксифенол.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.84 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.34 (s, 1H), 7.01 (dd, 2H, J=9.8 Hz, 2.0 Hz), 6.84 (d, 2H, J=2.2 Hz), 5.97 (m, 1H), 5.18 (d, 1H, J=1.4 Hz), 5.15 (dd, 1H, J=1.5 Hz, 5.8 Hz), 4.93 (s, 1H), 3.38 (d, 2H, J=6.5 Hz), 3.02 (s, 3H).

Разтвор на 2-алил-4-(4'-метилсулфонил)феноксифенол (3.8 г, 12.40 ммола) и 5% паладий върху въглен (1.2 г) в етилацетат (50 мл) се разбърква при стайна температура под водородна атмосфера в продължение на 3 часа. Реакционната смес се филтрува през целит, прекарва се през тънък слой силикагел и се концентрира под вакуум до масло, което представлява 2-пропил-4-(4'-метилсулфонил)феноксифенол, който се използва без допълнително пречистване.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.02 (d, 2H, J=9.9 Hz), 6.84 (s, 1H), 6.78 (d, 2H, J=1.0 Hz), 4.73 (s, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.62 (quint, 2H, J=7.5 Hz), 0=95 (t, 3H, J=7.5 Hz).

Етап Б: Получаване на етилов 4-(3-бромопропокси)манделат

Разтвор на етилов 4-хидроксиманделат (19.6 г, 0.1 мол), 1,3-дибромопропан (60.75 г, 0.3 мола) и цезиев карбонат (35.75 г, 0.11 мола) в сух ДМФ (200 мл) се разбърква при стайна температура една нощ. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и 0.1N HCl. Органичният слой се промива двукратно с вода, веднъж със солев разтвор и се суши върху натриев сулфат, след което се филтрува и разтворителят се изпарява под вакуум. Полученото масло се хроматографира върху

силикагел с градиент на 100% хексан до метиленхлорид/хексан (2:1) за получаване на съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (m ,2H), 6.86 (m ,2H), 5.82 (d, 1H, J=5.6 Hz), 4.2 (m, 2H), 4.08 (t, 3H, J=5.6 Hz), 3.58 (t, 2H, J=0.016 ppm), 3.37 (d, 1H, J=5.6 Hz), 2.29 (m, 2H), 1.21 (t, 3H, J=7.2 Hz).

Етап В: Получаване на етилов 4-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонил)феноксифеноксипропокси)манделат

Разтвор на 2-пропил-4-(4'-метилсулфонил)феноксифенол (19.0 г, 62.0 ммола) (както получения в етап А), калиев карбонат (9.4 г, 68.2 ммола) и ДМФ (100 мл) се разбъркват 0.5 часа при 40°С. След това се прибавя етилов 4-(3-бромопропокси)манделат (19.5 г, 58.9 ммола) и реакционната смес се разбърква една нощ. След това реакционната смес се разпределя между етилацетат и 1.0N HCl. Органичният слой се промива двукратно с вода, веднъж със солев разтвор и се суши върху натриев сулфат, след което се филтрува и разтворителят се отстранява под вакуум. Полученото масло се хроматографира върху силикагел с етилацетат/хексан/ метиленхлорид (1:4:5) за получаване на съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30 (m, 2H), 6.86 (m, 2H), 5.82 (d, 1H, J=5.6 Hz), 4.2 (m, 2H), 4.08 (t, 3H, J=5.6 Hz ppm), 3.58 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.37 (d, 1H, J=5.6 Hz), 2.29 (m, 2H), 1.21 (t, 3H, J=7.2 Hz).

Етап Г: Получаване на етилов α-хлоро-4-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)феноксипропокси)фенилацетат

Към разтвор на етилов 4-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонил)феноксифеноксипропокси)манделат от етап В (16.8 г, 30.18 ммола), пиридин (2.95 мл, 36.51 ммола) и толуен (160 мл) се прибавя тионилхлорид (2.8 мл, 39.54 ммола). Реакционната смес се разбърква една нощ, след което се разпределя между етилацетат и вода. Органичният слой се промива двукратно с вода, еднократно със солев разтвор, суши се върху натриев сулфат и се филтрува. Разтворителят се изпарява под вакуум и полученото масло се

филтрува през слой от силикагел с ацетон/хексан (1:4) за получаване на съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 6.92 (m, 2H), 6.87 (br s, 3H), 5.12 (br s, 1H), 4.2 (m, 6H), 3.05 (s, 3H), 2.59 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.31 (m, 2H), 1.60(m, 3H), 1.25 (m, 3H), 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz).

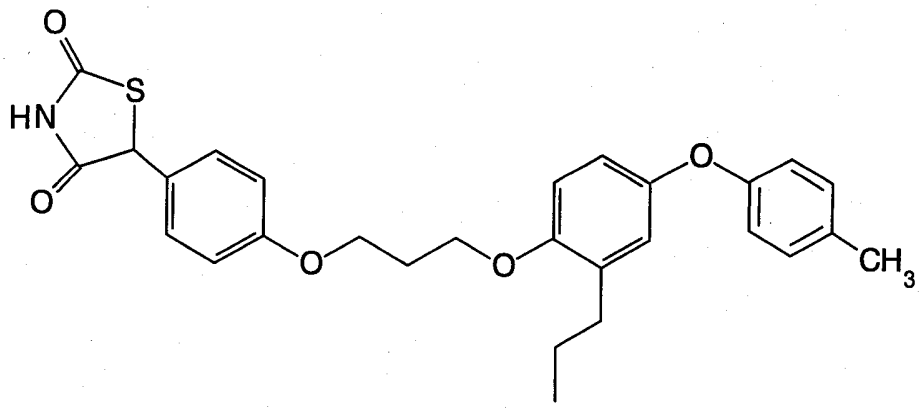
Етап Д: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)-фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В (втори абзац) с използване на етилов α-хлоро-4-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)фенокси)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (br s, 1H), 7.84 (d, 2H, J=8.9 Hz), 7.35 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.99 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.92 (d, 2H, J=9.8 Hz), 6.84 (s, 3H), 5.35 (s, 1H), 4.12 (t, 2H, J=6.6 Hz), 4.08 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.02 (s, 3H), 2.57 (t, 2H, 7.5 Hz), 2.28 (q, 2H, J=6.4 Hz), 1.57 (hex, 2H, 5.8 Hz), 0.91 (t, 3H, J=7.5 Hz).

ПРИМЕР 23

5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-метилфенокси)феноксипропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 2-пропил-4-(4'-метилфенокси)фенол

Разтвор на 4-метилфенол (4.52 г, 40.29 ммола), 4-флуоробензиалдехид (5.00 г, 40.29 ммола) и калиев карбонат (6л70 г, 48.35 ммола) в диметилацетамид (40 мл) се нагрява 12 часа под обратен хладник и се

охлажда до стайна температура. Прибавя се вода и реакционната смес се екстрахира с етилацетат. Органичният екстракт се промива със солев разтвор, суши се върху натриев сулфат, филтрува се и се концентрира, за да даде масло, което се хроматографира върху силикагел (15% етилацетат/ хексан) за получаването на 4-(4'-метилфенокси)бензалдехид.

Разтвор на 4-(4'-метилфенокси)бензалдехид (9.0 г, 41.63 ммола) в $CHCl_3$ (75 мл) се обработва с m-хлоропербензоена киселина (46-85%, 15.80 г, 52.00 ммола) и се разбърква 3 часа при стайна температура. Реакционната смес се промива с наситен воден разтвор на $NaHSO_3$, наситен воден разтвор на $NaHCO_3$ и вода. Органичният слой се концентрира и остатъчното масло, уловено в MeOH (10 мл), съдържащ няколко капки конц. HCl се разбърква 1 час при стайна температура. Разтворителят се отстранява под вакуум и полученото масло се хроматографира върху силикагел (20% етилацетат/хексан) за получаването на 4-(4'-метилфенокси)-фенол.

Разтвор на 4-(4'-метилфенокси)фенол (4.75 г, 23.30 ммола), калиев карбонат (4.17 г, 30.30 ммола) и алилбромид (2.22 мл, 25.60 ммола) в ДМФ (50 мл) се разбърква 5 часа при 60°C. След охлаждане, реакционната смес се неутрализира с 1N HCl и се екстрахира с етилацетат. Органичният екстракт се промива със солев разтвор, суши се върху натриев сулфат, филтрува се и се концентрира за получаване на масло, което се хроматографира върху силикагел (15% етилацетат/хексан), за да даде алилов естер на 4-(4'-метилфенокси)фенил.

Алиловият естер на 4-(4'-метилфенокси)фенил (4.00 г, 16.37 ммола) се улавя в 1,2-дихлоробензен (50 мл) и се нагрява 20 часа под обратен хладник. След охлаждане, разтворителят се отстранява под вакуум и полученото сурово масло се хроматографира върху силикагел (15% етилацетат/хексан) за получаване на 4-(4'-метилфенокси)-2-алилфенол.

Разтвор на 4-(4'-метилфенокси)-2-алилфенол (2.30 г, 9.42 ммола) и 5% Pd/C (0.90 г) в етилацетат (30 мл) се разбърква под H_2-атмосфера в продължение на 3 часа при стайна температура. Реакционната смес се филтрува през тънък слой силикагел и се концентрира под вакуум за получаване на съединението на заглавието, което се използва без допълнителна обработка.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.19 (d, 2H), 6.86 (d, 1H), 6.83 (dd, 2H), 6.72 (d, 2H), 4.61 (s, 1H), 2.53 (t, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.61 (hex, 2H), 0.96 (t, 3H).

Етап Б: Получаване на метилов 4-(3-(2-пропил-4-(4'-метилфенокси)фенокси)-пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап Б с използване на 2-пропил-4-(4'-метилфенокси)фенол (19.0 г, 62.0 ммола) и метилов 4-(3-бромопропокси)фенилацетат (19.5 г, 58.9 ммола) (Пример 1, етап А) като изходни материали.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (d, 2H), 7.07 (d, 2H), 6.85 (d, 5H), 6.76 (d, 1H), 6.70 (d, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.15 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 2.53 (t, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.25 (quint, 2H), 1.59 (hex, 2H), 0.89 (t, 3H).

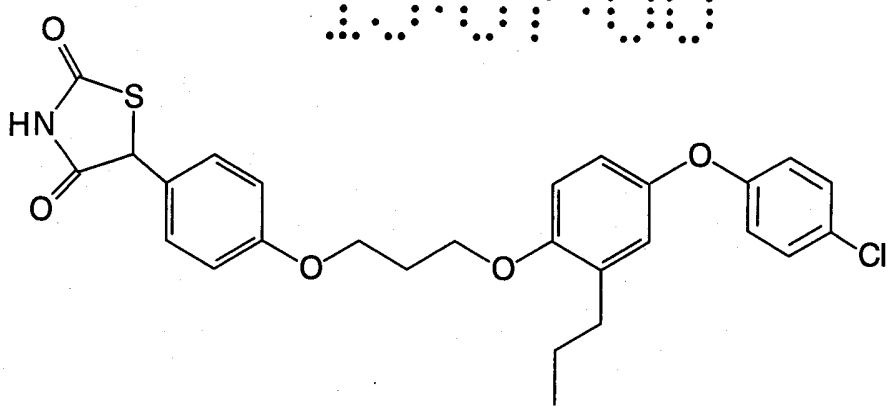
Етап В: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-метилфенокси)фенокси)-пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на 4-(3-(2-пропил-4-(4'-метилфенокси)-феноксипропокси)фенилацетат (19.5 г, 58.9 ммола) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.32 (br s, 1H), 7.32 (d, 2H), 7.09 (d, 2H), 6.94 (d, 2H), 6.85 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.77 (dd, 2H), 5.33 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.55 (t, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.00 (quint, 2H), 1.59 (hex, 2H), 0.93 (t, 3H).

ПРИМЕР 24

5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-хлорофенокси)фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

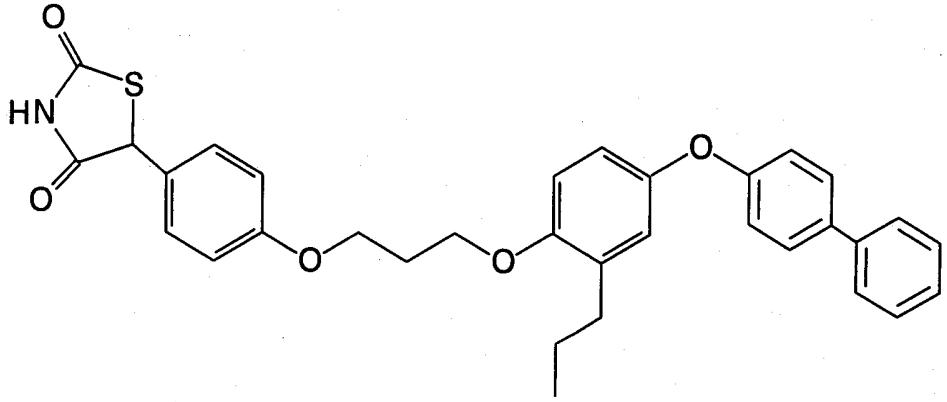


Съединението от заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 23 с използване на 4-хлорофенол на мястото на 4-метилфенол като изходен материал в етап А.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.19 (br s, 1H), 7.33 (d, 2H), 7.22 (d, 2H), 6.93 (d, 2H), 6.85 (d, 1H), 6.84 (d, 2H), 6.80 (dd, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.18 (t, 2H), 4.11 (t, 2H), 2.54 (t, 2H), 2.37 (quint, 2H), 1.55 (hex, 2H), 0.89 (t, 3H).

ПРИМЕР 25

5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-фенил)фенокси)фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

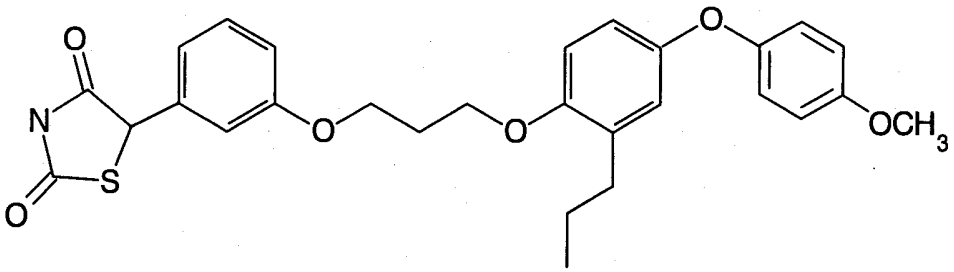


Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 23 с използване на 4-фенилфенол на мястото на 4-метилфенол като изходен материал в етап А.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (br s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.50 (d, 2H), 7.40 (t, 2H), 7.32 (d, 2H), 7.31 (t, 1H), 6.98 (d, 2H), 6.91 (d, 2H), 6.98 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 6.87 (d, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.05 (t, 2H), 4.00 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 1.99 (quint, 2H), 1.59 (hex, 2H), 0.92 (t, 3H).

ПРИМЕР 26

5-[3-(3-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

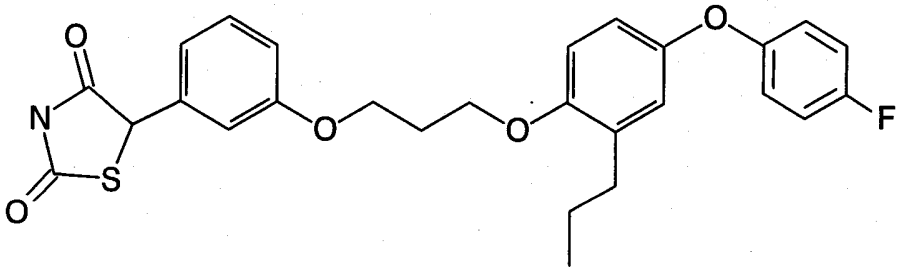


Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 23 с използване на 4-метоксифенол на мястото на 4-метилфенол като изходен материал в етап А и на метилов 3-(3-бромопропокси)фенил-ацетат на мястото на метилов 4-(3-бромопропокси)фенилацетат в етап Б.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.09 (br s, 1H), 7.31 (t, 1H), 7.23 (m, 1H), 7.25 (dd, 1H), 6.95 (d, 1H), 6.91 (d, 2H), 6.89 (d, 2H), 6.83 (d, 2H), 6.78 (d, 1H), 6.75 (d, 1H), 6.72 (dd, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.17 (t, 2H), 4.10 (t, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.52 (t, 2H), 2.26 (quint, 2H), 1.54 (hex, 2H), 0.88 (t, 3H).

ПРИМЕР 27

5-[3-(3-(2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



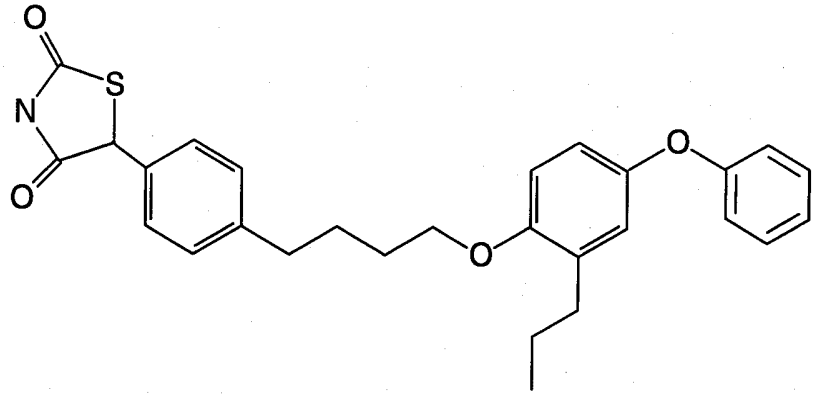
Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 26 с използване на 4-флуорофенол на мястото на 4-метоксифенол като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.01 (br s, 1H), 7.54 (d, 2H), 7.49 (d, 2H), 7.40 (t, 1H), 7.31 (d, 1H), 7.29 (dd, 1H), 6.95 (припокриващи се d-ти, 2H), 6.87 (d, 1H), 6.85 (dd, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.21 (t, 2H), 4.15 (t, 2H), 2.56 (t, 2H), 2.29 (quint, 2H), 1.57 (hex, 2H), 0.90 (t, 3H).

1307.00

ПРИМЕР 28

5-[4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутил)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-бромофенилацетат

Разтвор на 4-бромофенилоцетна киселина (10.0 г, 46.5 ммола) в метанол (125 мл) и сярна киселина (5 мл) се нагрява една нощ под обратен хладник. Реакционната смес се концентрира и разпределя между етилов етер и наситен воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат. Органичният слой се промива с вода и солев разтвор, след това се суши върху магнезиев сулфат. Органичната фаза се филтрува и изпарява до масло, което представлява съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.42 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.13 (d, 2H, J=8.3 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.56 (s, 2H).

Етап Б: Получаване на метилов (4-(4-хидроксил-1-бутинил)фенилацетат

Разтвор на продукта от етап А (1.45 г, 6.35 ммола), 1-хидрокси-3-бутин (0.89 г, 12.7 ммола), тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0.293 г, 4% молни), меден(I) бромид (0.109 г, 12% молни) в триетиламин (12.5 мл) се продухва с азот и се нагрява под обратен хладник 1 час. Реакционната смес се концентрира и разпределя между етилов етер и наситен воден разтвор на амониев хлорид. Органичният слой се промива с вода и солев разтвор, след което се суши върху магнезиев сулфат. Органичната фаза се филтрува и изпарява до масло, което се хроматографира върху силикагел с хлороформ/етилацетат (10:1), давайки съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (d, 2H, J=8.3 Hz), 7.12 (d, 2H, J=8.3 Hz), 3.79 (t, 2H, J=6.2 Hz), 3.67 (s, 2H), 3.59 (s, 3H), 2.67 (t, 2H, J=6.2 Hz).

Етап В: Получаване на метилов (4-(4-хидроксибутил)фенилацетат

Разтвор на продукта от етап Б (1.38 г, 6.35 ммола) в етанол (25 мл) се обезгазява и продухва с азот, прибавя се паладий върху въглен (10%), реакционната смес се обезгазява и продухва с водород. Сместа се разбърква под водород при стайна температура в продължение на 2 часа и се филтрува през целит. Филтратът се изпарява, за да се получи съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.13-7.18 (m, 4H), 3.62-3.66 (m, 5H), 3.57 (s, 2H), 2.60 (t, 2H, J=7.2 Hz), 1.59-1.68 (m, 4H), 1.40 (br s, 1H).

Етап Г: Получаване на метилов (4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутил)-фенилацетат

Разтвор на продукта от етап В (0.395 г, 1.80 ммола), метансулфонов анхидрид (0.470 г, 2.70 ммола), 4-(диметиламино)пиридин (0.001 г, каталитично количество) и пиридин (0.267 мл, 2.70 ммола) в метиленхлорид (2 мл) се разбърква 1 час при стайна температура. Реакционната смес се концентрира, разрежда се с етилацетат и се промива двукратно с вода и солев разтвор. Органичният слой се суши върху натриев сулфат, филтрува се и се изпарява до масло.

Остатъчното масло се прибавя към реакционна смес, съдържаща 4-фенокси-2-пропилфенол (0.483 г, 2.12 ммола) и цезиев карбонат (0.749 г, 2.30 ммола) в ДМФ (2 мл). Получената смес се разбърква една нощ при 60°C. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и 0.45М лимонена киселина. Органичният слой се промива еднократно с вода, солев разтвор, след което се суши върху натриев сулфат. Органичната фаза се филтрува и изпарява до масло, което се хроматографира върху силикагел с толуен/ хексан (1:1), за да даде съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.27-7.18 (m, 7H), 6.92-6.75 (m, 5H), 3.93 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.67 (br s, 2H), 2.54 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.81 (br s, 4H), 1.56 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J=7.3 Hz).

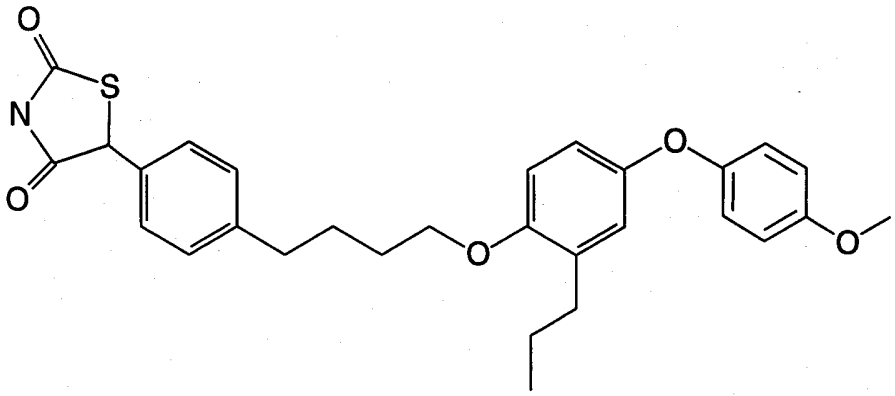
Етап Д: Получаване на 5-[4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутил)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов (4-(4-(2-пропил-4-феноксифенокси)бутил)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.24 (br s, 1H), 7.34-7.22 (m, 6H), 6.92-6.75 (m, 6H), 5.34 (s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 2.69 (br s, 2H), 2.52 (t, 2H, J=7.4 Hz), 1.82 (br s, 4H), 1.57 (quint, 2H, 7.5 Hz), 0.90 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 29

5-[4-(4-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенокси)бутил)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 28, с използване на 2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенол вместо 2-пропил-4-феноксифенол като изходен материал в етап Г.

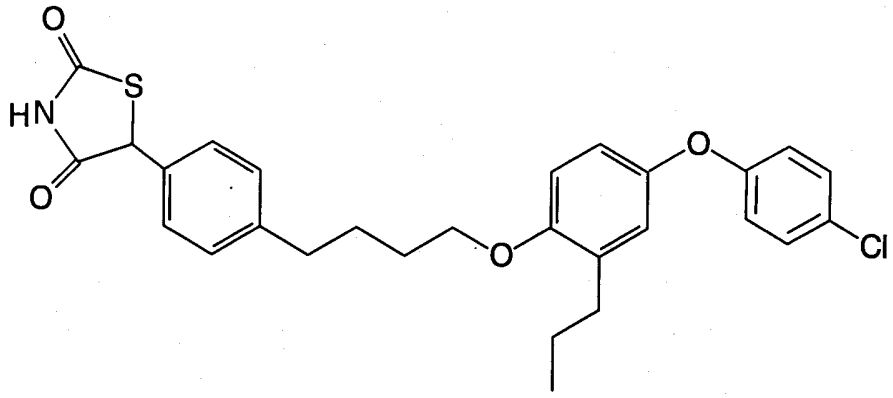
^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (br s, 1H), 7.34 (m, 2H), 7.24 (m, 3H), 6.71-6.90 (m, 6H), 5.34 (s, 1H), 3.91 (br s, 2H), 3.77 (s, 3H), 2.69 (br s, 2H), 2.52 (t, 2H, J=7.3 Hz), 1.81 (br s, 4H), 1.57 (m, 2H), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ m/e = 528.3 (M+Na)

1307.00

ПРИМЕР 30

5-[4-(4-(2-пропил-4-(4'-хлорофенокси)фенокси)бутил)фенил]-2,4-тиазолидиндион



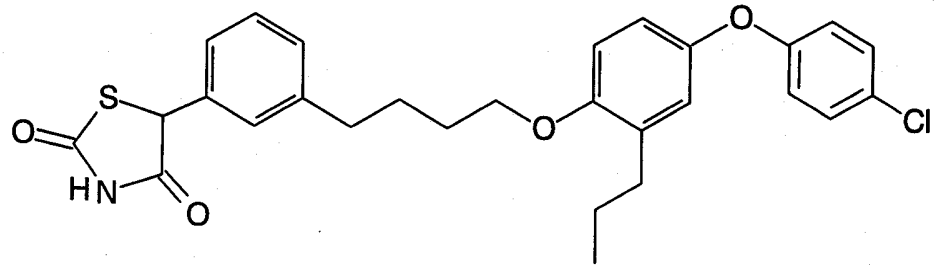
Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 28, с използване на 2-пропил-4-(4'-хлорофенокси)фенол вместо 2-пропил-4-феноксифенол като изходен материал в етап Г.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (br s, 1H), 7.32 (m, 2H), 7.19 (m, 3H), 6.75-6.84 (m, 6H), 5.35 (s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 2.69 (br s, 2H), 2.54 (t, 2H, J=7.6 Hz), 1.81 (br s, 4H), 1.55 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ m/e = 532.2 (M+Na)

ПРИМЕР 31

5-[3-(4-(2-пропил-4-(4'-хлорофенокси)фенокси)бутил)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 28, с използване на метилов (3-бромо)фенилацетат вместо метилов (4-бромо)фенилацетат като изходен материал в етап Б и на 2-пропил-4-(4'-хлорофенокси)фенол вместо 2-пропил-4-феноксифенол като изходен материал в етап Г.

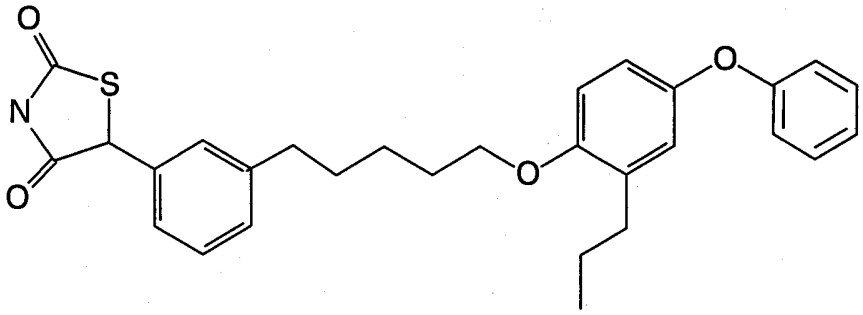
1997.01

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (br s, 1H), 7.32-7.20 (m, 5H), 6.85-6.75 (m, 6H), 5.33 (s, 1H), 3.93 (br s, 2H), 2.70 (br s, 2H), 2.54 (t, 2H, J=7.6 Hz), 1.81 (br s, 4H), 1.55 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ m/e = 532.2 (M+Na)

ПРИМЕР 32

5-[3-(5-(2-пропил-4-феноксифенокси)пентил)фенил]-2,4-тиазолидиндион



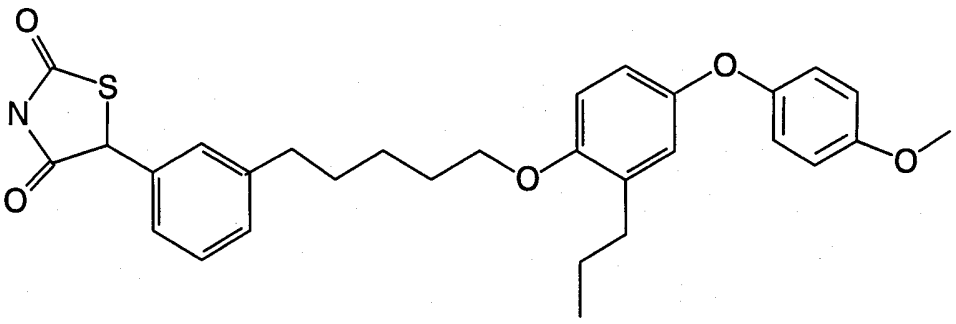
Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 28, с използване на метилов 3-бромофенилацетат вместо метилов 4-бромофенилацетат като изходен материал в етап Б и на 4-пентин-1-ол вместо 3-бутин-1-ол като изходен материал в етап Б.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.11 (br s, 1H), 7.32-7.22 (m, 6H), 6.21-6.7 (m, 6H), 5.33 (s, 1H), 3.91 (t, 2H, 6.3 Hz), 2.65 (t, 2H, 7.6 Hz), 2.52 (t, 2H), 1.83-1.50 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ m/e = 490.3 (M+1)

ПРИМЕР 33

5-[3-(5-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенокси)пентил)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 28, с използване на метилов 3-бромофенилацетат вместо метилов

1.307.00

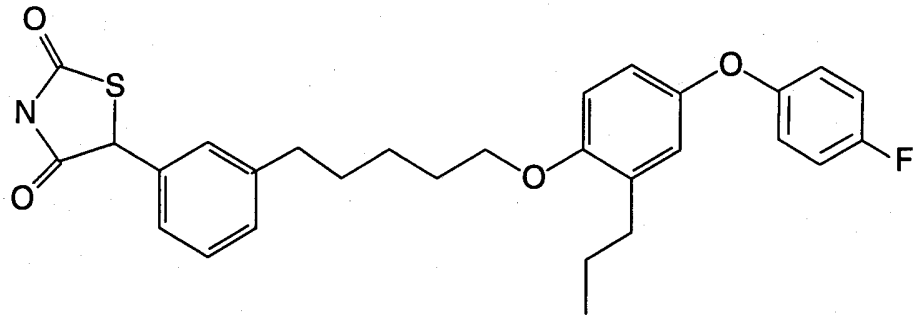
4-бромофенилацетат и на 4-пентин-1-ол вместо 3-бутин-1-ол като изходни материали в етап Б, както и на 2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенол вместо 2-пропил-4-феноксифенол като изходни материали в етап Г.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.19 (br s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.9-6.71 (m, 7H), 5.3 (s, 1H), 3.91 (t, 2H, J=6.3 Hz), 3.76 (s, 3H), 2.64 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.51 (t, 2H, J=7.6 Hz), 1.81-1.59 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ: m/e = 519.3 (M+)

ПРИМЕР 34

5-[3-(5-(2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)фенокси)пентил)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 28, с използване на метилов 3-бромофенилацетат вместо метилов 4-бромофенилацетат и на 4-пентин-1-ол вместо 3-бутин-1-ол като изходни материали в етап Б, както и на 2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)фенол вместо 2-пропил-4-феноксифенол като изходни материали в етап Г.

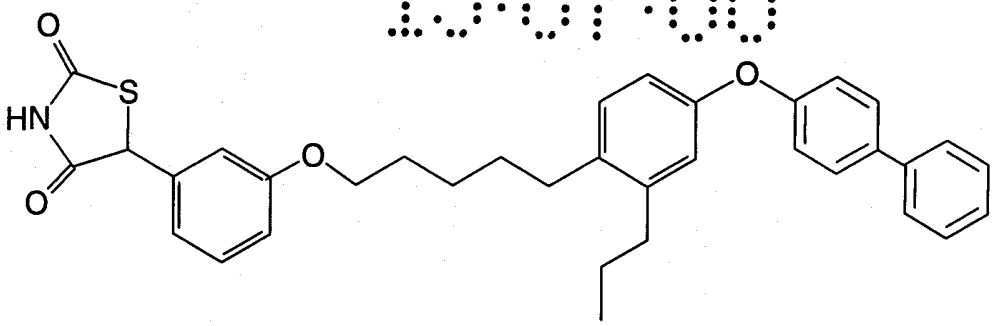
^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.33 (br s, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.21 (m, 3H), 6.9-6.71 (m, 7H), 5.3 (s, 1H), 3.90 (t, 2H, J=6.3 Hz), 2.64 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.51 (t, 2H, J=7.6 Hz), 1.82-1.59 (m, 8H), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ: m/e = 507.2 (M+)

ПРИМЕР 35

5-[3-(5-(2-пропил-4-(4'-фенилфенокси)фенил)пентокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

13907-00



Етап А: Получаване на 5-(2-пропил-4-(4'-фенилфенокси)фенил)пентин-1-ол

Разтвор на 4-(4'-фенилфенокси)-2-пропилфенол (1.0 г, 3.30 ммола), трифлуорометансулфонов анхидрид (0.832 мл, 4.95 ммола) и пиридин (0.400 мл, 4.95 ммола) в метиленхлорид (3 мл) се разбърква (0°C - стайна температура) в продължение на една нощ. Реакционната смес се концентрира, разрежда се с етилацетат и се промива двукратно с вода и еднократно със солев разтвор. Органичният слой се суши върху натриев сулфат, филтрува се и се изпарява за получаване на масло.

Разтвор на остатъчното масло (1.30 г, 3.03 ммола), 4-пентин-1-ол (0.567 мл, 6.1 ммола), тетракис(трифенилфосфин)паладий(0) (0.175 г, 0.151 ммола) в пиридин (3 мл) се продухва с азот и се нагрява една нощ при 80°C. Реакционната смес се концентрира и се разпределя между етилацетат и наситен воден разтвор на амониев хлорид. Органичният слой се промива с вода и солев разтвор, след това се суши върху натриев сулфат. Органичната фаза се филтрува и изпарява до масло, което се хроматографира върху силикагел с толуен/етилацетат (10:1) за да даде съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (m, 5H), 7.41 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.32 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 3.82 (t, 2H, J=6.1 Hz), 2.68 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.55 (t, 2H, J=6.9 Hz), 1.86 (t, 2H, J=6.22 Hz), 1.62 (m, 2H), 0.94 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап Б: Получаване на 5-(2-пропил-4-(4'-фенилфенокси)фенил)пентанол

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 28, етап В с използване на 5-(2-пропил-4-(4'-фенилфенокси)фенил)-пентин-1-ол като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (m, 5H), 7.41 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.32 (m, 2H), 7.05 (m, 2H), 6.78 (m, 1H), 3.65 (t, 2H, J=6.5 Hz), 2.61-2.55 (m, 4H), 1.63-1.44 (m, 8H), 0.95 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап В: Получаване на метилов (3-(5-(2-пропил-4-(4'-фенилфенокси)фенил)-пентокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 28, етап Г с използване на 5-(4-(4'-фенилфенокси)-2-пропилфенил)-1-пентанол и метилов 3-хидроксифенилацетат като изходни материали.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55 (m, 4H), 7.42 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.38 (m, 1H), 7.02-7.11 (m, 4H), 6.79-6.86 (m, 5H), 3.95 (t, 2H, J=6.4 Hz), 3.67 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.60-2.53 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.59-1.52 (m, 6H), 0.95 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап Г: Получаване на 5-[3-(5-(2-пропил-4-(4'-фенилфенокси)фенил)пентокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

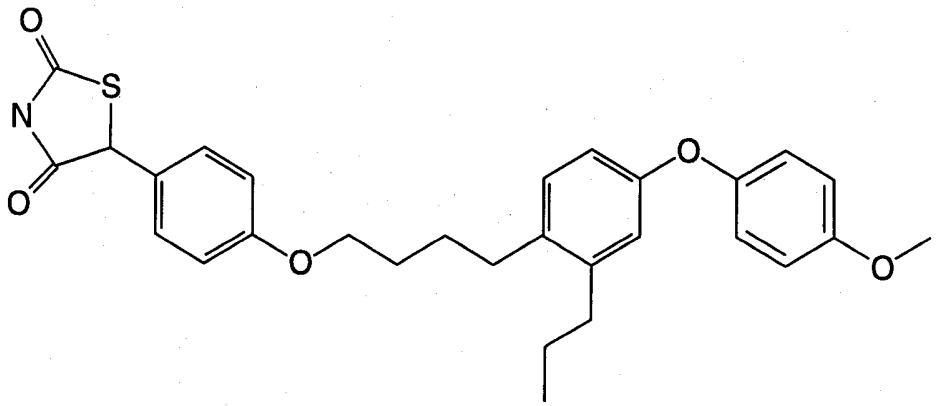
Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов (3-(5-(2-пропил-4-(4'-фенилфенокси)фенил)пентокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.55-7.51 (m, 5H), 7.50-7.38 (m, 2H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.10-7.01 (m, 3H), 6.86-6.81 (m, 6H), 5.25 (s, 1H), 3.95 (br s 2H), 2.60-2.52 (m, 4H), 1.80 (m, 2H), 1.60-1.54 (m, 6H), 0.96 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-CI m/e = 588.3 (M+Na).

ПРИМЕР 36

5-[4-(4-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенил)бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



13.07.00

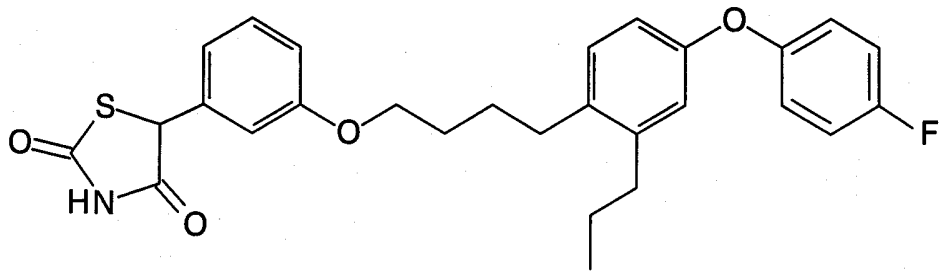
Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 35 с използване на 4-(4'-метоксифенокси)-2-пропилфенол вместо 4-(4'-фенилфенокси)-2-пропилфенол като изходен материал в етап А и на 3-бутин-1-ол вместо 4-пентин-1-ол като изходен материал в етап А (втори абзац).

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (br s, 1H), 7.31 (d, 2H), 7.24-6.74 (m, 9H), 5.32 (s, 1H), 3.96 (t, 2H, 6.3 Hz), 3.78 (s, 3H), 2.61 (t, 2H), 2.51 (t, 2H), 2.02-1.59 (m, 6H), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ m/e = 505.6 (M+).

ПРИМЕР 37

5-[3-(4-(2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)фенил)бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 35 с използване на 4-(4'-флуорофенокси)-2-пропилфенол вместо 4-(4'-фенилфенокси)-2-пропилфенол като изходен материал в етап А и на 3-бутин-1-ол вместо 4-пентин-1-ол като изходен материал в етап А (втори абзац).

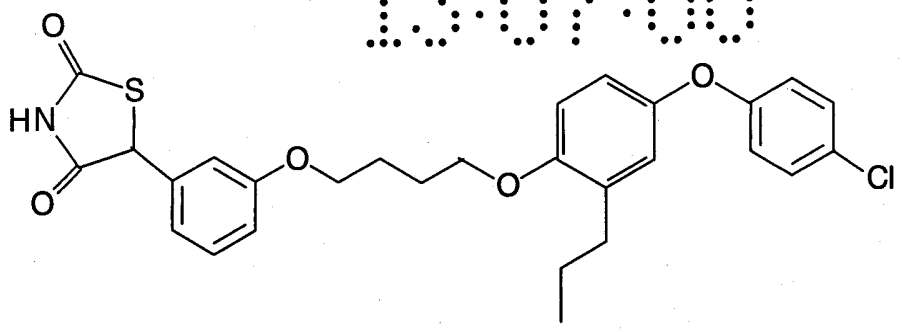
^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.51 (br s, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.08-6.72 (m, 9H), 5.30 (s, 1H), 3.97 (m, 2H), 2.63 (t, 2H), 2.52 (t, 2H), 1.85-1.54 (m, 6H), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ m/e = 517.2 (M+Na).

ПРИМЕР 38

5-[3-(5-(2-пропил-4-(4'-хлорофенокси)фенил)пентокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

13.07.00



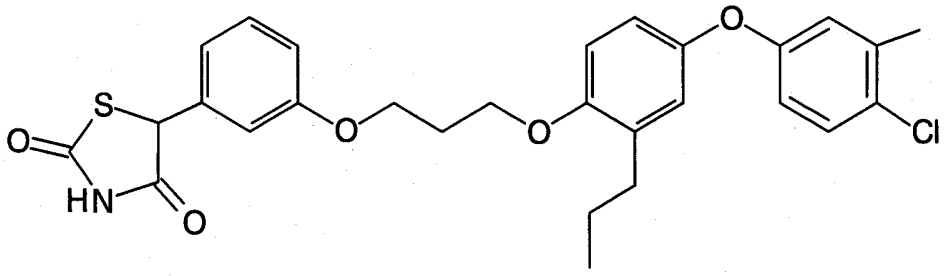
Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 35 с използване на 4-(4-хлорофенокси)-2-пропилфенол вместо 4-(4-фенилфенокси)-2-пропилфенол като изходен материал в етап А.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.07 (br s, 1H), 7.31-6.71 (m, 11H), 5.31 (s, 1H), 3.96 (t, 2H), 2.61-2.51 (m, 4H), 1.83 (m, 2H), 1.62-1.51 (m, 6H), 0.92 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ m/e = 546.2 (M+Na).

ПРИМЕР 39

5-[3-(3-(2-пропил-4-(3'-метил-4'-хлорофенокси)фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 23, с използване на 4-хлоро-3-метилфенол вместо 4-метилфенол като изходен материал.

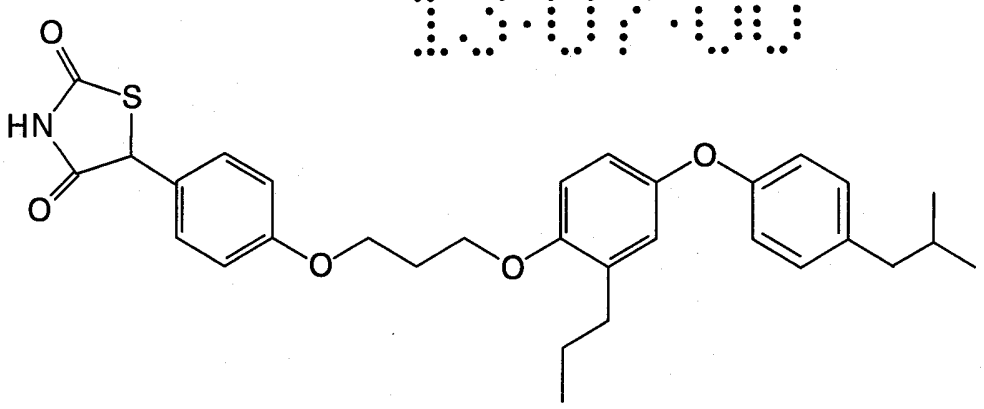
^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.04 (br s, 1H), 7.35-7.20 (m, 4H), 7.02-6.67 (m, 6H), 5.32 (s, 3H), 4.19 (m, 4H), 2.55 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.26 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.60 (hex, 2H, J=5.6 Hz), 0.89 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ m/e = 544 ($M+NH_4$).

ПРИМЕР 40

5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-изобутилфенокси)фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

13.07.00



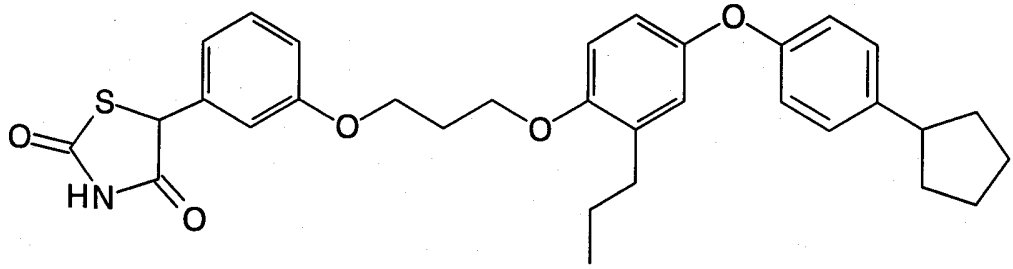
Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 23, с използване на 4-изобутилфенол вместо 4-метилфенол като изходен материал в етап А.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (br s, 1H), 7.34 (d, 2H), 7.06 (d, 2H), 7.04-6.78 (m, 7H), 5.35 (s, 1H), 4.2 (t, 2H), 4.16 (t, 2H), 2.54 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.41 (d, 2H), 2.25 (t, 2H), 1.80 (m, 1H), 1.57 (m, 4H), 1.23 (t, 3H, J=7.3 Hz), 0.90 (m, 9H).

Масспектър-ХЙ m/e = 533.35 (M+).

ПРИМЕР 41

5-[3-(3-(2-пропил-4-(4'-циклопентилфенокси)фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



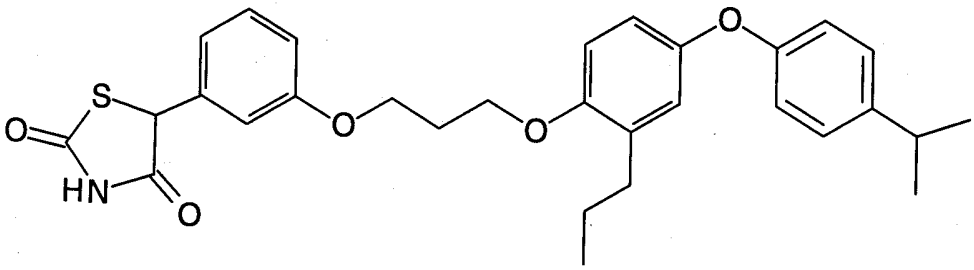
Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 23, с използване на 4-циклопентилфенол вместо 4-метилфенол като изходен материал в етап А.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.79 (br s, 1H), 7.39 (t, 2H), 7.18 (d, 2H), 7.16-6.81 (m, 8H), 5.34 (s, 1H), 4.21 (t, 2H, J=6.2 Hz), 4.16 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.95 (q, 1H), 2.56 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.30 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.07 (br m, 2H), 1.80-1.54 (m, 8H), 0.90 (m, 3H, 7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ m/e = 545.38 (M+).

ПРИМЕР 42

5-[3-(3-(2-пропил-4-(4'-изопропилфенокси)фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



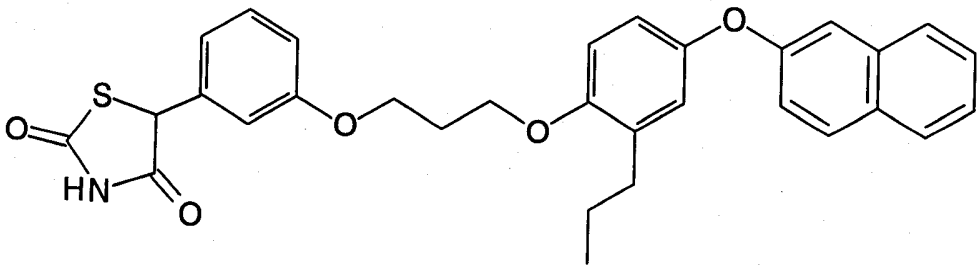
Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 23, с използване на 4-изопропилфенол вместо 4-метилфенол като изходен материал в етап А.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.23 (br s, 1H), 7.27 (d, 2H), 7.16 (d, 2H), 6.90 (d, 2H), 6.90-6.80 (m, 5H), 5.34 (s, 1H), 4.21 (t, 2H, J=6.2 Hz), 4.15 (t, 2H, J=6.1 Hz), 2.98 (q, 1H), 2.57 (t, 2H, J=7.8 Hz), 2.30 (t, 2H), 1.64 (m, 2H), 1.26 (m, 6H), 0.96 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Масспектър-ХЙ m/e = 521.2 (M+H).

ПРИМЕР 43

5-[3-(3-(2-пропил-4-(нафтилокси)фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



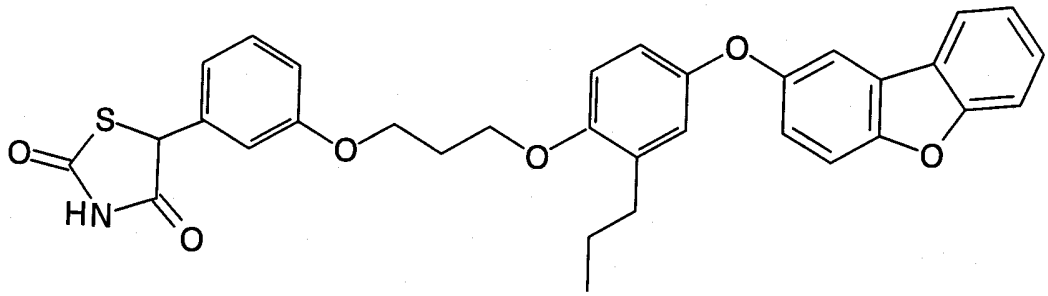
Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 23, с използване на 2-нафтол вместо 4-метилфенол като изходен материал в етап А.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (s, 1H), 7.83 (d, 2H), 7.66 (d, 1H), 7.46-7.39 (m, 2H), 7.38-7.20 (m, 2H), 6.92-6.78 (m, 3H), 5.35 (s, 1H), 4.29 (m, 4H), 2.59 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.35 (t, 2H), 1.69 (quart, 4H), 0.99 (t, 3H).

Масспектър-ХЙ m/e = 528.3 (M+H).

ПРИМЕР 44

5-[3-(3-(2-пропил-4-(дибензофуран-2-илокси)фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



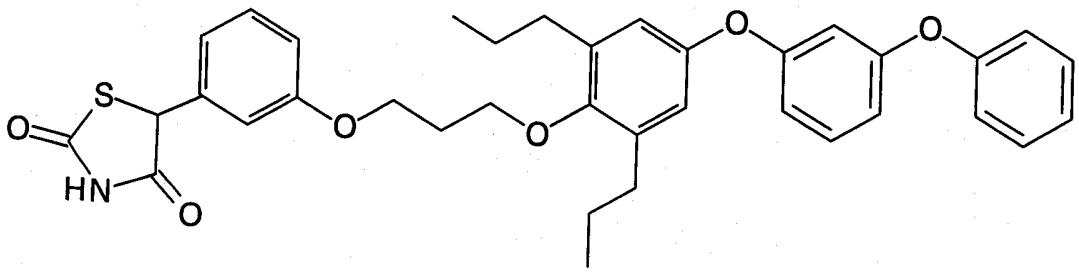
Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 23, с използване на 2-хидроксидибензофуран вместо 4-метилфенол като изходен материал в етап А.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (br s, 1H), 7.87 (d, 1H), 7.66-7.46 (m, 4H), 7.38-7.22 (m, 2H), 6.92-6.78 (m, 3H), 5.35 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 4.17 (t, 2H), 2.59 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.35 (t, 2H), 1.69 (quart, 2H), 0.99 (t, 3H).

Масспектър-ХЙ m/e = 567.3 ($M+NH_4$).

ПРИМЕР 45

5-[3-(3-(2,6-дипропил-4-феноксипропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 2,6-дипропил-4-феноксифенол

Към разтвор на 4-фенокси-2-пропилфенол (Приложение на PCT WO 97/28115) в ДМФ се прибавя калиев карбонат и алилбромид. Реакционната смес се разбърква 5 часа при 50°C и след охлаждане се неутрализира с 1N HCl и се екстрахира с етилацетат. Органичният екстракт се промива със солев разтвор, суши се върху магнезиев сулфат, филтрува се и се

концентрира за получаването на масло, което се хроматографира върху силикагел (15% етилацетат : хексан) за получаването на алилов етер на 2-пропил-4-феноксифенол.

Чистият алилов етер на 2-пропил-4-феноксифенол се използва за получаването на съединението на заглавието съгласно метода, описан в пример 23, етап А, абзац 4 и 5.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-6.69 (ar, 7H), 4.49 (s, 1H), 2.54 (t, 4H, J=7.47 Hz), 1.59 (m, 4H), 0.96 (t, 6H, J=7.33 Hz).

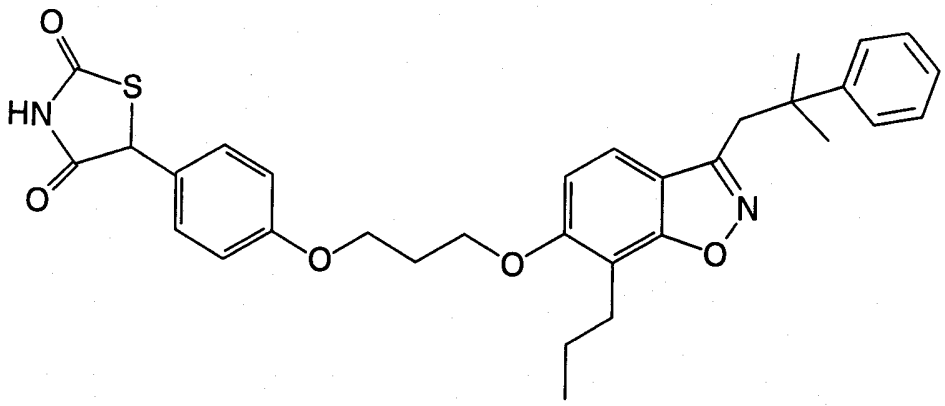
Етап В: Получаване на 5-[3-(3-(2,6-дипропил-4-феноксипропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

С използване на метилов 3-(3-бромопропокси)манделат и 2,6-дипропил-4-феноксифенол (полученият в етап А) като изходни материали за Пример 22, етап Б, се получава съединението на заглавието, съгласно методите описани в Пример 22, етапи от Б до Г.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-6.69 (ar, 11H), 5.35 (s, 1H), 4.26 (t, 2H, J=6.04 Hz), 3.94 (t, 2H, J=5.98 Hz), 2.52 (m, 4H), 2.27 (quint, 2H, J=6.05 Hz), 1.54 (m, 4H), 0.86 (t, 6H, J=7.36 Hz).

ПРИМЕР 46

5-[4-(3-(7-пропил-3-неофил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-неофил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап Б, с използване на 7-пропил-3-неофил-6-хидроксибенз[4,5]-изоксазол (Приложение на PCT WO 97/28137) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.38 (d, 2H, J=7.32 Hz), 7.30-7.16 (ar, 9H), 6.85 (d, 2H, J=8.67 Hz), 6.67 (d, 1H, J=8.75 Hz), 6.50 (d, 1H, J=8,71 Hz), 4.15 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.55 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.81 (t, 2H, J=7.38 Hz), 2.25 (quint, 2H, J=6.06 Hz), 1.63 (hex, 2H, J=7.53 Hz), 1.44 (s, 6H), 0.91 (t, 3H, J=7.36 Hz).

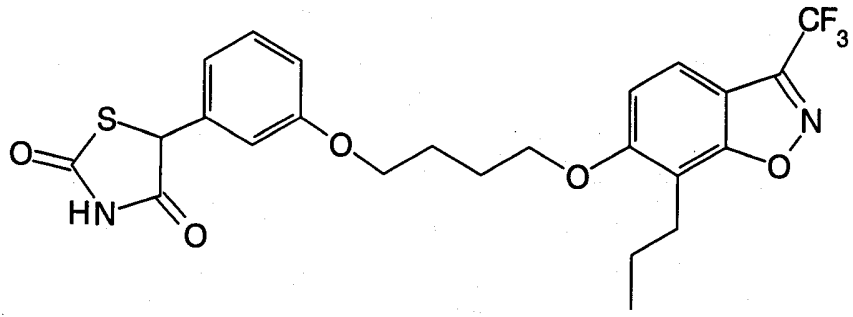
Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(7-пропил-3-неофил-6-бенз[4,5]изоксазолил-окси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-неофил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.02 (br s, 1H), 7.38-7.16 (ar, 9H), 6.9 (d, 2H, J=8.71 Hz), 6.66 (d, 1H, J=8.79 Hz), 6.49 (d, 1H, J=8.78 Hz), 5.32 (s, 1H), 4.15 (m, 4H), 3.17 (s, 2H), 2.79 (t, 2H, J=7.61 Hz), 2.26 (quint, 2H, J=6.14 Hz), 1.60 (hex, 2H, J=6.14 Hz), 1.43 (s, 6H), 0.91 (t, 3H, J=7.45 Hz).

ПРИМЕР 47

5-[3-(4-(7-пропил-3-трифлуорометил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)бутокси)-фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на етилов 3-(4-(7-пропил-3-трифлуорометил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)бутокси)манделат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап В, с използване на 7-пропил-3-трифлуорометил-6-

хидроксибенз[4,5]-изоксазол (Приложение на PCT WO 97/28137) и на метилов 3-(4-бромобутокси)манделат като изходни материали.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.5 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.27-6.83 (ar, 5H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.17-4.031 (m, 4H), 2.89 (t, 2H, J=7.41 Hz), 1.22 (t, 3H, J=7.16 Hz), 0.94 (t, 6H, J=7.41 Hz).

Етап Б: Получаване на етилов α-хлоро-3-(4-(7-пропил-3-трифлуорометил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)бутокси фенилацетат.

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап Г с използване на етилов 3-(4-(7-пропил-3-трифлуорометил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)бутокси)манделат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.5 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.27-6.83 (ar, 5H), 5.28 (s, 1H), 4.28-4.24 (m, 2H), 4.17-4.031 (m, 4H), 2.89 (t, 2H, J=7.41 Hz), 1.22 (t, 3H, J=7.16 Hz), 0.94 (t, 6H, J=7.41 Hz).

Етап В: Получаване на 5-[3-(4-(7-пропил-3-трифлуорометил-6-бенз[4,5]-изоксазолилокси)бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

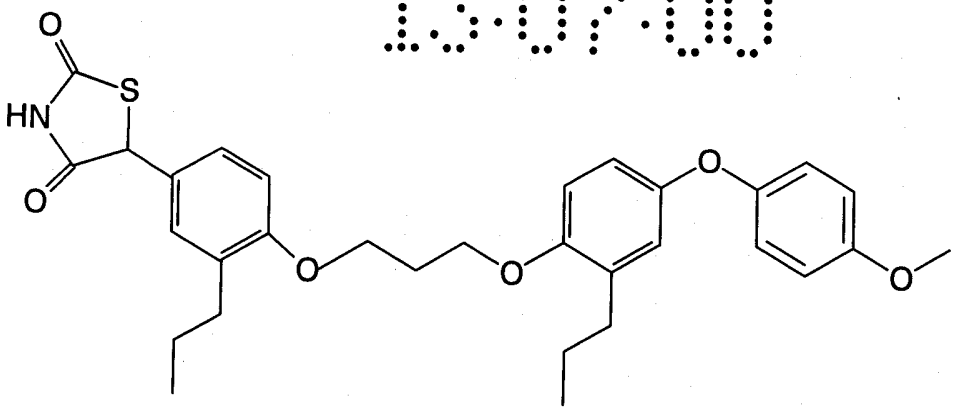
Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап Д с използване на етилов α-хлоро-3-(4-(7-пропил-3-трифлуорометил-6-бенз[4,5]изоксазолилокси)бутокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (br s, 1H), 7.5 (d, 1H, J=8.14 Hz), 7.32-6.88 (ar, 5H), 5.31 (s, 1H), 4.16 (t, 2H, 5.78), 4.04 (t, 2H, 4.28), 2.89 (t, 2H, J=7.41 Hz), 2.03 (m, 4H), 1.67 (sext, 2H, J=7.45 Hz), 0.94 (t, 3H, J=7.36 Hz).

ПРИМЕР 48

5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенокси)пропокси)-3-пропилфенил]-2,4-тиазолидиндион

13.07.00



Етап А: Получаване на фенилов етер на 4-(3-бромопропокси)-3-пропил-фенил

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 11, етап А с използване на 2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенол (получен в Пример 23, етап А с използване на 4-метоксифенол) като изходен материал.

Етап Б: Получаване на метилов 4-(3-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)-фенокси)пропокси)-3-пропилфенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 11, етап Б с използване на 4-хидрокси-3-пропилфенилацетат и на фенилов етер на 4-(3-бромопропокси)-3-пропилфенил (получен в етап А) като изходни материали.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.09-6.74 (ar, 10H), 4.19-4.14 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.70 (s, 3H), 3.56 (s, 2H), 2.60-2.54 (quint, 4H, J=7.6 Hz), 2.29 (quint, 2H, J==6 Hz), 1.59 (quint, 4H, J=7.7 Hz), 0.93 (quart, 6H, J=6.7 Hz).

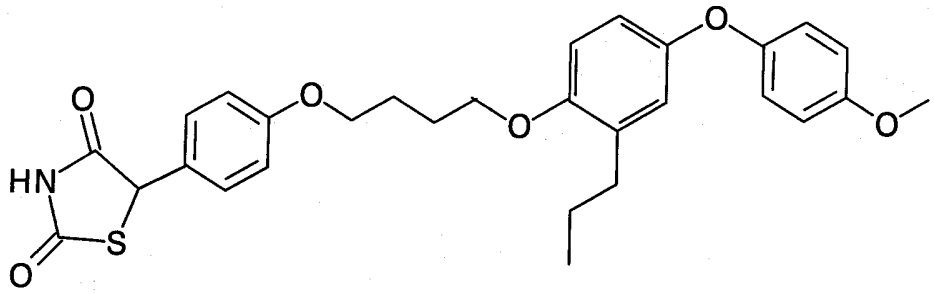
Етап В: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенокси)про-покси)-3-пропилфенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 4-(3-(2-пропил-4-(4'-метокси-фенокси)фенокси)пропокси)-3-пропилфенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.89 (br s, 1H), 7.29-6.74 (ar, 10H), 5.34 (s, 1H), 4.20 (t, 2H, J=6.1 Hz), 4.15 (t, 2H, 5.8 Hz), 3.81 (s, 3H), 2.61-2.53 (m, 4H), 2.3 (quint, 2H, J=6.1 Hz), 1.57 (m, 4H), 0.92 (m, 6H).

ПРИМЕР 49

5-[4-(4-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенокси)бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на етилов 4-(4-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)-фенокси)бутокси)манделат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 22, етап В с използване на етилов 4-(4-бромобутокси)манделат и на 2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенол (получен в Пример 23, етап А с използване на 4-метоксифенол) като изходни материали.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-7.29 (m, 2H), 7.02-6.76 (m, 9H), 5.09-5.07 (d, 1H, J=5.7 Hz), 4.27-4.04 (m, 2H), 4.02-3.96 (m, 4H), 3.36 (d, 1H, J=5.8 Hz), 2.53 (t, 2H, J=7.41 Hz), 0.90 (t, 3H, J=7.32 Hz).

Етап Б: Получаване на етилов α-хлоро-4-(4-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси-фенокси)бутокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап Г с използване на етилов 4-(4-(2-пропил-4-(4'-метокси-фенокси)фенокси)бутокси)манделат (получен в етап А) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40-7.38 (d, 2H, J=8.78 Hz), 6.91-6.72 (ar, 9H), 5.28 (s, 1H), 4.23-4.17 (m, 2H), 4.04-3.96 (m, 4H), 2.53 (t, 2H, J=7.61), 0.90 (t, 3H, J=7.36 Hz).

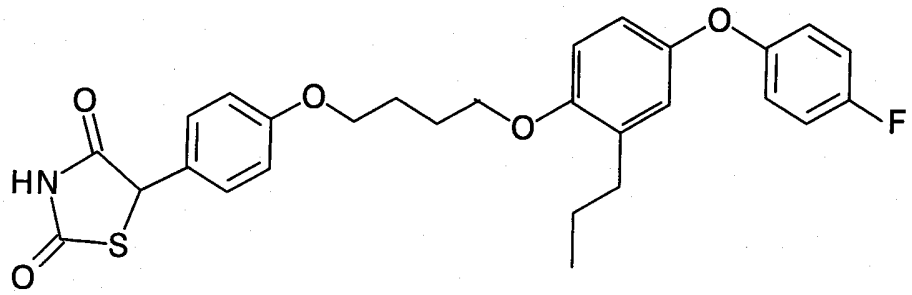
Етап В: Получаване на 5-[4-(4-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенокси)-бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап Д, като се излезе от етилов α-хлоро-4-(4-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенокси)бутокси)фенилацетат (получен в етап Б) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.18 (br sq 1H), 7.40-7.38 (d, 2H, J=8.78 Hz), 6.91-6.72 (ar, 9H), 5.32 (s, 1H), 4.04-3.95 (m, 4H), 2.53 (t, 2H, J=7.61), 1.95 (m, 4H), 1.56 (sext, 2H, 7,5), 0.90 (t, 3H, J=7.36 Hz).

ПРИМЕР 50

5-[4-(4-(2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)фенокси)бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на етилов 4-(4-(2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)фенокси)-бутокси манделат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап В с използване на 2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)фенол (както е получен в Пример 26 с използване на 4-флуорофенол) и етилов 4-(4-бромобутокси)манделат като изходни материали.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31 (d, 2H), 6.98-6.74 (ar, 9H), 5.10 (d, 1H, J=5.78 Hz), 4.25-4.11 (m, 2H), 4.09-3.97 (m, 4H), 3.36 (d, 1H, J= 5.77 Hz), 2.54 (t, 2H, J=7.57), 0.90 (t, 3H, J=7.37 Hz).

Етап Б: Получаване на етилов α-хлоро-4-(4-(2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)-фенокси)бутокси фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап Г с използване на етилов 4-(4-(2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)фенокси)бутокси)манделат (получен в етап А) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.4 (d, 2H), 6.98-6.75 (ar, 9H), 5.28 (я, 1H), 4.25-4.15 (m, 2H), 4.05-3.97 (m, 4H), 2.54 (t, 2H, J=7.33 Hz), 0.90 (t, 3H, J=7.33 Hz).

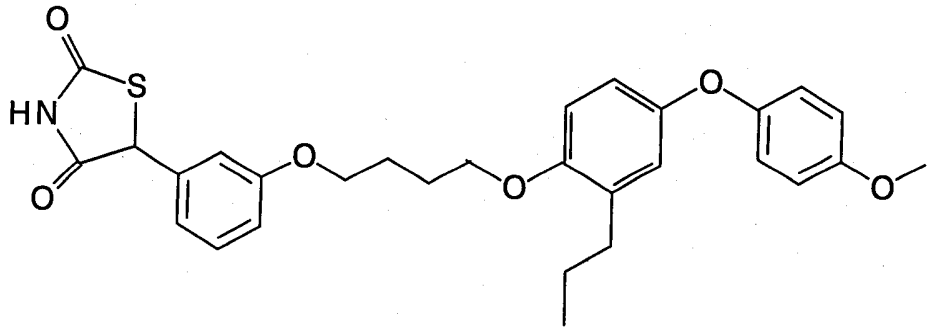
Етап В: Получаване на 5-[4-(4-(2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)фенокси)-бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап Д като се излезе от α-хлоро-4-(4-(2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)-фенокси)бутокси фенилацетат (получен в етап Б), като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.08 (br s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.98-6.74 (ar, 9H), 5.33 (s, 1H), 4.04 (t, 2H, J=5.82 Hz), 3.98 (t, 2H, J=7.68 Hz), 2.54 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.28 (q, 2H, J=6.4 Hz), 1.55 (sext, 2H, J=7,4 Hz), 0.90 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 51

5-[3-(4-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенокси)бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на фенилов етер на 4-(4-бромобутокси)-3-пропил-(4'-метоксифенил)

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 15, етап А с използване на 2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенол (както получения в Пример 23, етап А с използване на 4-метоксифенол) като изходен материал.

Етап Б: Получаване на метилов 3-(4-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)-фенокси)бутокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 15, етап Б с използване на метилов 3-хидроксифенилацетат и и 4-метоксифенилов етер на 4-(4-бромобутокси)-3-пропилфенил като изходни материали.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.24-7.19 (m, 2H), 6.91-6.73 (ar, 9H), 4.02-3.96 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 3.67 (s, 3H), 3.57 (s, 2H), 2.54 (t, 2H, J=7.41 Hz), 0.90 (t. 3H, J=7.33 Hz).

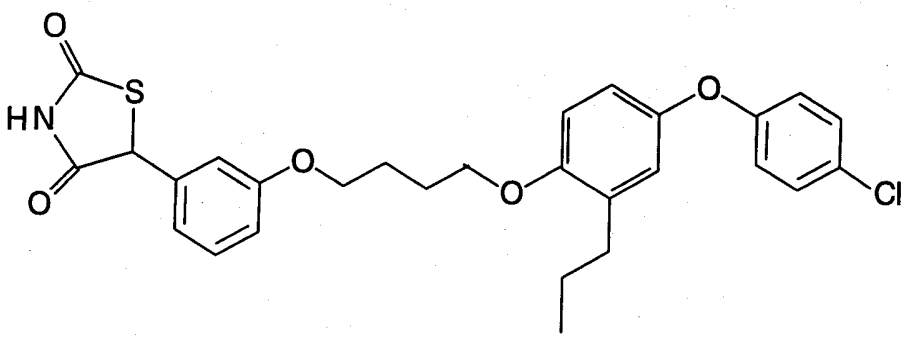
Етап В: Получаване на 5-[3-(4-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенокси)-бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 3-(4-(2-пропил-4-(4'-метоксифенокси)фенокси)бутокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.14 (br s, 1H), 7.3 (m, 1H), 6.98-6.69 (m, 10H), 5.31 (s, 1H), 4.00 (m, 4H), 3.77 (s, 3H), 2.53 (t, 2H, J=7.52 Hz), 2.03 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J=7.32 Hz).

ПРИМЕР 52

5-[3-(4-(2-пропил-4-(4'-хлорофенокси)фенокси)-бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 4-хлорофенилов етер на 4-(4-бромобутокси)-3-пропилфенил

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 15, етап А с използване на 2-пропил-4-(4'-хлорофенокси)фенол

(както е получен в Пример 23, етап А с използване на 4-хлорофенол) като изходен материал.

Етап Б: Получаване на метилов 3-(4-(2-пропил-4-(4'-хлорофенокси)фенокси)-бутокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 15, етап Б с използване на 4-хлорофенилов етер на 4-(4-бромобутокси)-3-пропилфенил и на метилов 3-хидроксифенилацетат като изходни материали.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.23-7.19 (m, 2H), 6.86-6.78 (ar, 9H), 4.04 (m, 4H), 3.68 (s, 3H), 3.58 (s, 2H), 2.55 (t, 2H, J=7.33 Hz), 0.90 (t. 3H, J=7.36 Hz).

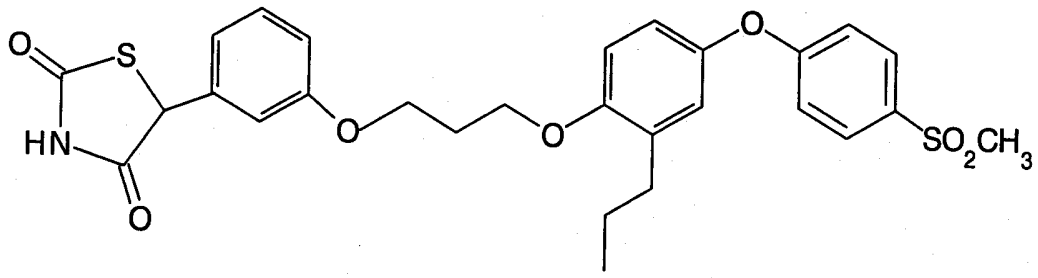
Етап В: Получаване на 5-[3-(4-(2-пропил-4-(4'-хлорофенокси)фенокси)-бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 3-(4-(2-пропил-4-(4'-хлоро-фенокси)фенокси)бутокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.22 (br s, 1H), 7.32-7.20 (m, 2H), 6.99-6.77 (m, 9H), 5.31 (s, 1H), 4.00 (m, 4H), 2.54 (t, 2H, J=7.32 Hz), 2.00 (m, 4H), 1.59 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J=7.33 Hz).

ПРИМЕР 53

5-[3-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 3-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)-феноксипропокси)манделат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 22, етап В, с използване на метилов 3-(3-бромопропокси)манделат като изходен материал

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.81 (m, 2H), 7.00-6.78 (ar, 9H), 5.13 (d, 1H, J=5.58 Hz), 4.19-4.13 (m, 4H), 3.74 (s, 3H), 3.41 (d, 1H, J=5.62 Hz), 3.02 (s, 3H), 2.56 (t, 3H, J=7.52 Hz), 0.90 (t. 3H, J=7.33 Hz).

Етап Б: Получаване на метилов α-хлоро-3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонил-фенокси)фенокси)пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в пример 22, етап Г с използване на метилов 3-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсул-фонилфенокси)фенокси)пропокси)манделат (получен в етап А) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (m, 2H), 7.27-6.85 (ar, 9H), 5.30 (s, 3H), 4.20-4.13 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.56 (t, 3H, J=7.49 Hz), 0.90 (t. 3H, J=7.32 Hz).

Етап В: Получаване на 5-[3-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)-фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

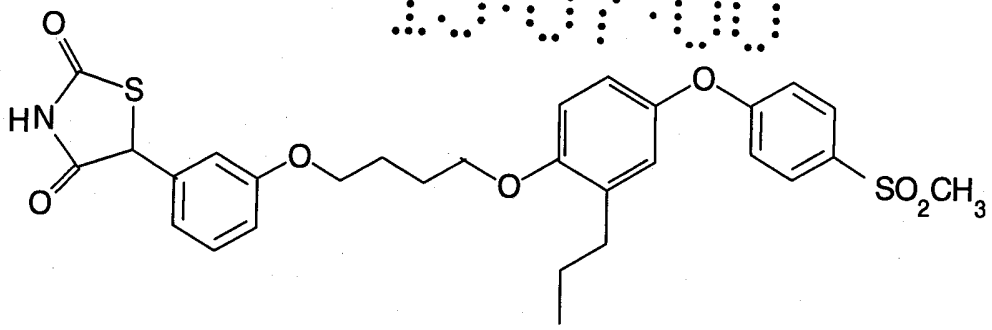
Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап Д с използване на етилов α-хлоро-3-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)фенокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (br s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.30-6.83 (ar, 9H), 5.35 (s, 1H), 4.16 (t, 2H, J=6.71 Hz), 4.06 (t, 2H, J=6.43 Hz), 3.02 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.28 (quint, 2H, J=6.02 Hz), 1.55 (m, 2H), 0.90 (t, 3H, J=7.32 Hz).

ПРИМЕР 54

5-[3-(4-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)-фенокси)бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

1307.00



Етап А: Получаване на метилов 3-(4-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)-фенокси)бутокси)манделат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап В с използване на метилов 3-(4-бромобутокси)манделат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.82 (m, 2H), 7.26-6.83 (ar, 9H), 5.13 (d, 1H, J=5.58 Hz), 4.07-4.02 (m, 4H), 3,74 (s, 3H), 3.41 (d, 1H, J=5.62 Hz), 3.02 (s, 3H), 2.57 (t, 3H, J=7.24 Hz), 2.00 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J=7.33 Hz).

Етап Б: Получаване на метилов α-хлоро-3-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)фенокси)бутокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в пример 22, етап Г с използване на метилов 3-(4-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)фенокси)бутокси)манделат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.86 (m, 2H), 7.27-6.85 (ar, 9H), 5.30 (s, 1H), 4.07-4.02 (m, 4H), 3.75 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.57 (t, 2H, J=7.24 Hz), 0.90 (t. 3H, J=7.32 Hz).

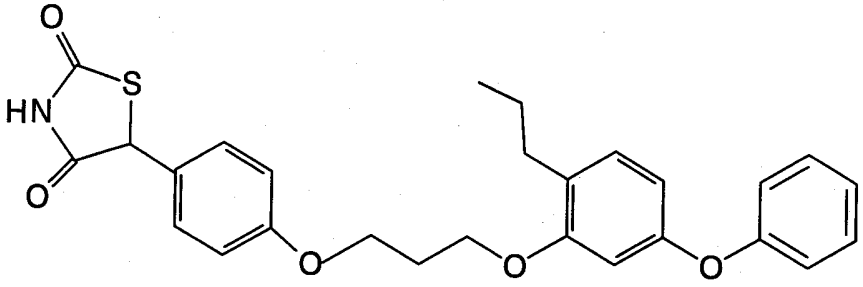
Етап В: 5-[3-(4-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)фенокси)бутокси)-фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап Д с използване на етилов α-хлоро-3-(3-(2-пропил-4-(4'-метилсулфонилфенокси)фенокси)бутокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.20 (br s, 1H), 7.84 (m, 2H), 7.30-6.83 (ar, 9H), 5.35 (s, 1H), 4.16 (t, 2H, J=6.71 Hz), 4.06 (t, 2H, J=6.43 Hz), 3.02 (s, 3H), 2.56 (t, 2H, J=6.8 Hz), 2.28 (quint, 2H, J=6.02 Hz), 2.0 (m, 4H), 0.90 (t, 3H, J=7.32 Hz).

ПРИМЕР 55

5-[4-(3-(2-пропил-5-фенокси)феноксипропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 2-пропил-5-феноксифенол

Разтвор на 1-фенокси-(3-пропенилокси)бензен (29.0 г) в орто-дихлоробензен (200 мл) се нагрява 24 часа под обратен хладник. Сместа се охлажда до стайна температура и се хроматографира, за да даде две междинни съединения, означени като 1 (3.33 г) и 2 (2.81 г). Съединение 1 се хидрогенира върху катализатор Pd/C (0.8 г) в метанол. Реакционната смес се филтрува през целит и летливите съставки се отстраняват, за да се получи съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.16-7.01 (m, 6H), 6.54 (dd, 1H, J=8.2 Hz, J=2.3 Hz), 6.45 (d, 1H, J=2.3 Hz), 4.72 (s, 1H), 2.56 (t, 2H, J=7.5 Hz), 1.64 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, J=7.4 Hz).

Етап Б: Получаване на метилов 3-(3-(2-пропил-5-феноксифенокси)-пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап Б с използване на 2-пропил-5-феноксифенол като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.31-6.82 (m, 10H), 6.55 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.52 (dd, 1H, J=8.2 Hz, J=2.3 Hz), 4.13 (t, 2H, J=6.2 Hz), 4.05 (t, 2H, J=6.0 Hz), 3.66 (s,

3H), 3.54 (s, 2H), 2.52 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.23 (quint, 2H, J=6.2 Hz), 1.54 (h, 2H, J=7.4 Hz), 0.9 (t, 3H, J=7.3 Hz).

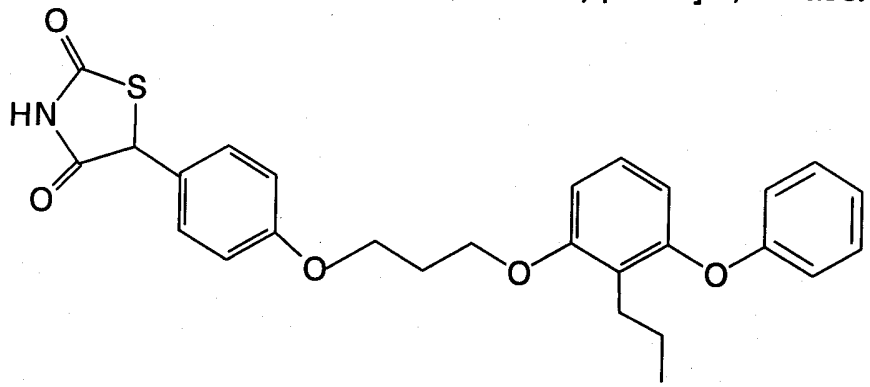
Етап В: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-5-феноксифеноксипропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 3-(3-(2-пропил-5-феноксифеноксипропокси)фенилацетат (получен в етап Б) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.95 (br s, 1H), 7.31-6.87 (m, 10H), 6.55 (d, 1H, J=2.3 Hz), 6.52 (dd, 1H, J=8.2 Hz, J=2.3 Hz), 5.32 (s, 1H), 4.13 (t, 2H, J=6.2 Hz), 4.05 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.52 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.23 (quint, 2H, J=6.2 Hz), 1.54 (h, 2H, J=7.4 Hz), 0.9 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 56

5-[4-(3-(2-пропил-3-(феноксифеноксипропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 2-пропил-3-феноксифенол

Междинното съединение 2 (2.81 г), получено по метода описан в Пример 55, етап А, се хидрогенира върху катализатор Pd/C (0.61 г) в метанол. Реакционната смес се филтрува през целит и летливите компоненти се отстраняват за получаването на съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34-6.95 (m, 6H), 6.6 (d, 1H, J=8.0 Hz), 6.48 (d, 1H, J=8.0 Hz), 4.8 (s, 1H), 2.65 (t, 2H, J=7.6 Hz), 1.64 (m, 2H), 0.97 (t, 3H, J=7.4 Hz).

Етап Б: Получаване на метилов 3-(3-(2-пропил-3-(феноксифеноксипропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап Б с използване на 2-пропил-3-феноксифенол като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-6.85 (m, 10H), 6.65 (d, 1H, J=7.7 Hz), 6.49 (d, 1H, J=8.2 Hz), 4.17-4.13 (m, 4H), 3.66 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.6 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.27 (quint, 2H, J=6.1 Hz), 1.5 (hex, 2H, J=7.6 Hz), 0.87 (t, 3H, J=7.3 Hz).

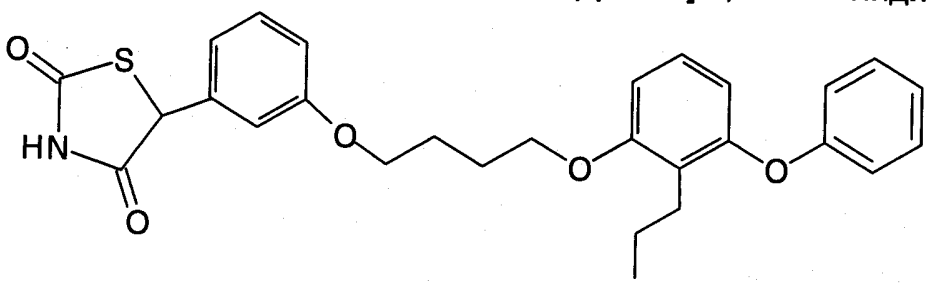
Етап В: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-3-(феноксифенокси)пропокси)-фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 3-(3-(2-пропил-3-феноксифенокси)пропокси)фенилацетат (получен в етап Б) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.05 (br s, 1H), 7.32-6.88 (m, 10H), 6.64 (d, 1H, J=7.4 Hz), 6.49 (d, 1H, J=7.3 Hz), 5.32 (s, 1H), 4.2-4.13 (m, 4H), 2.6 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.28 (quint, 2H, J=6.0 Hz), 1.49 (h, 2H, J=7.5 Hz), 0.86 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 57

5-[3-(4-(2-пропил-3-(феноксифенокси)бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

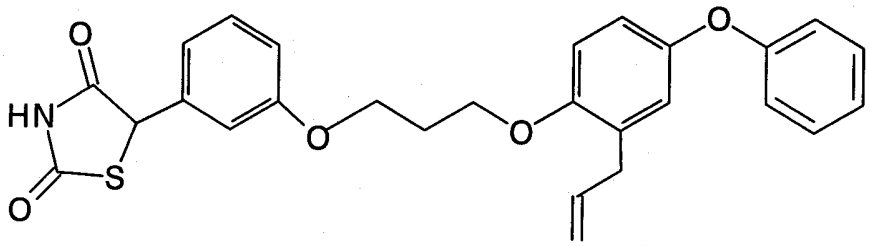


Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22 (етапи Б до Д) с използване на етилов 3-(4-бромобутокси)-манделат и на 2-пропил-3-феноксифенол (Пример 56, етап А).

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.96 (br s, 1H), 7.36-6.93 (m, 10H), 6.8 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.53 (d, 1H, J=8.3 Hz), 5.35 (s, 1H), 4.08 (m, 4H), 2.66 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.03 (m, 4H), 1.56 (m, 2H), 0.92 (t, 3H, J=7.4 Hz).

ПРИМЕР 58

5-[3-(3-(2-(2-пропенил)-4-(феноксифенокси)пропоксифенил)-2,4-тиазолидиндион]



Етап А: Получаване на 2-(2-пропенил)-4-феноксифенол

Разтвор на 1-фенокси-(4-пропенилокси)бензен (11.0 г) в орто-дихлоробензен (150 мл) се нагрява 24 часа под обратен хладник. Сместа се охлажда до стайна температура и се хроматографира върху силикагел за получаване на съединението на заглавието (10.3 г).

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.4-6.76 (m, 8H), 6.06-5.96 (m, 1H), 5.21-5.15 (ddt, 2H), 4.86 (s, 1H), 3.4 (d, 2H, J=1.4 Hz).

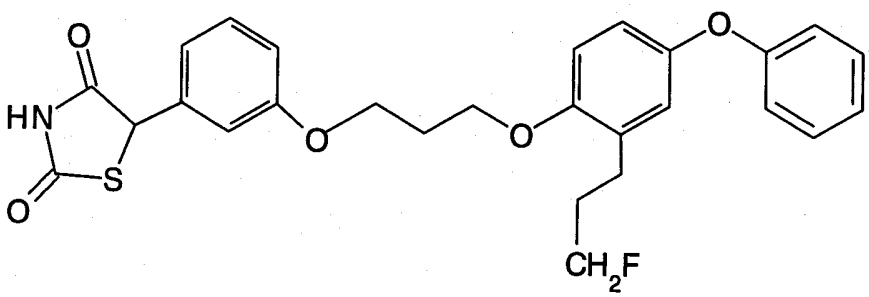
Етап Б: Получаване на 5-[3-(3-(2-(2-пропенил)-4-(феноксифенокси)пропоксифенил)-2,4-тиазолидиндион]

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22 (етапи Б до Д) с използване на 3-(3-бромопропокси)мандалат и на 2-(2-пропенил)-4-феноксифенол.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.25 (br s, 1H), 7.35-6.83 (m, 12H), 5.97-5.88 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 5.05-5.0 (m, 4H), 4.17 (dt, 4H), 2.28 (m, 2H).

ПРИМЕР 59

5-[3-(3-(1'-флуоропропил)-4-(феноксифенокси)пропоксифенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 2-(1'-флуоропропил)-4-феноксифенол

Към разтвор на 2-(2-пропенил)-4-феноксифенол (5.0 г, Пример 58 - етап А) в тетрахидрофуран (40 мл), при 0°С се прибавя разтвор на боран-метилсулфид в ТХФ (1.25 М еквив.). Разтворът се разбърква в продължение на 3 часа, като през това време температурата се оставя да се повиши до стайна. След това се прибавя абсолютен етанол (10 мл), последван от прибавянето на натриев хидроксид (2.27 г) във вода (10 мл). Разтворът се охлажда до 0°С и внимателно се прибавят 4.5 мл 30% разтвор на водороден пероксид. Реакционната смес се разпределя между вода и етер. Етерните екстракти се промиват с вода, солев разтвор и се сушат върху натриев сулфат. Концентрирането под понижено налягане, последвано от хроматография върху силикагел, дава желаното междинно съединение.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33-6.9 (m, 8H), 4.12 (t, 2H, J=5.2 Hz), 3.68 (t, 2H, J=5.9 Hz), 2.77 (t, 2H, J=6.8 Hz), 1.89 (hex, 2H, J=5.9 Hz).

Това междинно съединение (2.2 г) се разтваря в тетрахидрофуран (30 мл) и се обработва с диетиламиносерен трифлуорид (ДАСТ)(4.76 мл) при 0°С. Разтворът се разбърква 4 часа, закалява се с прибавянето на воден разтвор на на $NaHCO_3$, промива се с вода, суши се (Na_2SO_4), концентрира се и се хроматографира върху силикагел за получаването на 2-(1'-флуоропропил)-4-феноксифенол.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.33-6.75 (m, 8H), 4.69 (s, 1H), 4.45 (dt, 2H, J=47.3 Hz и 5.9 Hz), 2.74 (t, 2H, J=7.3 Hz), 2.05 (m, 2H).

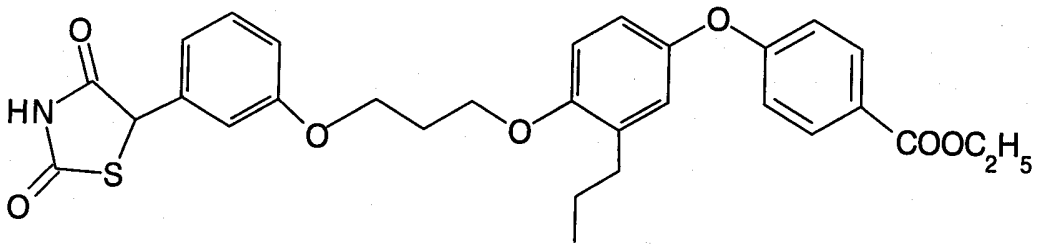
Етап Б: Получаване на 5-[3-(3-(1'-флуоропропил)-4-(феноксифенокси)пропоксифенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 22 (етапи от Б до Д) с използване на етилов 3-(3-бромопропокси)-мандалат и на 2-(1'-флуоропропил)-4-феноксифенол.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.94 (br s, 1H), 7.4-6.8 (m, 12H), 5.35 (s, 1H), 4.44 (dt, 2H, J=47.3 Hz и 5.9 Hz), 4.22 (t, 2H, J=6.1 Hz), 4.17 (t, 2H, J=6.1 Hz), 2.73 (t, 2H, J=7.2 Hz), 2.3 (m, 2H), 1.95 (m, 2H).

ПРИМЕР 60

5-[3-(3-(2-пропил)-4-(4'-етоксикарбонилфенокси)феноксипропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 2-пропил-4-(4'-етоксикарбонил)феноксифенол

Разтвор на 4-алилоксифенол (10.0 г), 4-флуороетилбензоат (12.33 г) и натриев хидрид (2.93 г, 60% дисперсия в минерално масло) в диметил-сулфоксид (ДМСО) (50 мл) се разбърква 24 часа при 150°C. Разтворът се охлажда и излишъкът се разрушава внимателно с вода. Реакционната смес се екстрахира с етилацетат, промива се с вода и се суши върху натриев сулфат. Органичният слой се филтрува и изпарява до получаването на масло, което се хроматографира върху силикагел, за да даде алилов етер на 4-(4'-етоксикарбонилфенокси)фенил.

Разтвор на алиловия етер на 4-(4'-етоксикарбонилфенокси)фенил (3.9 г) в 1,2-дихлоробензен (50 мл) се нагрява 30 часа под обратен хладник. След охлаждане до стайна температура, сместа се хроматографира върху силикагел, за да даде междинното съединение (3.46 г), което се хидрогенира върху Pd/C (0.3 г) в етанол (130 мл). Реакционната смес се филтрува през целит и се концентрира под вакуум за получаването на 2-пропил-4-(4'-етоксикарбонилфенокси)фенол.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.99 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.93 (d, 2H, J=9.0 Hz), 6.87 (s, 1H), 6.8 (dd, 2H), 4.36 (q, 2H, J=7.0 Hz), 2.59 (t, 2H, J=7.4 Hz), 1.68-1.60 (m, 2H), 0.98 (t, 3H, J=7.2 Hz).

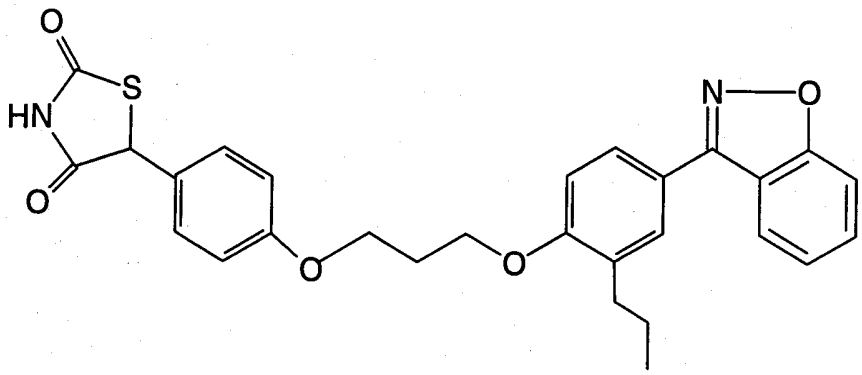
Етап Б: Получаване на 5-[3-(3-(2-пропил)-4-(4'-етоксикарбонилфенокси)феноксипропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 22 (етапи Б-Д) с използване на етилов 3-(3-бромопропокси)мандалат и на 2-пропил-4-(4'-етоксикарбонил)феноксифенол.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.0 (d и br s, 3H), 7.4-6.8 (m, 9H), 5.35 (s, 1H), 4.36 (q, 2H, J=7.0 Hz), 4.22 (t, 2H, J=6.1 Hz), 4.18 (t, 2H, J=6.0 Hz), 2.59 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.32 (hex, 2H, J=6.0 Hz), 1.6 (m, 2H), 1.39 (t, 3H, J=7.3 Hz), 0.93 (t, 3H, J=7.2 Hz).

ПРИМЕР 61

5-[4-(3-(4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)-2-пропилфенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

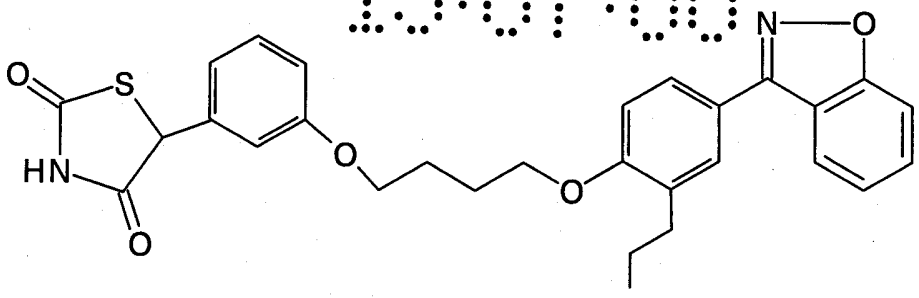


Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22 (етапи Б-Д) с използване на етилов 4-(3-бромопропокси)мандалат и на 4-(1,2-бензиоксазол-3-ил)-2-пропилфенол (Приложение на PCT WO 97/28115).

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.91 (br s, 1H), 7.9-6.9 (m, 11H), 5.33 (s, 1H), 4.21 (q, 2H, J=6.2 Hz), 4.22 (t, 2H, J=6.1 Hz), 2.66 (t, 2H, J=7.5 Hz), 2.32 (hex, 2H, J=6.0 Hz), 1.64 (m, 2H), 0.95 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 62

5-[3-(4-(4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)-2-пропилфенокси)бутокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

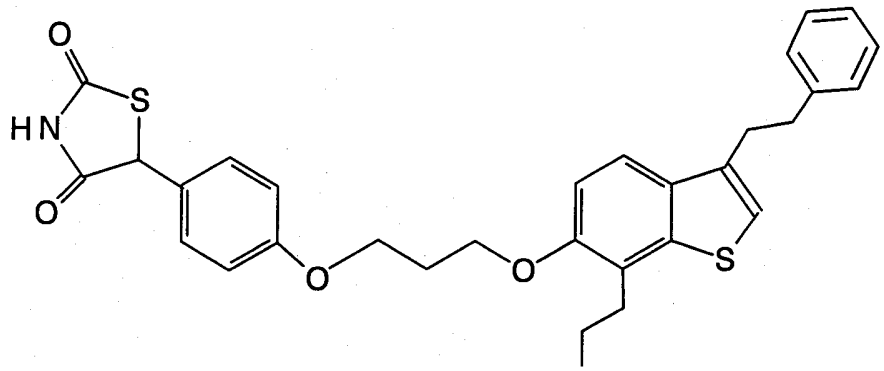


Съединението на заглавието се получава по метода описан в Пример 22 с използването на етилов 3-(4-бромобутокси)манделат и на 4-(1,2-бензизоксазол-3-ил)-2-пропилфенол (Приложение на PCT WO 97/28115).

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.31 (br s, 1H), 7.9-6.9 (m, 11H), 5.31 (s, 1H), 4.12 (t, 2H, J=5.2 Hz), 4.06 (t, 2H, J=5.0 Hz), 2.67 (t, 2H, J=7.7 Hz), 2.0 (m, 4H), 1.66 (m, 2H), 0.96 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 63

5-[4-(3-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-6-ил)окси)-1-пропокси]фенил-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 1-диазо-4-фенил-2-бутанон

Разтвор на хидроцинамоилхлорид (10.00 г, 100 мл сух диетилов етер) се прибавя внимателно към прясно приготвен етерен диазометан (85.6 г Diazald; 100 мл сул етилов етер) при 0°C. Реакционната смес се поддържа при 0°C докато престане отделянето на газове (15 минути), след това се повишава до стайна температура (15 минути). Прибавя се оцетна киселина (5.0 мл) и реакционната среда се разпределя (фталатен буфер с pH 4 и метилов трет.-бутилетер). Органичната фаза се промива с вода, суши се върху $MgSO_4$ и се филтрува, за да даде при изпарение масло, съдържащо

съединението на заглавието. Суровият продукт се използва без допълнително пречистване или престой.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-7.18 (mult, 5H), 5.19 (vbr s,1H), 3.04-2.92 (mult, 4H).

Етап Б: Получаване на 1-бромо-4-фенил-2-бутанон

Охладен до 0°C разтвор на суровия продукт от етап А (12.89 г, сух дихлорометан, 150 мл) се обработва на капки с 48% HBr (36.0 мл). Когато отделянето на газовете престане, разтворът се затопля до стайна температура. След 15 минути реакционната среда се разпределя (изопропилацетат и вода), промива се двукратно с вода и се суши (магнезиев сулфат). Филтруването и изпаряването дават съединението на заглавието като масло, което кристализира при престой.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.30-7.16 (mult, 5H), 3.83 (s, 2H), 2.97-2.91 (mult, 4H).

Етап В: Получаване на 1-(3-метоксифенил)тио-4-фенил-2-бутанон

Разтвор на продукта от етап Б (20.212 г) в сух ДМФ (225 мл) се подлага на въздействието на диизопропилетиламин (16.22 мл), а след това на 3-метокситиофенол (11.424 г). Разбъркването при стайна температура в продължение на 6 часа е последвано от разпределяне (изопропилацетат и фталатен буфер с pH 4). Органичната фаза се промива двукратно с вода, суши се (магнезиев сулфат) и се филтрува. Концентрирането и хроматографията върху силикагел (5:1 хексан/CH_2Cl_2) завършват изолирането на съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.26-7.12 (mult, 6H), 6.83 (dd, 2H, J=4.7 Hz, 2.2 Hz), 6.73 (dd, 1H, J=8.3 Hz, 2.4 Hz), 3.76 (s, 3H), 3.63 (s, 2H), 2.88 (oct, 4H, J=5.8 Hz).

Етап Г: Получаване на 3-(2-фенилетил)-6-метоксибензотиофен

Продуктът от Пример В (8.495 г), разтворен в сух CH_2Cl_2 (85 мл) се прибавя на капки към охладен до 0°C разтвор на метансулфонова киселина (17 мл) в CH_2Cl_2 (34 мл). Реакционната смес се поддържа 20 минути при 0°C,

след което бързо се затопля до стайна температура. Реакционната смес се излива бързо в енергично разбъркана студена смес на излишък от 5N NaOH в метилов трет.-бутилетер. Органичната фаза се суши върху магнезиев сулфат и се филтрува. Концентрирането и хроматографията върху силикагел (5:1 хексан/CH_2Cl_2) дава съединението на заглавието като прозрачно масло.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.66 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.37-7.20 (mult, 6H), 7.05 (dd, 2H, J=8.8 Hz, 2.4 Hz), 6.91 (t, 1H, J=0.9 Hz), 3.90 (s, 3H), 3.16-3.02 (mult, 4H).

Етап Д: Получаване на 3-(2-фенилетил)-6-хидроксибензотиофен

Разбъркван, охладен до -10°C разтвор на продукта от етап Г (5.483 г, сух метиленхлорид, 60 мл) се обработва с 1M разтвор на борен трибромид (метиленхлорид, 20.81 мл). След два часа реакционната смес се затопля рязко до стайна температура. Разпределя се между изопропилацетат и воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат, промива се еднократно с вода и се суши върху магнезиев сулфат. Филтруването и изпарението дават полутвърд продукт. Хроматографията върху силикагел (2.5:1 хексан/етил-ацетат) води до изолиране на съединението на заглавието, бледожълт твърд продукт.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.60 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.35-7.23 (mult, 6H), 6.94 (dd, 1H, J=8.7 Hz, 2.3 Hz), 6.88 (s, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.13-3.02 (mult, 4H).

Етап Е: Получаване на 3-(2-фенилетил)-6-алилоксибензотиофен

Разбъркван разтвор на продукта от етап Д (4.651 г) в сух ДМФ (40 мл) се обработва с алилбромид (1.66 мл), последван от цезиев карбонат (6.26 г). След 2.5 часа при стайна температура, реакционната смес се разпределя между изопропилацетат и фталатен буфер с pH 4. Органичната фаза се промива двукратно с вода, суши се върху магнезиев сулфат и се филтрува. Изпаряването дава остатък, който след хроматографиране върху силикагел

(3:1 хексан/CH_2Cl_2) дава съединението на заглавието като прозрачно масло.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.73 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.47-7.34 (mult, 6H), 7.19 (dd, 1H, J=8.8 Hz, 2.3 Hz), 6.99 (s, 1H), 6.22 (d quint, 1H, J=4.3 Hz), 5.62 (dquarts, 1H, J=17.3 Hz, 1.6 Hz), 5.44 (dquarts, 1H, J=10.5 Hz, 1.4 Hz), 4.69 (t, 1H, J=1.5 Hz), 4.67 (t, 1H, J=1.5 Hz), 3.25-3.12 (mult, 4H).

Етап Ж: Получаване на 3-(2-фенилетил)-6-хидрокси-7-алилбензотиофен

Продуктът от етап Е (4.373 г), разтворен в 1,2-дихлоробензен (45 мл) се нагрява 8.5 часа под обратен хладник и под азотна атмосфера. Разтворът се охлажда до около 50°C. Прилага се висок вакуум и разтворителят се отстранява докато остатъкът се втвърди. Твърдият продукт се разтваря в CH_2Cl_2 (100 мл), събира се, изпарява се отново и се хроматографира върху силикагел (CH_2Cl_2). Изпаряването на съответната фракция дава съединението на заглавието като бледожълт твърд продукт.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.53 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.35-7.20 (mult, 5H), 6.95 (d, 1H, J=8.5 Hz), 6.93 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.06 (привиден dpent, 1H, J=7.1, 3.9 Hz), 5.23 (dquarts, 1H, J=15.7 Hz, 1.7 Hz), 5.17 (dquarts, 1H, J=11.5 Hz, 1.8 Hz), 5.09 (s, 1H), 3.67 (dt, 2H, J=6.3, 1.6 Hz), 3.13-3.01 (mult, 4H), 1.27 (t, 3H, J=7.2 Hz).

Етап З: Получаване на 3-(2-фенилетил)-6-хидрокси-7-пропилбензотиофен

Продуктът от етап Ж (3.062 г) се разтваря в метилов трет.-бутилетер (60 мл) и се поставя в хидрогенираща бутилка. Прибавя се 5% катализатор Pd/C (306 г) и сместа се хидрогенира в продължение на 1 час в апарат на Пар (14 psi ≈ 1 атм). Филтруването през целит и изпарението дават съединението на заглавието като жълто масло. При престой се получава бледожълт твърд продукт, който не изисква допълнително пречистване.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.45 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.32-7.20 (mult, 6H), 6.89 (d, 1H, J=8.4 Hz), 5.28 (s, 1H), 3.10-3.01 (mult, 4H), 2.84 (dd, 2H, J=7.7, 1.6 Hz), 1.74 (hex, 2H, J=6.0 Hz), 1.02 (t, 3H, J=7.4 Hz).

Етап И: Получаване на метилов 4-[6-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-6-илокси)-1-пропокси]фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап Б с използване на 3-(2-фенилетил)-6-хидрокси-7-пропилбензотиофен като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.42 (m, 4H), 7.31 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.19-7.16 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.92-6.83 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.95 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.71 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 1.01 (t, 3H, J=7.3 Hz).

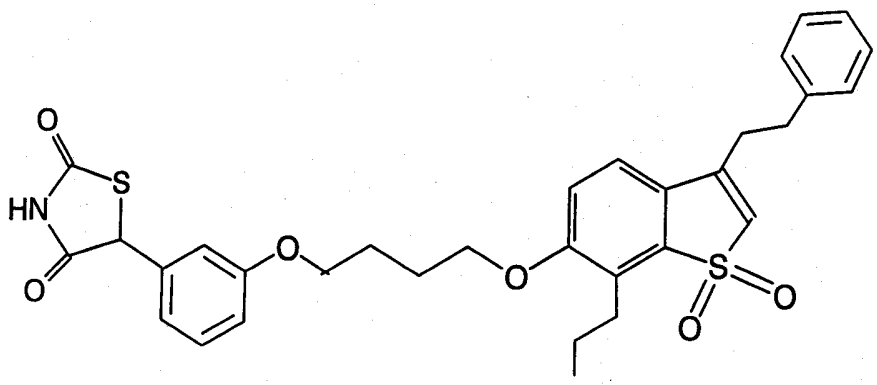
Етап К: Получаване на 5-[4-(3-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-6-илокси)-1-пропокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 4-[3-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-6-илокси)-1-пропокси]фенилацетат от етап И като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.46 (br s, 1H), 7.59 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.38-7.24 (m, 4H), 7.09 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.98 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.92-6.83 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.26 (bdquart, 4H, J_{cp}=5.5 Hz), 3.11 (vbdquint, 4H), 2.91 (bdd, 2H, J=7.4, 1.4 Hz), 2.34 (quint, 2H, J=6.0 Hz), 1.76 (hex, 2H, J=7.5 Hz), 1.03 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 64

5-[3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-1,1-диоксид-6-илокси)-1-бутокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 3-(2-фенилетил)-6-хидрокси-7-пропилбензотиофен-1,1-диоксид

Продуктът от Пример 63, етап З (3.515 г), разтворен в CH_2Cl_2 (40 мл) се разбърква (0°C) и се обработва, на порции, с твърда 75% m-хлоробензоена киселина (5.457 г). След 15 минути реакционната смес се затопля до стайна температура и разбъркването продължава още един час. Разпределението между изопропилацетат и воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат е последвано от промиване на органичната фаза еднократно с воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат, а след това с вода. Сушенето върху магнезиев сулфат, филтруването и изпарението дават твърд продукт, който се хроматографира върху силикагел (5:1 хексан/етилацетат). Съединението на заглавието се събира като бял, твърд продукт.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.19 (m, 4H), 7.04 (d, 1H, J=8.1 Hz), 6.89 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.63 (vbr s, 1H), 6.29 (t, 1H, J=1.5 Hz), 2.97-2.28 (m, 6H), 1.74 (dsex, 2H, J=7.2, 2.9 Hz), 1.03 (t, 3H, J=7.4 Hz).

Етап Б: Получаване на метилов 3-(4-(7-пропил-3-(2-фенилетил)бензотиофен-1,1-диоксид-6-илокси)-1-бутокси)фенилацетат.

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап Б с използване на 3-(2-фенилетил)-6-хидрокси-7-пропил-бензотиофени-1,1-диоксид (етап А, по-горе) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.42 (m, 4H), 7.31 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.19-7.16 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.92-6.83 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.95 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.71 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 1.01 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап В: Получаване на 5-[3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-1,1-диоксид-6-илокси)-1-бутокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион

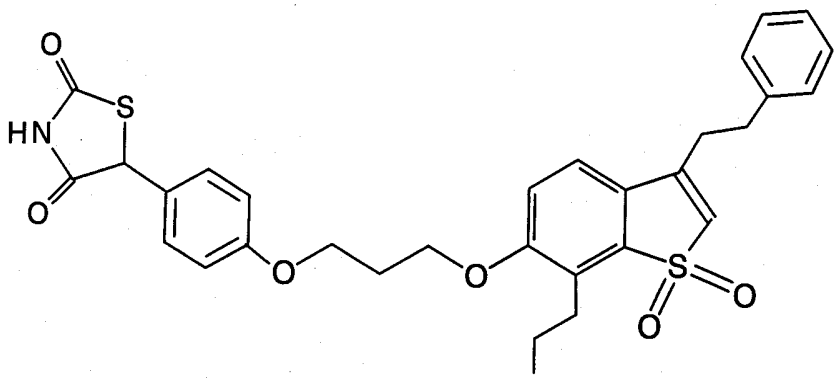
Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на 3-((4-(7-пропил-3-(2-фенилетил)бензо-

тиофен-1,1-диоксид-6-ил)окси)-1-бутокси)фенилацетат (етап Б от по-горе) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.42 (br s, 1H), 7.32-7.19 (m, 6H), 7.12 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.98 (d, 1H, J=8.1 Hz), 6.91-6.85 (m, 4H), 6.30 (s, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.04 (bu quart, 4H, J=6.3 Hz), 2.94-2.88 (m, 4H), 2.02-1.98 (m, 4H), 1.69 (hex, 2H, J=5.2 Hz), 0.99 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 65

5-[4-(3-(7-пропил-3-(2-фенилетил)бензотиофен-1,1-диоксид-6-илокси)-1-пропокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 4-(3-(7-пропил-3-(2-фенилетил)бензотиофен-1,1-диоксид-6-илокси)-1-пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап Б с използване на 3-(2-фенилетил)-6-хидрокси-7-пропилбензотиофени-1,1-диоксид (Пример 64, етап А) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.42 (m, 4H), 7.31 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.19-7.16 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.92-6.83 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.95 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.71 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 1.01 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап Б: Получаване на 5-[4-(3-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-1,1-диоксид-6-илокси)-1-пропокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион

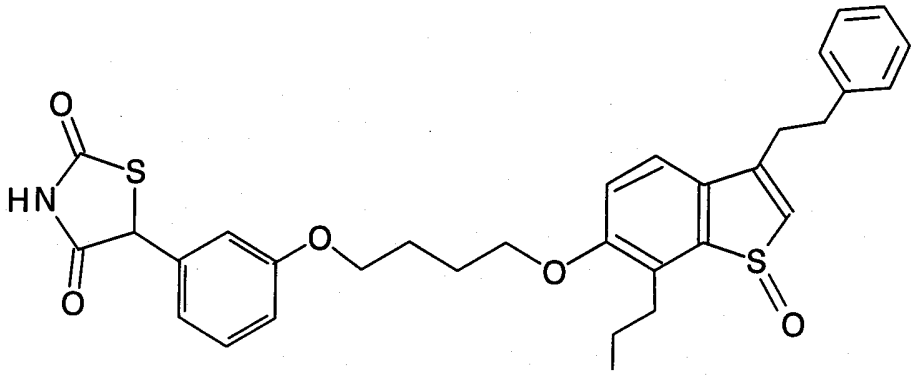
Съединението на заглавието се получава по метода, описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 4-(3-(3-(2-фенилетил)-7-

пропилбензо-тиофен-1,1-диоксид-6-илокси)-1-пропокси)фенилацетат (етап А, по-горе) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.87 (br s, 1H), 7.32-7.24 (m, 6H), 7.21 (t, 2H, J=7.1 Hz), 7.12 (d, 1H, J=8.1 Hz), 6.90 (d, 2H, J=8.7 Hz), 6.89 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.30 (s, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.16 (quart, 4H, J=5.9 Hz), 2.95-2.87 (m, 4H), 2.81 (t, 2H, J=7.7 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.0 Hz), 1.67 (hex, 2H, J=7.7 Hz), 0.98 (t, 3H, J=7.4 Hz).

ПРИМЕР 66

5-[3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-1-оксид-6-илокси)-1-бутокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 3-(2-фенилетил)-6-хидрокси-7-пропилбензотиофен-1-оксид

Разтвор на продукта от пример 63, етап З (2.017 г) в CH_2Cl_2 (40 мл) се разбърква (0°C) и се обработва с твърда 75% m-хлоропербензоена киселина (1.567 г) на порции. След 15 минути реакционната смес се затопля до стайна температура и се разбърква 1.5 часа. Разпределянето й между изопропилацетат и воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат е последвано от промиване на органичната фаза с воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат, а след това с вода. Сушенето върху магнезиев сулфат, филтруването и изпарението на разтворителя дават твърд продукт, който се хроматографира върху силикагел (двустепенен градиент; 5:1 хексан/ етилацетат; 5:2 хексан/етилацетат; 5:2:0.35 хексан/етилацетат/метанол). Съединението на заглавието се получава като бял, твърд продукт.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.53 (br s, 1H), 7.33-7.18 (mult, 5H), 7.01 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.88 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.50 (s, 1H), 2.99-2.77 (mult, 4H), 1.67 (hex, 2H, J=7.6 Hz), 0.95 (t, 3H, J=6.7 Hz).

Етап Б: Получаване на метилов 3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-1-оксид-6-илокси)-1-бутокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава чрез спазване на техническите условия, специфизирани в Пример 1, етап Б с използване на 3-(2-фенилетил)-6-хидрокси-7-пропилбензотиофен-1-оксид (етап А, по-горе) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.42 (m, 4H), 7.31 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.19-7.16 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.92-6.83 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.95 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.71 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 1.01 (t, 3H, J=7.3 Hz).

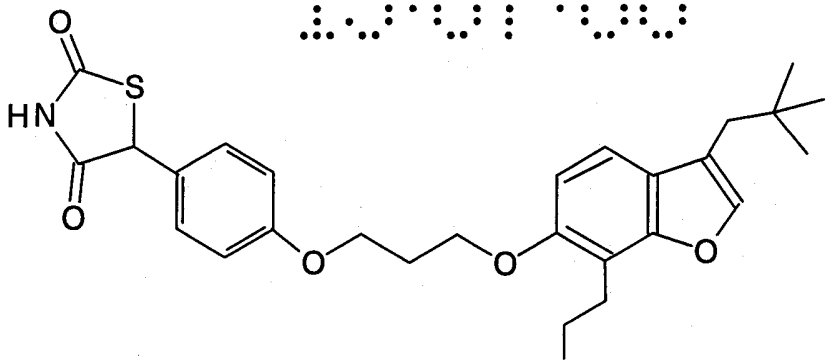
Етап В: Получаване на 5-[3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-1-оксид-6-илокси)-1-бутокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-1-оксид-6-илокси)-1-бутокси)фенилацетат (етап Б, по-горе) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.62-9.53 (vbr s, 1H), 7.32-7.17 (m, 6H), 6.60 (s, 0.5H), 6.59 (s, 0.5H), 5.26 (s, 0.5H), 5.25 (s, 0.5H), 4.09-4.03 (m, 4H), 3.01-2.84 (m, 6H), 2.05-2.00 (m, 4H), 1.70 (bhex, 2H, J=8.5 Hz), 0.98 (t, 1.5H, J=7.4 Hz), 0.95 (t, 1.5H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 67

5-[4-(3-(3-(2,2-диметилпропил)-7-пропилбензофуран-6-илокси)-1-пропокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 1-диазо-4,4-диметил-2-пентанон

Разтвор на трет.-бутилацетилхлорид (1.136 г) в сух етилов етер (10 мл) се прибавя бавно към охладен до 0°С разтвор на прясно приготвен диазометан (от 20 г Diazald) в диетилов етер (20 мл). След разбъркване в продължение на 30 минути, реакционната смес се затопля до стайна температура в продължение на нови 30 минути. Прибавя се оцетна киселина (2 мл) и реакцията се разпределя между метилов трет.-бутилетер и вода. Органичната фаза се промива еднократно с вода, суши се върху магнезиев сулфат и се филтрува. Концентрирането й дава масло, съдържащо съединението на заглавието, което се използва непосредствено в следващия етап без допълнително пречистване.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.18 (br s, 1H), 2.15 (br s, 2H), 1.01 (s, 9H).

Етап Б: Получаване на 1-бромо-4,4-диметил-2-пентанон

Към разбъркван, охладен до -10°С, разтвор на суровия продукт от етап А (1.233 г) в метиленхлорид (12 мл) се прибавя на капки 48% HBr (1.14 мл). След като престане отделянето на газ, реакционната смес се разбърква 15 минути при стайна температура и се разпределя между изопропилацетат и вода. Органичната фаза се промива еднократно с вода, суши се върху магнезиев сулфат и се филтрува. Изпаряването дава масло, съдържащо съединението на заглавието, което се използва без допълнителна обработка.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 3.85 (s, 2H), 2.50 (s, 2H), 1.01 (s, 9H).

Етап В: Получаване на 1-(3-метоксифенокси)-4,4-диметил-2-пентанон

Разбъркван разтвор на продукта от етап Б (1.626 г) в сух ДМФ (18 мл) се смесва с 3-метоксифенол (1.256 г) и цезиев карбонат (3.292 г). Сместа се разбърква 2.5 часа. Реакционната смес се разпределя между изопропил-ацетат и фталатен буфер с pH 4. Органичната фаза се промива двукратно с вода, суши се върху магнезиев сулфат и се филтрува. Концентрирането дава масло, от което се изолира съединението на заглавието чрез хромато-графия върху силикагел (4:1 хексан/етилацетат).

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.18 (ddd, 1H, J= 7.7, 6.9, 0.7 Hz), 4.47 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 2.44 (s, 2H), 1.05 (s, 9H).

Етап Г: Получаване на 3-(2,2-диметилпропил)-6-метоксибензофуран.

Продуктът от етап В (1.408 г), разтворен в сух метиленхлорид (15 мл), се прибавя към фосфорен оксихлорид (30 мл). Реакционната смес се разбърква 2 часа при 40°C. Разтворът се разрежда двукратно с ксилен (30 мл) и се концентрира под висок вакуум. Нелетливата част се разпределя между изопропилацетат и воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат. Органичната фаза се промива отново с воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат, суши се върху магнезиев сулфат и се филтрува. Отстраняването на разтворителите дава остатък, който се хроматографира върху силикагел (3:1 хексан/CH_2Cl_2), давайки съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.40 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.31 (s, 1H), 7.00 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.88 (dd, 1H, J=8.6, 2.4 Hz), 3.85 (s, 3H), 2.52 (s, 2H), 0.98 (s, 9H).

Етап Д: Получаване на 3-(2,2-диметилпропил)-6-хидроксибензофуран

Към охладен до -10°C разтвор на продукта от етап Г (2.379 г) в сух метиленхлорид (35 мл) се прибавя 1M разтвор на борен трибромид (CH_2Cl_2, 3.70 мл). Затоплянето до стайна температура е последвано от разбъркване в продължение на 1 час. Реакционната смес се разпределя между изопро-пилацетат и воден разтвор на натриев хидрогенкарбонат. Органичната фаза се промива двукратно с вода и се суши върху магнезиев сулфат. Филтруването и отстраняването на летливите съставки дават остатък,

който се хроматографира върху силикагел (5:1 хексан/етилацетат), давайки съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.34 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.93 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.76 (dd, 1H, J=8.4, 2.2 Hz), 4.98 (s, 1H), 2.49 (s, 2H), 0.98 (s, 9H).

Етап Е: Получаване на 3-(2,2-диметилпропил)-6-алилоксибензофуран

Разбъркван разтвор на продукта от етап Д (2.880 г) в сух ДМФ (30 мл) се обработва с алилбромид (1.282 мл), последван от цезиев карбонат (4.828 г). След 2 часа сместа се разпределя между изопропилацетат и фталатен буфер pH 4. Органичната фаза се промива двукратно с вода, суши се върху магнезиев сулфат и се филтрува. Концентрирането дава съединението на заглавието с такава чистота, че не е необходимо допълнително пречистване.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.28 (s, 1H), 6.99 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.87 (dd, 1H, J=8.6, 2.2 Hz), 6.07 (mult, 1H), 5.43 (dquart, 1H, J=17.3, 1.6 Hz), 5.29 (dquart, 1H, J=10.5, 1.6 Hz), 4.56 (t, 1H, J=1.5 Hz), 4.55 (t, 1H, J=1.5 Hz), 2.49 (s, 2H), 0.95 (s, 9H).

Етап Ж: Получаване на 3-(2,2-диметилпропил)-6-хидрокси-7-алил

Разтвор, получен от 1,2-дихлоробензен (65 мл) и продукта от етап Е (3.226 г) се нагрява 8 часа под обратен хладник. Реакционната смес, охладена до около 50°C се подлага на висок вакуум, като по този начин се отстранява разтворителя чрез дестилация. Остатъчният твърд продукт се разтваря в циклохексан под обратен хладник, охлажда се до стайна температура и се филтрува. Маточният разтвор се изпарява и хроматографира върху силикагел (2.5:1 хексан/етилацетат) давайки допълнителен твърд продукт, който се прибавя към предишния, като по този начин се получава цялото необходимо количество от съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (s, 1H), 7.26 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.80 (d, 1H, J=8.4 Hz), 6.09 (tquart, 1H, J=13.3, 1.0 Hz), 5.26 (quart, 1H, J=1.7 Hz), 5.20 (hex,

1H, J=2.5 Hz), 5.16 (quart, 1H, J=1.5 Hz), 3.72 (t, 1H, J=1.5 Hz), 3.70 (t, 1H, J=1.5 Hz), 2.51 (s, 2H), 0.98 (s, 9H).

Етап З: Получаване на 3-(2,2-диметилпропил)-6-хидрокси-7-пропилбензофуран

Разтвор на продукта от етап Ж (1.912 г) в метилов трет.-бутилетер (20 мл) се смесва с катализатор 5% Pd/C (200 мг) в хидрогенираща бутилка. Сместа се хидрогенира с апарат на Пар при налягане 14 psi (ок. 1 атм) в продължение на 1 час. Катализаторът се отстранява чрез филтруване през целит и филтратът се изпарява. Полученият твърд продукт се използва без допълнително пречистване.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.28 (s, 1H), 7.17 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.72 (d, 1H, J=8.3 Hz), 6.72 (d, 1H, J=8.4Hz), 4.82 (s, 1H), 2.83 (t, 2H, J=7.7 Hz), 2.48 (s, 2H), 1.70 (hex, 2H, J=9.2 Hz), 0.99 (t, 3H, J=7.5 Hz), 0.95 (s, 9H).

Етап И: Получаване на метилов 4-(3-(3-(2,2-диметилпропил)-7-пропилбензофуран-6-илокси)-1-пропокси)фенилацетат.

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап Б с използване на 3-(2,2-диметил-1-пропил)-6-хидрокси-7-пропилбензофуран (етап З, по-горе) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.42 (m, 4H), 7.31 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.19-7.16 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.92-6.83 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.95 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.71 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 1.01 (t, 3H, J=7.3 Hz).

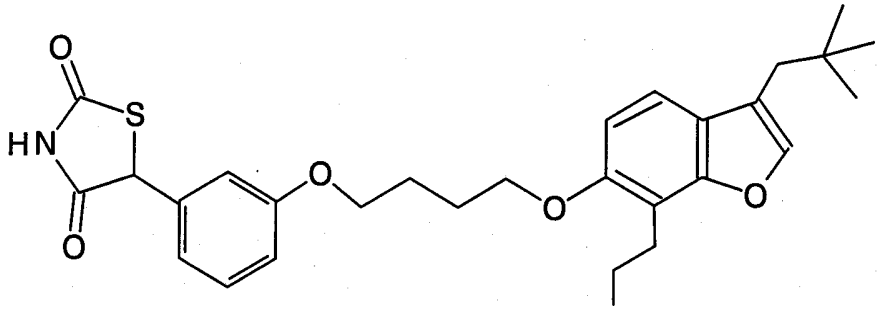
Етап К: Получаване на 5-[4-(3-(3-(2,2-диметилпропил)-7-пропилбензофуран-6-илокси)-1-пропокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 4-(3-(3-(2,2-диметил-1-пропил)-7-пропил-бензофуран-6-илокси)-1-пропокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.43 (br s, 1H), 7.32-7.23 (m, 5H), 6.92 (d, 2H, J=8.8 Hz), 6.84 (d, 1H, J=8.6 Hz), 5.32 (s, 1H), 4.19 (привиден квартет, 4H, $J_{ср}$=6.0 Hz), 2.82 (dd, 2H, J=7.6, 1.5 Hz), 2.27 (quint, 2H, J=6.1 Hz), 1.64 (hex, 2H, J=7.3 Hz), 0.94 (s, 9H), 0.92 (t, 3H, J=7.4 Hz).

ПРИМЕР 68

5-[3-(4-(3-(2,2-диметилпропил)-7-пропилбензофуран-6-илокси)-1-бутокси)]-фенил-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 3-(4-(3-(2,2-диметилпропил)-7-пропилбензо-фуран-6-илокси)-1-бутокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап Б с използване на 3-(2,2-диметил-1-пропил)-6-хидрокси-7-пропилбензофуран (Пример 67, етап З) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.42 (m, 4H), 7.31 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.19-7.16 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.92-6.83 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.95 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.71 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 1.01 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап Б: Получаване на 5-[3-(4-(3-(2,2-диметилпропил)-7-пропилбензофуран-6-илокси)-1-бутокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион

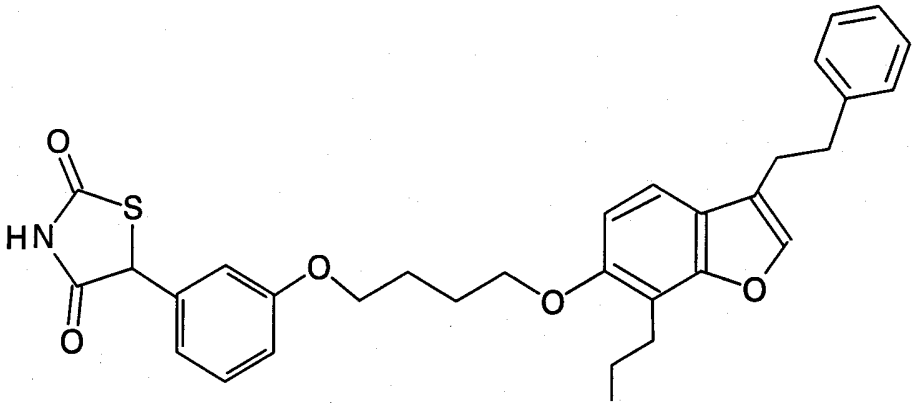
Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 3-(4-(3-(2,2-диметилпропил)-7-пропилбензо-фуран-6-илокси)-1-бутокси)фенилацетат (етап А) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.41 (br s, 1H), 7.32-7.24 (m, 3H), 6.90 (dd, 2H, J=8.3, 1.8 Hz), 6.85 (d, 1H, J=8.6 Hz), 5.27 (s, 1H), 4.08-4.04 (m, 4H), 2.87 (dd,

2H, J=7.5, 1.4 Hz), 2.50 (s, 2H), 2.00 (m, 4H), 1.69 (hex, 2H, J=7.5 Hz), 0.97 (s, 9H), 0.95 (t, 3H, J=7.4 Hz).

ПРИМЕР 69

5-[3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензофуран-6-илокси)-1-бутокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 1-(3-метоксифенокси)-4-фенил-2-бутанон

Разтвор на продукта от Пример 63, етап Б (5.519 г) в сух ДМФ (80 мл) се подлага на действието на 3-метоксифенол (3.608 г), последван от цезиев карбонат (9.481 г). След разбъркване при стайна температура в продължение на 2 часа, реакционната смес се разпределя между изопропилацетат и фталатен буфер с pH 4. Органичната фаза се промива двукратно с вода, суши се (магнезиев сулфат) и се филтрува. Концентрирането и хроматографията върху силикагел (5:1 хексан/етилацетат) завършват изолирането на съединението на заглавието като жълт, твърд продукт.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.29-7.14 (mult, 6H), 6.54 (dd, 1H, J=8.3, 2.3 Hz), 6.42 (t, 1H, J=2.4 Hz), 6.39 (dd, 1H, J=8.1, 2.5 Hz), 4.49 (s, 2H), 3.76(s, 3H), 2.93 (s, 2H, припокриващ dt, 1H), 2.70 (dt, 1H, J=7.9, 10.5 Hz).

Етап Б: Получаване на 3-(2-фенилетил)-6-метоксибензофуран

Продуктът от етап А (2.386 г), разтворен в сух CH_2Cl_2 (25 мл) се прибавя на капки към охладен до -10°C разтвор на метансулфонова киселина (5.68 г) в CH_2Cl_2 (10 мл). Реакционната смес се затопля до стайна температура и се разбърква 30 минути, след което се излива бързо в

интензивно разбъркована студена смес от излишък на 5N NaOH и метилов трет.-бутилетер. Органичната фаза се суши върху магнезиев сулфат и се филтрува. Концентрирането и хроматографията върху силикагел (стъпален градиент; 4:1 хексан/CH_2Cl_2 до 1:1 хексан/CH_2Cl_2) дава съединението на заглавието като прозрачно масло.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, 1H, J=8.5 Hz), 7.31-7.19 (mult, 6H), 7.00 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.87 (dd, 1H, J=8.5, 2.2 Hz), 3.84 (s, 3H), 3.02-2.91 (mult, 4H).

Етап В: Получаване на 3-(2-фенилетил)-6-хидроксибензофуран

Разбъркван, охладен до -10°C разтвор на продукта от етап Б (2.066 г, сух метиленхлорид; 20 мл) се обработва с 1M разтвор на борен трибромид (метиленхлорид, 8.40 мл). След 15 минути реакционната смес се затопля до стайна температура и се разбърква още 15 минути. Разпределя се между изопропилацетат и фосфатен буфер с pH 7, след това се промива двукратно и повече с буфер с pH 7 и се суши върху магнезиев сулфат. Филтруването и изпарението дават масло, което се хроматографира върху силикагел (стъпален градиент; CH_2Cl_2 до 40:1 CH_2Cl_2/етилацетат). Съединението на заглавието се изолира като бледожълт твърд продукт.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32 (d, 1H, J=8.4 Hz), 7.30-7.19 (mult, 6H), 6.93 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.76 (dd, 1H, J=8.4, 2.2 Hz), 4.88 (vbr s, 3H), 3.01-2.90 (mult, 4H).

Етап Г: Получаване на 3-(2-фенилетил)-6-алилоксибензофуран

Разбъркван разтвор на продукта от етап В (1.128 г) в сух ДМФ (15 мл) се обработва с алилбромид (0.43 мл), последван от цезиев карбонат (1.620 г). След разбъркване в продължение на една нощ при стайна температура, реакционната смес се разпределя между изопропилацетат и фталатен буфер с pH 4. Органичната фаза се промива двукратно с вода, суши се върху магнезиев сулфат и се филтрува. Изпарението дава съединението на заглавието, което не се нуждае от допълнително пречистване.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36 (d, 1H, J=8.6 Hz), 7.30-7.18 (mult, 6H), 7.00 (d, 1H, J=2.2 Hz), 6.89 (dd, 1H, J=8.6, 2.3 Hz), 6.13-6.03 (mult, 1H), 5.43 (dquart, 1H,

J=17.3, 1.6 Hz), 5.30 (dquart, 1H, J=10.5, 1.4 Hz), 4.57 (t, 1H, J=1.5 Hz), 4.56 (t, 1H, J=1.5 Hz), 3.01-2.91 (mult, 4H).

Етап Д: Получаване на 3-(2-фенилетил)-6-хидрокси-7-алилбензофуран

Продуктът от етап Г (1.245 г), разтворен в 1,2-дихлоробензен (20 мл) се нагрява под обратен хладник и под азот в продължение на 11 часа. Разтворът се охлажда до около 50°C. Прилага се висок вакуум и разтворителят се отстранява, докато остатъкът се втвърди. Тръдата фаза се разтваря в CH_2Cl_2 (100 мл), регенерира се, изпарява се отново и се хроматографира върху силикагел (5:1 хексан/етилацетат). Изпарението на съответните фракции дава съединението на заглавието като бледожълт твърд продукт.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-7.19 (mult, 7H), 6.82 (d, 1H, J=8.2 Hz), 6.12 (mult, 1H), 5.25-5.14 (припокриващи се dquart, 2H, с възходящо поле J=17.2, 1.7 Hz, с нисходящо поле J=10.1, 1.6 Hz), 3.73 (t, 1H, J=1.6 Hz), 3.70 (t, 1H, J=1.6 Hz), 3.06-2.92 (mult, 4H).

Етап Е: Получаване на 3-(2-фенилетил)-6-хидрокси-7-пропилбензофуран

Продуктът от етап Д (1.116 г) се разтваря в метилов трет.-бутилетер (12 мл) и се поставя в хидрогенираща бутилка. Прибавя се 5% катализатор Pd/C (110 мг) и сместа се хидрогенира 0.5 час в апарат на Пар (14 psi, ок. 1 атм.). Филтруването през целит и изпаряването дават съединението на заглавието като жълто масло. При престой се получава бледожълт твърд продукт, който не изисква допълнително пречистване.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.36-7.22 (mult, 7H), 6.78 (d, 1H, J=8.3 Hz), 5.17 (s, 1H), 3.06-2.95 (mult, 4H), 2.91 (t, 2H, J=7.6 Hz), 1.79 (hex, 2H, J=6.0 Hz), 1.04 (t, 3H, J=7.3 Hz).

Етап Ж: Получаване на метилов 3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензофуран-6-илокси)-1-бутокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап Б с използване на 3-(2-фенилетил)-6-хидрокси-7-пропилбензофуран (етап Е, по-горе) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.50-7.42 (m, 4H), 7.31 (d, 2H, J=8.8 Hz), 7.19-7.16 (d, 2H, J=8.3 Hz), 6.92-6.83 (m, 3H), 6.46 (s, 1H), 4.21-4.16 (m, 4H), 3.67 (s, 3H), 3.54 (s, 2H), 2.95 (t, 2H, J=7.4 Hz), 2.29 (quint, 2H, J=6.3 Hz), 1.71 (hex, 2H, J=5.9 Hz), 1.01 (t, 3H, J=7.3 Hz).

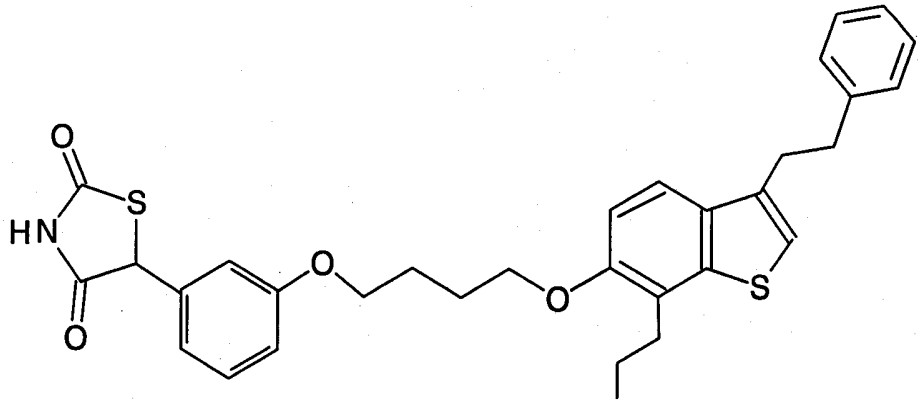
Етап З: Получаване на 5-[3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензофуран-6-илокси)-1-бутокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 1, етап В с използване на метилов 3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензофуран-6-илокси)-1-бутокси)фенилацетат (етап Ж, по-горе) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (br s, 1H), 7.32-7.18 (m, 4H), 6.90 (dd, 1H, J=8.3, 2.5 Hz), 6.85 (d, 1H, J=8.5 Hz), 5.29 (s, 1H), 4.14-4.04 (m, 4H), 2.96 (m, 4H), 2.85 (t, 2H, J=7.6 Hz), 2.00 (bm, 4H), 1.67 (hex, 2H, J=5.6 Hz), 0.94 (t, 3H, J=7.4 Hz).

ПРИМЕР 70

5-[3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-6-илокси)-1-бутокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на метилов 3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-6-илокси)-1-бутокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава чрез прилагане на метода описан в Пример 1, етап Б с използване на 3-(2-фенилетил)-6-хидрокси-7-пропилбензотиофен (Пример 63, етап З) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.57 (d, 2H, J=8.7 Hz), 7.34 (t, 2H, J=7.3 Hz), 7.28-7.24 (mult, 4H), 7.06 (d, 1H, J=8,7 Hz), 6.92-6.84 (m, 4H), 4.14 (br t, 2H, J=5.2 Hz), 4.08 (br t, 2H, J=5.5 Hz), 3.71 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.13-3.06 (m, 4H), 2.91 (dd, 2H, J=9.2, 7.6 Hz), 2.05 (br pent, 4H, J=2.7 Hz), 1.77 (hex, 2H, J=7.5 Hz), 1.04 (t, 3H, J=7.4 Hz).

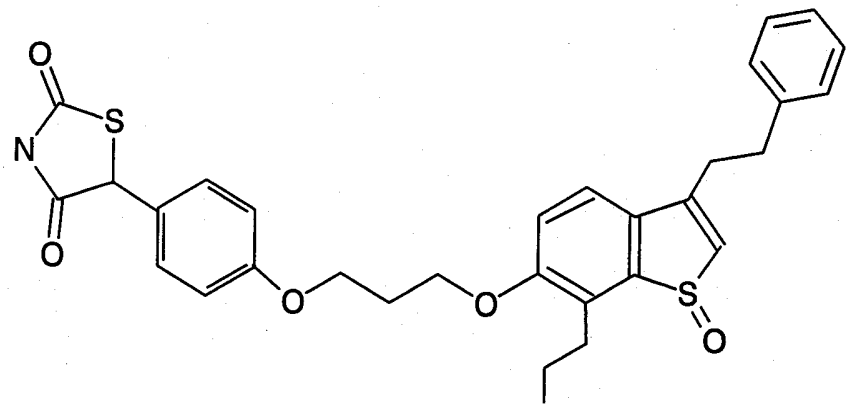
Етап Б: Получаване на 5-[3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-6-илокси)-1-бутокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава като се използва метода описан в Пример 1, етап В и използването на метилов 3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-6-илокси)-1-бутокси)фенилацетат (етап А, по-горе) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.41 (br s, 1H), 7.56 (d, 1H, J=8.8 Hz), 7.32-7.20 (m, 6H), 7.05 (d, 1H, J=8.8 Hz), 6.99-6.85 (m, 4H), 5.26 (br s, 1H), 4.12 (br s, 1H), 4.07 (br s, 2H), 3.08 (br quart, 4H), 2.90 (br t, 2H, J=7.5 Hz), 2.04 (br s, 4H), 1.76 (br hex, 2H, J=7.6 Hz), 1.02 (t, 3H, J=7.3 Hz).

ПРИМЕР 71

5-[4-(3-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-1-оксид-6-илокси)-1-пропокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион

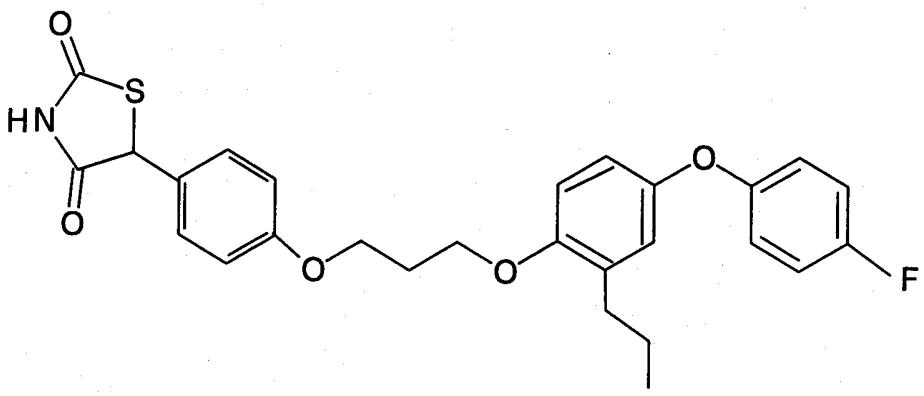


Съединението на заглавието се получава по метода описан в Пример 66, етап А с използване на 5-[3-(4-(3-(2-фенилетил)-7-пропилбензотиофен-6-илокси)-1-бутокси)]фенил-2,4-тиазолидиндион като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$, диастереомерна двойка): δ 8.83 (br s, 1H), 7.36-7.32 (m, 4H), 7.28-7.20 (m, 4H), 6.99-6.93 (m, 3H), 6.64 (d, 1H, J=1.4 Hz), 5.34 (s, 1H), 4.21 (br t, 4H, J=5.9 Hz), 3.07-2.92 (m, 4H), 2.87 (br t, 2H, J=7.6 Hz), 2.33 (pent, 2H, J=5.8 Hz), 1.70 (br hex, 2H, J=7.8 Hz), 1.01 (dt, 3H, J=7.3, 1.7 Hz).

ПРИМЕР 72

5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



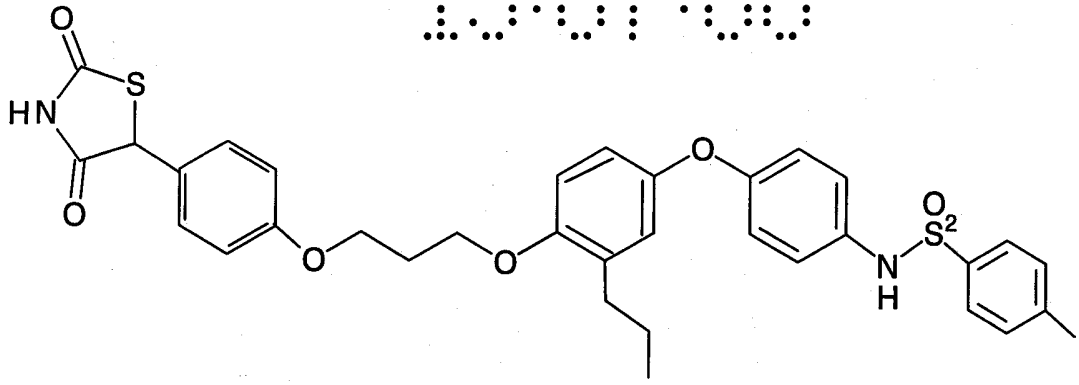
Етап А: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Това съединението се получава като се използва метода описан в Пример 22, етап В с използване на 2-пропил-4-(4'-флуорофенокси)фенол (както е получен в Пример 23, етап А с използване на 4-флуорофенол), последвано от процедурата, описана в Пример 23, етап Г.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.98 (br s, 1H), 7.32 (d, 2H, J=8.66 Hz), 6.9 (m, 6H), 6.76 (m, 3H), 5.37 (s, 1H), 4.17 (t, 2H, J=4.14 Hz), 4.09 (t, 2H, J=5.94 Hz), 2.52 (q, 2H, 7.5 Hz), 2.26 (t, 2H, J=6.02 Hz), 1.54 (m, 2H, J=7.5 Hz), 0.88 (t, 3H, J=7.32 Hz).

ПРИМЕР 73

5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-толилсулфонамидофенокси)фенокси)пропокси)-фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 2-пропил-4-(4'-толилсулфонамидофенокси)фенол

Разтвор на 4-алилоксифенол (както получения в Пример 22, етап А, абзац 1) (5.0 г, 33.3 ммола), 4-флуоро-1-нитробензен (5.17 г, 36.6 ммола), калиев карбонат (6.9 г, 49.9 ммола) и диметилацетамид (20 мл) се нагрява под обратен хладник в продължение на една нощ. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и вода. Органичният слой се суши (натриев сулфат) и се концентрира. След това остатъкът се хроматографира върху силикагел с метиленхлорид и хексан (20% до 50%), за да даде желания продукт като жълто масло (7.3 г).

Жълтото масло (7.3 г) се улавя в дихлоробензен (30 мл) и се нагрява под обратен хладник една нощ. Реакционният разтвор се концентрира до черно масло и се хроматографира върху силикагел с 10% ацетон/хексан за получаване на оранжево масло (4.9 г).

Оранжевото масло (1 г, 3.68 ммола) се разтвора в ДМФ (5 мл), съдържащ имидазол (626 мг, 9.2 ммола). Към него се прибавя трет.-бутилдиметилхлоросилан (468 мг, 4.42 ммола) и реакционната смес се разбърква 4 часа. След това реакционният разтвор се разпределя между етилацетат и вода. Органичният слой се отделя, суши се (натриев сулфат) и се концентрира за получаването на жълто масло (~1.5 г). Това масло се разтваря в етилацетат (10 мл) и се прибавя 10% паладий върху въглен (250 мг), след което реакционната смес се разбърква под водородна атмосфера в продължение на 45 минути. Реакционната смес се филтрува през целит и филтратът се концентрира за получаване на оранжево масло (1.42 г).

Оранжевото масло (700 мг, 1.96 ммола) се улавя в метиленхлорид (5 мл) и пиридин (0.4 мл, 4.9 ммола). Към този разтвор се прибавя тозилхлорид (448 мг, 2.35 ммола) и N,N-диметиламинопиридин (10 мг) и реакционната среда се разбърква една нощ. След това реакционната смес се разпределя между етилацетат и вода. Органичният слой се отделя, суши се (натриев сулфат) и се концентрира за получаването на оранжево масло (800 мг). Това масло се улавя в ТХФ (5 мл) и се охлажда до 0°С. Към този разтво се прибавя трет.-бутиламониев флуорид и се разбърква 2 часа. Реакционната смес се разпределя между етилацетат и вода. Органичният слой се отделя, суши се (натриев сулфат) и се концентрира за получаване на оранжево масло (440 мг).

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (d, 2H), 6.92 (d, 2H), 6.85 (m, 3H), 6.79 (bs, 2H), 4.71 (bs, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.57 (t, 2H), 1.65 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).

Етап Б: Получаване на етилов 4-(3-(2-пропил-4-(4'-толилсулфонамидофенокси)фенокси)пропоксиманделат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 22, етап В с използване на 2-пропил-4-(4'-толилсулфонамидофенокси)фенол (19.0 г, 62.0 ммола) и етилов 4-(3-бромопропокси)манделат (19.5 г, 58.9 ммола) (както получения в Пример 22, етап Б) като изходни материали.

Етап В: Получаване на етилов α-хлоро-4-(3-(2-пропил-4-(4'-толилсулфонамидофенокси)фенокси)пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап Г с използване на етилов 4-(3-(2-пропил-4-(4'-толилсулфонамидофенокси)фенокси)пропокси)манделат (16.8 г, 30.18 ммола) като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.37 (d, 2H), 7.23 (m, 6H), 6.91 (d, 2H), 6.82 (m, 3H), 6.73 (bs, 2H), 5.27 (bs, 1H), 4.73 (bs, 1H), 4.2 (m, 2H), 3.93 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.57 (t, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 1.05 (t, 3H), 0.97 (t, 3H).

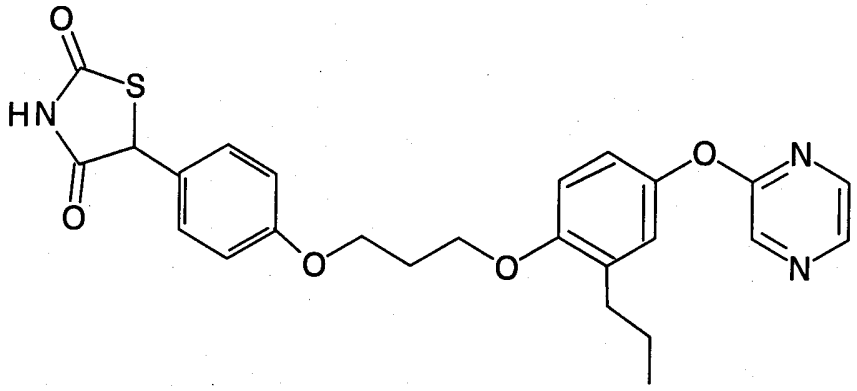
Етап Г: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-(4'-толилсулфонамидофенокси)-фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В (втори абзац) с използването на етилов α-хлоро-4-(3-(2-пропил-4-(4'-толилсулфонамидофенокси)фенокси)пропокси)фенилацетат като изходен материал

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.06 (br s, 1H), 7.29 (d, 2H), 7.23 (m, 6H), 6.89 (m, 2H), 6.85 (m, 3H), 6.72 (bs, 2H), 5.3 (s, 1H), 4.67 (bs, 1H), 4.01 (t, 2H), 3.84 (t, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.57 (t, 2H), 1.98 (m, 2H), 1.63 (m, 2H), 0.97 (t, 3H).

ПРИМЕР 74

5-[4-(3-(2-пропил-4-пиразинилоксифенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 2-пропил-4-пиразинилоксифенол

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 73, етап А, заместваики хлоропиразин с 4-флуоронитробензен като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.36 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.1 (d, 1H), 6.90 (d, 1H), 6.82 (m, 1H), 6.74 (d, 1H), 5.67 (bs, 1H), 2.55 (t, 2H), 1.59 (m, 2H), 0.95 (t, 3H).

Етап Б: Получаване на етилов 4-(3-(2-пропил-4-пиразинилоксифенокси)-пропокси)манделат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 22, етап В с използване на 2-пропил-4-пиразинилоксифенол (19.0 г,

62.0 ммола) и етилов 4-(3-бромопропокси)манделат (19.5 г, 58.9 ммола) (получен в Пример 22, етап В) като изходни материали.

Етап В: Получаване на етилов α-хлоро-4-(3-(2-пропил-4-пиразинилокси-фенокси)пропокси)фенилацетат

Съединението на заглавието се получава съгласно метода, описан в Пример 22, етап Г с използване на етилов 4-(3-(2-пропил-4-пиразинилокси-фенокси)пропокси)манделат (16.8 г, 30.18 ммола) като изходен материал.

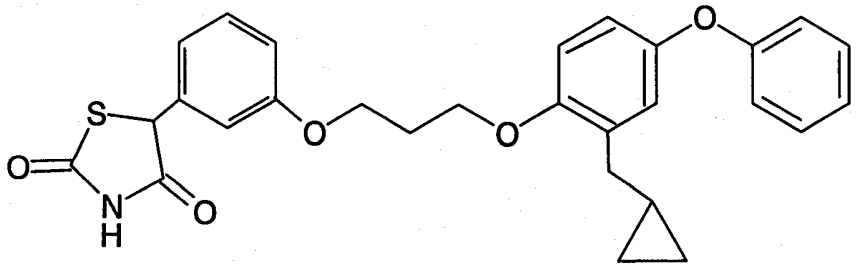
Етап Г: Получаване на 5-[4-(3-(2-пропил-4-пиразинилоксифенокси)про-покси)фенил]-2,4-тиазолидиндион

Съединението на заглавието се получава съгласно метода описан в Пример 1, етап В (втори абзац) с използване на α-хлоро-4-(3-(2-пропил-4-пиразинилоксифенокси)пропокси)фенилацетат като изходен материал.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.95 (bs, 1H), 7.32 (d, 2H), 6.93 (m, 3H), 6.85 (m, 2H), 5.32 (s, 1H), 4.17 (m, 4H), 2.55 (t, 2H), 2.26 (m, 2H), 1.57 (m, 2H), 0.90 (t, 3H).

ПРИМЕР 75

5-[3-(3-(2-циклопропилметил-4-фенокси)пропокси)фенил]-2,4-тиазолидиндион



Етап А: Получаване на 2-циклопропилметил-4-феноксифенол

Към разтвор на 2-алилокси-4-феноксифенол (Приложение на PCT WO 97/28115) (1.0 г, 4.45 ммола) в етилов етер, охладен до 0°C, се прибавя диазометан (20 мл от 0.70M разтвор в етилов етер), под азот. След 5 минути разбъркване, се прибавя паладиев ацетат (катализатор, 2 мг). След 10 минути се прибавя допълнително количество диазометан (6 мл от 0.70M

разтвор в етилов етер). Реакционната смес се разбърква 30 минути при стайна температура, след това се филтрува през слой целит и етерът се изпарява под вакуум. Остатъкът се пречиства върху силикагел с флеш-колонна хроматография, като се елуира с 10% етилацетат/хексан. Изпаряването на разтворителя от пречистените фракции под вакуум дава съединението на заглавието.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.32-6.77 (ar, 8H), 4.82 (s, 1H), 2.53 (d, 2H, J=6.65 Hz), 0.55 (m, 2H).

Етап Б: Получаване на 5-[3-(3-(2-циклопропилметил-4-фенокси)пропокси)-фенил]-2,4-тиазолидиндион

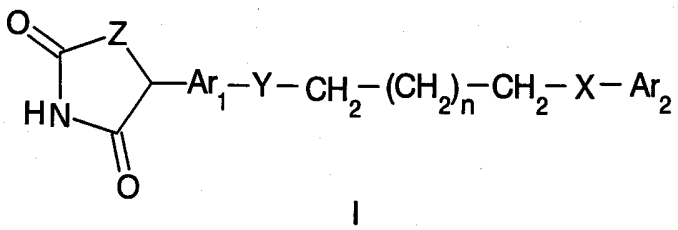
Използвайки метилов 3-(3-бромопропокси)манделат и 2-циклопропил-метил-4-феноксифенол (получен в етап А) като изходни материали за Пример 22, етап Б, се получава съединението на заглавието съгласно методите описани в Пример 22, етапи от Б до Г.

^{1}H ЯМР (400 MHz, $CDCl_3$): δ 7.35-6.83 (ar, 12H), 5.33 (s, 1H), 4.16 (m, 4H), 2.52 (d, 2H, J=6.87 Hz), 2.27 (quint, 2H, J=6.04 Hz), 0.47 (m, 2H), 0.12 (m, 2H).

13.07.00

ПАТЕНТНИ ПРЕТЕНЦИИ

1. Съединение, притежаващо формула I:



I

в която:

Ar_1 е (1) арилен или

(2) хетероарилен,

където ариленът и хетероариленът са евентуално заместени с от 1 до 4 групи, подбрани от R_a;

Ar_2 е (1) арил, заместен на орто-място или

(2) хетероарил, заместен на орто-място,

като споменатият орто-заместител е подбран от R, а арилът и хетероарилът евентуално са заместени освен това и с 1-4 групи, независимо подбрани от R_a;

X и Y означават независимо един от друг: O, S, N-R_b или CH_2;

Z е O или S;

n е 0 до 3;

R е (1) C_{3-10}алкил, евентуално заместен с 1-4 групи, подбрани от халоген и C_{3-6}циклоалкил;

(2) C_{3-10}алкенил или

(3) C_{3-8}циклоалкил;

R_a е (1) C_{1-15}алканоил,

(2) C_{1-15}алкил,

(3) C_{2-15}алкенил,

(4) C_{2-15}алкинил

(5) халоген,

(6) OR_b,

(7) арил или

(8) хетероарил,

при което, споменатите алкил, алкенил, алкинил и алканоил евентуално са заместени с 1-5 групи, подбрани от R_c, а споменатите арил и хетероарил евентуално са заместени с 1 до 5 групи, подбрани от R_d;

R_b е (1) водород,

(2) C_{1-10}алкил,

(3) C_{2-10}алкенил,

(4) C_{2-10}алкинил

(5) арил,

(6) хетероарил,

(7) арил C_{1-15} алкил,

(8) хетероарил C_{1-15} алкил,

(9) C_{1-15}алканоил,

(10) C_{3-8}циклоалкил,

при което алкил, алкенил, алкинил евентуално са заместени с един до четири заместители, подбрани независимо от R_c, а циклоалкил, арил и хетероарил евентуално са заместени с един до четири заместители независимо подбрани от R_d или

R_c е (1) халоген,

(2) арил,

(3) хетероарил,

(4) CN,

(5) NO_2,

(6) OR_f,

(7) $S(O)_mR_f$, m = 0, 1 или 2, при условие, че R_f не е H, когато m е 1 или 2;

13.07.00

(8) NR_fR_f,

(9) NR_fCOR_f,

(10) $NR_fCO_2R_f$,

(11) $NR_fCON(R_f)_2$,

(12) $NR_fSO_2R_f$, при условие, че R_f не е H,

(13) COR_f,

(14) CO_2R_f,

(15) $CON(R_f)_2$,

(16) $SO_2N(R_f)_2$,

(17) $OCON(R_f)_2$ или

(18) C_{3-8}циклоалкил,

при което, споменатите циклоалкил, арил и хетероарил евентуално са заместени с 1 до 3 групи халоген или C_{1-6}алкил;

R_d е (1) група, подбрана от R_c,

(2) C_{1-10}алкил,

(3) C_{2-10}алкенил,

(4) C_{2-10}алкинил,

(5) арил C_{1-10} алкил или

(6) хетероарил C_{1-10} алкил,

при което алкил, алкенил, алкинил, арил, хетероарил евентуално са заместени с група, независимо подбрана от R_e;

R_e е (1) халоген,

(2) амино,

(3) карбокси,

(4) C_{1-4}алкил,

(5) C_{1-4}алкокси,

(6) хидрокси,

(7) арил,

(8) арил C_{1-4}алкил или

13.07.00

(9) арилокси;

R_f е (1) водород,

(2) C_{1-10}алкил,

(3) C_{2-10}алкенил,

(4) C_{2-10}алкинил,

(5) арил,

(6) хетероарил,

(7) арил C_{1-15} алкил,

(8) хетероарил C_{1-15} алкил,

(9) C_{1-15}алканоил,

(10) C_{3-8}циклоалкил;

при което, алкил, алкенил, алкинил, арил, хетероарил, алканол и циклоалкил са евентуално заместени с една до четири групи, подбрани от R_e;

или фармацевтично приемливата му сол.

2. Съединение, съгласно претенция 1, в което Z е сяра.

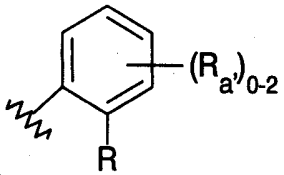
3. Съединение, съгласно претенция 1, в което Ar_1 е арилен, евентуално заместен с 1-4 групи, подбрани от R_a.

4. Съединение, съгласно претенция 3, в което Ar_1 е фенилен, евентуално заместен с 1-2 групи, подбрани от халоген и C_{1-4} алкил.

5. Съединение, съгласно претенция 1, в което X и Y означават независимо един от друг CH_2, O или S.

6. Съединение, съгласно претенция 5, в което X и Y означават O.

7. Съединение, съгласно претенция 1, в което Ar_2 е



13.07.00

където $R_{a'}$ е подбран от R_a или $2R_{a'}$ групи при съседни въглеродни атоми, взети заедно с тях, образуват 5- или 6-атомен ароматен пръстен, съдържащ 0-2 хетероатома, подбрани от N,O и $S(O)_m$, (m е 0-2), като споменатият пръстен евентуално е заместен с 1-2 групи, подбрани от R_a.

8. Съединение, съгласно претенция 7, в което R е C_{3-4} алкил.

9. Съединение, съгласно претенция 7, в което $R_{a'}$ е подбран от OR_b, арил, евентуално заместен с 1 до 5 групи, подбрани независимо от R_d и C_{1-15} алкил, евентуално земестен с 1 до 5 групи, независимо подбрани от R_c.

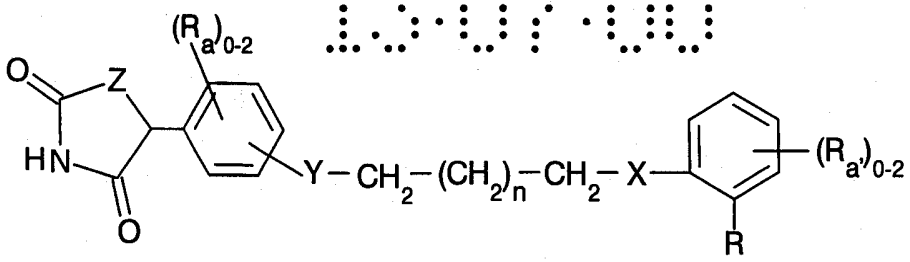
10. Съединение, съгласно претенция 7, в което $2R_{a'}$ групи при съседни въглеродни атоми, взети заедно с тях, образуват 5- или 6-атомен ароматен пръстен, съдържащ 0-2 хетероатома, подбрани от N, O и $S(O)_m$, (m е 0-2), като споменатият пръстен евентуално е заместен с 1-2 групи, подбрани от R_a.

11. Съединение, съгласно претенция 7, в което $R_{a'}$ е подбрано от O-фенил, в който фенилът евентуално е заместен с 1 до 4 групи, подбрани от R_d, фенил, евентуално заместен с 1 до 2 халогена и C_{1-5} алкил, евентуално заместен с 1 до 5 групи независимо подбрани от халоген, фенил и C_{3-8} циклоалкил.

12. Съединение, съгласно претенция 7, в което $2R_{a'}$ групи при съседни въглеродни атоми, взети заедно с тях, образуват 5- или 6-атомен ароматен пръстен, подбран от изоксазол, тиофен (S-оксид и S-диоксид) и фуран, всеки от които евентуално е заместен с 1 до 2 групи, подбрани от R_a.

13. Съединение, съгласно претенция 1, в което n е 1 или 2.

14. Съединение, съгласно претенция 1, притежаващо формула Ia:



Ia

в която:

$R_{a'}$ е подбран от R_a или $2R_{a'}$ групи при съседни въглеродни атоми, взети заедно с тях, образуват 5- или 6-атомен ароматен пръстен, съдържащ 0-2 хетероатома, подбрани от N, O и $S(O)_m$, (m е 0-2), като споменатият пръстен евентуално е заместен с 1-2 групи, подбрани от R_a;

X, Y, Z, n, R и Ra са както дефинираните в претенция 1.

15. Съединение, съгласно претенция 14, в което Z е S.

16. Съединение, съгласно претенция 14, в което Y е S или O и X е O.

17. Съединение, съгласно претенция 14, в което R е C_{3-4} алкил.

18. Съединение, съгласно претенция 14, в което n е 1 или 2.

19. Съединение, съгласно претенция 14, в което:

Z е S;

X е O;

Y е (1) O или

(2) S;

R е C_{3-4} алкил;

R_a е (1) халоген или

(2) C_{1-5} алкил;

$R_{a'}$ е (1) O-арил, евентуално заместен с 1-3 групи, независимо подбрани от R_d,

(2) арил, евентуално заместен с 1-3 групи, подбрани от R_d,

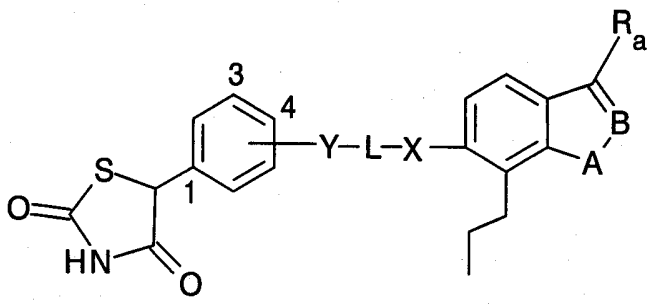
(3) C_{1-5} алкил, евентуално заместен с 1-5 групи, подбрани от R_c или

13.07.00

2 R_a, групите при съседни въглеродни атоми, взети заедно с тях, образуват 5- или 6-атомен ароматен пръстен, съдържащ 0-2 хетероатома, подбрани измежду N, O и $S(O)_m$, (m е 0-2), като споменатият пръстен евентуално е заместен с 1-2 групи, подбрани от R_d.

20. Съединение, съгласно претенция 1, подбрано от групата, съставена от:

Таблица 1:



*	**Y-L-X**	**A/B**	**R_a**
4	$O(CH_2)_3O$	O/CH	Ph
4	$O(CH_2)_3O$	O/CH	$CH_2C(CH_3)_3$
3	$O(CH_2)_4O$	O/CH	$CH_2C(CH_3)_3$
3	$O(CH_2)_4O$	O/CH	$(CH_2)_2Ph$
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	Ph
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	$CH_2C(CH_3)_3$
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	CF_3
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	$(CH_2)_2Ph$
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	$(CH_2)_2Ph$
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	CH_2-c-Hex**
4	$O(CH_2)_3O$	O/N	$CH_2C(CH_3)_2Ph$
3	$O(CH_2)_4O$	O/N	CF_3
4	$O(CH_2)_3O$	S/CH	$(CH_2)_2Ph$
3	$O(CH_2)_4O$	S/CH	$(CH_2)_2Ph$
3	$O(CH_2)_4O$	SO/CH	$(CH_2)_2Ph$
4	$O(CH_2)_3O$	SO/CH	$(CH_2)_2Ph$

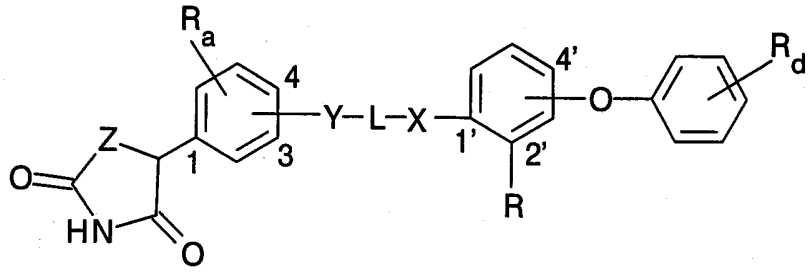
13.07.00

*	Y-L-X	A/B	R_a
4	$O(CH_2)_3O$	SO_2/CH	Ph
3	$O(CH_2)_4O$	SO_2/CH	$(CH_2)_2Ph$
4	$O(CH_2)_3O$	SO_2/CH	$(CH_2)_2Ph$

* място на свързване на Y към фениловия пръстен

** c-Hex означава циклохексил

Таблица 2:



Z	R_a	*	Y-L-X	R	**	R_d
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	3-Cl	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	3-F	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	3-пропил	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	3-Cl	4	$S(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	3-Cl	4	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	H
S	3-пропил	4	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	H
S	H	4	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	H
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	H	3	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	H
O	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
O	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	H
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-SO_2CH_3
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-CH_3
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-Cl
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-Ph

Z	R_a	*	Y-L-X	R	**	R_d
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-F
S	H	3	$(CH_2)_4O$	пропил	4'	H
S	H	4	$(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	4	$(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-Cl
S	H	3	$(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-Cl
S	H	3	$(CH_2)_5O$	пропил	4'	H
S	H	3	$(CH_2)_5O$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	3	$(CH_2)_5O$	пропил	4'	4-F
S	H	3	$O(CH_2)_5$	пропил	4'	4-Ph
S	H	4	$O(CH_2)_4$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	3	$O(CH_2)_4$	пропил	4'	4-F
S	H	3	$O(CH_2)_5$	пропил	4'	4-Cl
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	3-CH_3-4-Cl
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-$CH_2CH(CH_3)_2$
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-с-пентил
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-$CH(CH_3)_2$
S	3-пропил	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	4	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	4	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-F
S	H	3	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-OCH_3
S	H	3	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-Cl
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-SO_2CH_3
S	H	3	$O(CH_2)_4O$	пропил	4'	4-SO_2CH_3
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	5'	H
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	3'	H
S	H	3	$O(CH_2)_4O$	пропил	3'	H
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	алил	4'	H

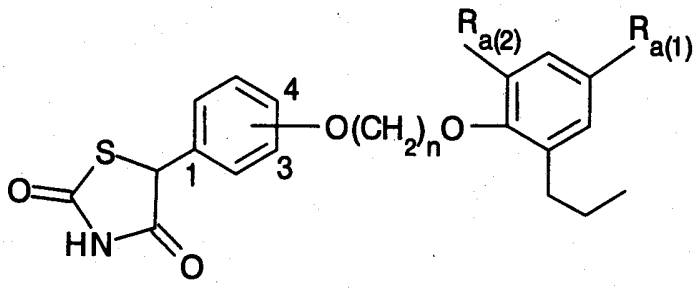
Z	R_a	*	Y-L-X	R	**	R_d
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	3-F-пропил	4'	H
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-$CO_2CH_2CH_3$
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-F
S	H	4	$O(CH_2)_3O$	пропил	4'	4-(4'-толилсуфон-амид)
S	H	3	$O(CH_2)_3O$	c-pr-CH_2✞	4'	H

* място на свързване на Y към фениловия пръстен

** място на свързване на феноксигрупата към фениловия пръстен

✞ c-pr означава циклопропил

Таблица 3:



*	n	$R_{a(1)}$	$R_{a(2)}$
4	3	4-F-Ph	H
3	3	2-нафтилокси	H
3	3	2-дибензофуранил	H
3	3	фенокси	пропил
4	3	3-изоксазолил	H
3	4	3-изоксазолил	H
4	3	пиразинилокси	H

* място на свързване на O към фениловия пръстен

21. Фармацевтичен състав, характеризиращ се с това, че включва съединение с формула I и фармацевтично приемлив носител.

22. Метод за лечение, контролиране или профилактика на diabetes mellitus при млекопитаещо, характеризиращ се с това, че включва

13.07.00

даването на споменатото млекопитаещо на терапевтично ефективно количество от съединението от претенция 1.

23. Метод за лечение, контролиране или профилактика на хипергликемия при млекопитаещо, характеризиращ се с това, че включва даването на споменатото млекопитаещо на терапевтично ефективно количество от съединението от претенция 1.

24. Метод за лечение, контролиране или профилактика на хиперлипидемия при млекопитаещо, характеризиращ се с това, че включва даването на споменатото млекопитаещо на терапевтично ефективно количество от съединението от претенция 1.

25. Метод за лечение, контролиране или профилактика на затлъстяване при млекопитаещо, характеризиращ се с това, че включва даването на споменатото млекопитаещо на терапевтично ефективно количество от съединението от претенция 1.

26. Метод за лечение, контролиране или профилактика на хиперхолестеролемия при млекопитаещо, характеризиращ се с това, че включва даването на споменатото млекопитаещо на терапевтично ефективно количество от съединението от претенция 1.

27. Метод за лечение, контролиране или профилактика на хипертриглицеридемия при млекопитаещо, характеризиращ се с това, че включва даването на споменатото млекопитаещо на терапевтично ефективно количество от съединението от претенция 1.