



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) **DE 600 29 446 T2** 2007.02.08

(12) **Übersetzung der europäischen Patentschrift**

(97) **EP 1 194 146 B1**

(21) Deutsches Aktenzeichen: **600 29 446.3**

(86) PCT-Aktenzeichen: **PCT/US00/16586**

(96) Europäisches Aktenzeichen: **00 944 694.9**

(87) PCT-Veröffentlichungs-Nr.: **WO 2000/078312**

(86) PCT-Anmeldetag: **16.06.2000**

(87) Veröffentlichungstag
der PCT-Anmeldung: **28.12.2000**

(97) Erstveröffentlichung durch das EPA: **10.04.2002**

(97) Veröffentlichungstag
der Patenterteilung beim EPA: **19.07.2006**

(47) Veröffentlichungstag im Patentblatt: **08.02.2007**

(51) Int Cl.⁸: **C07D 277/34** (2006.01)

A61K 31/426 (2006.01)

A61K 31/427 (2006.01)

A61K 31/497 (2006.01)

C07D 417/12 (2006.01)

(30) Unionspriorität:

139953 P 18.06.1999 US

(73) Patentinhaber:

Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, N.J., US

(74) Vertreter:

Abitz & Partner, 81679 München

(84) Benannte Vertragsstaaten:

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

(72) Erfinder:

**SAHOO, P., Soumya, Rahway, NJ 07065-0907, US;
SANTINI, Conrad, Rahway, NJ 07065-0907, US;
BOUERES, K., Julia, Rahway, NJ 07065-0907, US;
HECK, V., James, Rahway, NJ 07065-0907, US;
METZGER, Edward, Rahway, NJ 07065-0907, US;
LOMBARDO, K., Victoria, Rahway, NJ 07065-0907,
US**

(54) Bezeichnung: **ARYLTHIAZOLIDINDIONE UND ARYLOXAZOLIDINDION-DERIVATE**

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

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

Beschreibung**GEBIET DER ERFINDUNG**

[0001] Die vorliegende Erfindung betrifft Arylthiazolidindione, Aryloxazolindione und pharmazeutisch annehmbare Salze davon, die als therapeutische Verbindungen geeignet sind.

HINTERGRUND DER ERFINDUNG

[0002] Diabetes bezeichnet einen Erkrankungsprozess, der von mehreren ursächlichen Faktoren herrührt und sich durch erhöhte Plasmaglucoosespiegel oder Hyperglykämie auszeichnet. Eine nichtbekämpfte Hyperglykämie ist mit einer erhöhten und vorzeitigen Sterblichkeit verbunden, da das Risiko für mikrovaskuläre und makrovaskuläre Erkrankungen, einschließlich Nephropathie, Neuropathie, Retinopathie, Hypertension, Apoplexie und Herzerkrankung, höher ist. Daher ist eine Bekämpfung von Glucosehomöostase von entscheidender Bedeutung für die Behandlung von Diabetes.

[0003] Es existieren zwei allgemein anerkannte Formen von Diabetes. Bei dem Typ-1-Diabetes oder insulinabhängigen Diabetes mellitus (IDDM) produzieren die Patienten wenig oder kein Insulin, das Hormon, das die Glucoseverwertung steuert. Bei dem Typ-2-Diabetes oder nichtinsulinabhängigen Diabetes mellitus (NIDDM) besitzen die Patienten oft Plasmainsulinspiegel, die denen von nichtdiabetischen Subjekten entsprechen oder sogar höher sind; diese Patienten haben jedoch eine Resistenz gegenüber der insulinstimulierenden Wirkung auf den Glucose- und Lipidmetabolismus in den großen insulinempfindlichen Geweben, welche Muskel-, Leber- und Fettgewebe sind, entwickelt, und die Plasmainsulinspiegel reichen nicht aus, um die ausgeprägte Insulinresistenz zu bewältigen.

[0004] Die Insulinresistenz ist nicht in erster Linie die Folge einer verringerten Anzahl von Insulinrezeptoren, sondern ist die Folge eines Post-Insulinrezeptorbindungsdefekts, der noch nicht aufgeklärt ist. Diese Resistenz gegenüber der Insulinempfindlichkeit führt zu einer ungenügenden Insulinaktivierung der Glucoseaufnahme, -oxidation und -speicherung im Muskel und zu einer unzureichenden Insulinhemmung der Lipolyse im Fettgewebe und der Glucoseerzeugung und -sekretion in der Leber.

[0005] Die allgemeinen Behandlungen für NIDDM, die sich über viele Jahre hinweg nicht wesentlich geändert haben, sind alle mit Einschränkungen behaftet. Obwohl Sport und die Senkung der Kalorieneinnahme bei der Nahrungsaufnahme den diabetischen Zustand dramatisch verbessern, ist die Compliance bei dieser Behandlung aufgrund von fest verwurzelten sitzenden Lebensweisen und übermäßigem Nahrungsmittelverzehr, insbesondere von sehr fettreicher Nahrung, sehr gering. Die Erhöhung des Plasmainsulinspiegels durch Verabreichung von Sulfonylharnstoffen (z.B. Tolbutamid, Glipizid), welche die pankreatischen β -Zellen dazu anregen, mehr Insulin auszuschcheiden, oder die Injektion von Insulin, nachdem die Reaktion auf Sulfonylharnstoffe fehlschlägt, wird zu Insulinkonzentrationen führen, die hoch genug sind, um die sehr insulinresistenten Gewebe zu stimulieren. Diese beiden letzten Behandlungen können jedoch zu gefährlich niedrigen Plasmaglucoosespiegeln führen, und aufgrund der noch höheren Plasmainsulinspiegel könnte theoretisch eine Steigerung der Insulinresistenz auftreten. Die Biguanide erhöhen die Insulinempfindlichkeit, was zu einer gewissen Korrektur von Hyperglykämie führt. Die beiden Biguanide Phenformin und Metformin können jedoch Lactatazidose bzw. Übelkeit/Diarrhö hervorrufen.

[0006] Die Glitazone (d.h. 5-Benzylthiazolidin-2,4-dione) sind eine vor kurzem beschriebene Klasse von Verbindungen mit einem Potential für eine neue Art von Wirkung zur Linderung vieler Symptome NIDDM. Diese Mittel steigern die Insulinempfindlichkeit im Muskel-, Leber- und Fettgewebe bei mehreren NIDDM-Tiermodellen deutlich, was zu einer teilweisen oder vollständigen Korrektur der erhöhten Glucoseplasmaspiegel führt, ohne dass Hypoglykämie auftritt.

[0007] Hyperlipidämie ist ein Zustand, der durch einen abnormalen Anstieg von Serumlipiden, wie z.B. Cholesterin, Triglyceriden und Phospholipiden, gekennzeichnet ist. Diese Lipide zirkulieren in Lösung nicht frei im Plasma, sondern sind an Proteine gebunden und werden als makromolekulare Komplexe, die Lipoproteine genannt werden, transportiert. Siehe das Merck Manual, 16. Aufl. 1992 (siehe zum Beispiel die Seiten 1039-1040), und "Structure and Metabolism of Plasma Lipoproteins" in Metabolic Basis of Inherited Disease, 6. Aufl. 1989, Seiten 1129-1138.

[0008] Eine Form von Hyperlipidämie ist die Hypercholesterinämie, die durch die Existenz von erhöhten LDL-Cholesterinspiegeln gekennzeichnet ist. Zunächst besteht die Behandlung von Hypercholesterinämie oft

darin, die Ernährungsweise auf eine fett- und cholesterinarme Ernährung umzustellen, verbunden mit geeigneten sportlichen Aktivitäten, gefolgt von einer Arzneistofftherapie, wenn das Ziel, das LDL zu senken, durch Ernährung und Sport alleine nicht erreicht wird. LDL ist allgemein als das "schlechte" Cholesterin bekannt, wohingegen HDL das "gute" Cholesterin ist. Während es wünschenswert ist, erhöhte LDL-Cholesterinspiegel zu senken, ist es auch wünschenswert, die HDL-Cholesterinspiegel zu erhöhen. Allgemein wurde gefunden, dass erhöhte HDL-Spiegel mit einem geringeren Risiko für koronare Herzerkrankung (CHD) verbunden sind. Siehe zum Beispiel Gordon et al., *Am. J. Med.*, 62, 707–714 (1977); Stampfer et al., *N. England J. Med.*, 325, 373–381 (1991); und Kannel et al., *Ann. Internal Med.*, 90, 85–91 (1979). Ein Beispiel für ein HDL-Erhöpfungsmittel ist Nikotinsäure, die Mengen, die notwendig sind, um eine HDL-Erhöpfung zu erzielen, sind jedoch mit unerwünschten Wirkungen, wie z.B. Gesichtsrötung, verbunden.

[0009] Dyslipidämie ist eine weitere Bezeichnung, die verwendet wird, um eine Kombination von Zuständen zu beschreiben, die mit Typ-II-Diabetes verbunden sind. Dyslipidämie bedeutet allgemein erhöhte LDL-, erhöhte Triglycerid- und verringerte HDL-Werte.

[0010] Peroxisom-Proliferatoren sind eine strukturell mannigfaltige Gruppe von Verbindungen, die, wenn sie an Nager verabreicht werden, dramatische Steigerungen bei der Größe und Zahl von Leber- und Nierenperoxisomen sowie einhergehende Steigerungen der Leistungsfähigkeit von Peroxisomen, Fettsäuren durch eine erhöhte Expression der Enzyme des Beta-Oxidationszyklusses zu metabolisieren, hervorrufen. Verbindungen dieser Gruppe sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, die Fibrat-Klasse hyperlipidämischer Arzneistoffe, Herbizide und Phthalat-Plastifizierungsmittel. Die Peroxisom-Proliferation wird auch durch diätische oder physiologische Faktoren ausgelöst, wie z.B. durch eine fettreiche Ernährung und Kaltakklimatisierung.

[0011] Drei Unterarten von Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR) sind entdeckt und beschrieben worden: Es sind der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor alpha (PPAR α), der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor gamma (PPAR γ) und der Peroxisom-Proliferator-aktivierte Rezeptor delta (PPAR δ). Die Identifizierung von PPAR α , ein Element aus der durch Peroxisom-Proliferatoren aktivierten Superfamilie der Kernhormonrezeptoren, hat die Analyse des Mechanismus, durch den Peroxisom-Proliferatoren ihre pleiotropen Wirkungen ausüben, ermöglicht. PPAR α wird durch eine Reihe von mittel- und langkettigen Fettsäuren aktiviert, und es ist bei der Stimulierung der β -Oxidation von Fettsäuren beteiligt. PPAR α ist auch bei der Aktivierung von Fibraten und Fettsäuren in Nagern und Menschen beteiligt. Fibrinsäurederivate, wie z.B. Clofibrat, Fenofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat, Beclofibrat und Etofibrat sowie Gemfibrozil, rufen eine bedeutende Verringerungen der Plasmatriglyceride zusammen mit einer moderaten Senkung von LDL-Cholesterinspiegeln hervor, und sie werden insbesondere zur Behandlung von Hypertriglyceridämie verwendet.

[0012] Die PPAR γ -Rezeptor-Unterarten sind bei der Aktivierung des Programms der Adipozytendifferenzierung beteiligt und sind nicht bei der Stimulierung der Peroxisom-Proliferation in der Leber beteiligt. Es gibt zwei Isoformen von PPAR γ : PPAR γ 1 und PPAR γ 2, die sich nur darin unterscheiden, dass PPAR γ 2 zusätzliche 28 Aminosäuren enthält, die sich am Aminoende befinden. Die DNA-Sequenzen für die Isotypen sind bei Elbrecht et al., *BBRC* 224; 431–437 (1996), beschrieben. Bei Mäusen wird PPAR γ 2 spezifisch in Fettzellen exprimiert. Tontonoz et al., *Cell* 79: 1147–1156 (1994) liefern Beweise, die zeigen, dass eine physiologische Rolle von PPAR γ 2 darin besteht, die Adipozytendifferenzierung zu induzieren. Wie bei anderen Mitgliedern der Kernhormonrezeptor-Superfamilie, reguliert PPAR γ 2 die Expression von Genen durch Wechselwirkung mit anderen Proteinen und Bindung an Hormonresponsivenelementen, zum Beispiel in den 5'-flankierenden Bereichen der responsiven Gene. Ein Beispiel für ein PPAR γ 2-responsives Gen ist das gewebespezifische Adipozyt-P2-Gen. Obwohl Peroxisom-Proliferatoren, einschließlich der Fibrate und Fettsäuren, die transkriptionelle Aktivität von PPARs aktivieren, wurden nur Prostaglandin-J₂-Derivate als natürliche Liganden der PPAR γ -Unterart identifiziert, die auch Thiazolidindion-Antidiabetika mit hoher Affinität binden.

[0013] Das menschliche Kernrezeptorgen PPAR δ (hPPAR δ) wurde aus einer menschlichen Osteosarcomazellen-cDNA-Bibliothek geklont und wurde von A. Schmidt et al., *Molecular Endocrinology*, 6: 1634–1641 (1992) vollständig beschrieben. Es sollte beachtet werden, dass PPAR δ in der Literatur auch als PPAR β und als NUC1 bezeichnet wird, und jeder dieser Namen bezieht sich auf den gleichen Rezeptor; bei Schmidt et al. wird der Rezeptor als NUC1 bezeichnet.

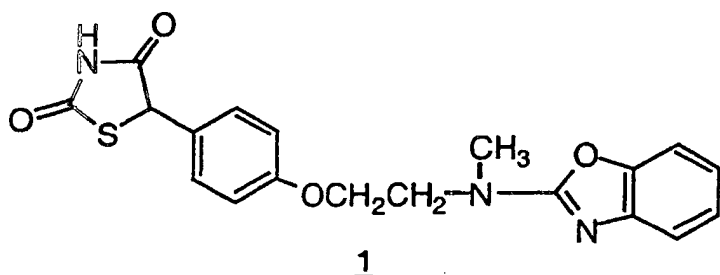
[0014] In der WO 96/01430 ist eine menschliche PPAR-Unterart, hNUC1B, offenbart. Die Aminosäuresequenz von hNUC1B unterscheidet sich von menschlichem PPAR δ (hierin als hNUC1 bezeichnet) durch eine Aminosäure, d.h. durch Alanin in Position 292. Basierend auf In-Vivo-Versuchen, die darin beschrieben sind, schlagen die Autoren vor, dass hNUC1B-Protein die hPPAR α - und Schilddrüsenhormonrezeptorproteinaktivität hemmt.

[0015] In der WO 97/28149 wurde offenbart, dass Agonisten von PPAR δ zur Erhöhung von HDL-Plasmaspiegeln geeignet sind. Die WO 97/27857, 97/28115, 97/28137 und 97/27847 offenbaren Verbindungen, die als Antidiabetika, Mittel gegen Fettleibigkeit, Mittel gegen Atherosklerose und Antihyperlipidämika geeignet sind und die ihre Wirkung durch die Aktivierung von PPARs ausüben können.

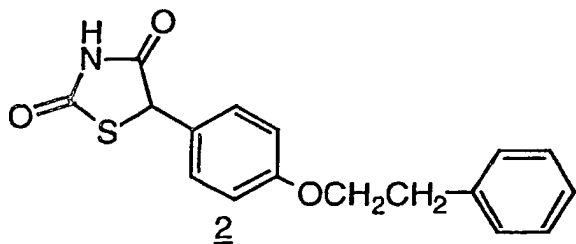
[0016] Es wurde vorgeschlagen, dass Glitazone ihre Wirkungen durch Bindung an die Rezeptorfamilie Peroxisom-Proliferator-aktivierter Rezeptoren (PPAR), die bestimmte Transkriptionselemente steuern, welche mit den oben aufgeführten biologischen Wesenheiten zusammenhängen. Siehe Hulin et al., *Current Pharm. Design* (1996) 2, 85–102. Es wird angenommen, dass sich die meisten der in der Literatur beschriebenen Glitazone ausschließlich an die PPAR γ -Unterart binden.

[0017] Alle Glitazone, die in klinischen Studien an Menschen untersucht wurden, und fast alle Glitazone, die in der Literatur beschrieben wurden, haben das Molekularmotiv einer Arylgruppe, die durch einen Kohlenstoff-Spacer an die 5-Position von Thiazolidindion gebunden ist. Obwohl mehrere Verbindungen mit einer direkt an die 5-Position von Thiazolidindion gebundenen 4-(Oxy)phenylgruppe hergestellt und als mögliche Antidiabetika getestet wurden, fehlt ihnen den Berichten zufolge eine hypoglykämische Wirkung.

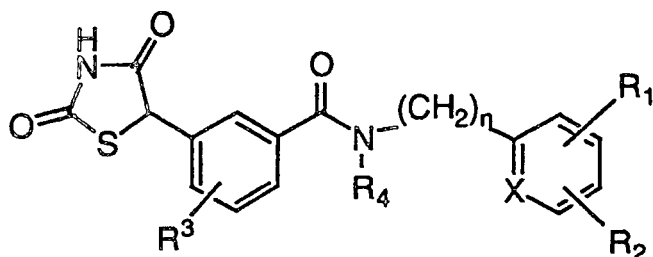
[0018] So zeigte die Verbindung 5-[4-[2-(2-Benzoxazolylmethylamino)ethoxy]phenyl]-2,4-thiazolidindion (1) keine antihyperglykämische Wirkung in ob/ob-Mäusen, und nachfolgende Untersuchungen zeigten, dass von dieser Verbindung relativ hohe Mengen für die PPAR γ -Aktivierung nötig waren. (Cantello et al., *J. Med. Chem.*, 1994, 37: 3977–3985, und Willson et al., *J. Med. Chem.*, 1996, 39: 665–668).



[0019] Die Verbindung 5-[4-(Phenylethoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion (2) zeigte keine antihyperglykämische Wirkung im Modell der diabetischen Maus, obwohl sie möglicherweise eine aldolreduktasehemmende Wirkung besitzt. (Sohda et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30: 3580–3600, und Sohda et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30: 3601–3616). Beispiele für andere Phenylthiazolidindion-Aldosereduktase-Inhibitoren sind u.a. 5-[4-(4-Chlorphenoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion, 5-[4-(4-Chlorbenzyloxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion, 5-[4-(2-Pyridylethoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion, 5-[4-(6-Methyl-2-pyridylethoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion und 5-[4-(2-Thienylethoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion. (Sohda et al., *Chem. Pharm. Bull.*, 1982, 30: 3601–3616).



[0020] Die veröffentlichte PCT-Anmeldung WO 97/22600 offenbart antihyperglykämische 5-[3-(Carboxamido)phenyl]-2,4-thiazolidindione der Formel



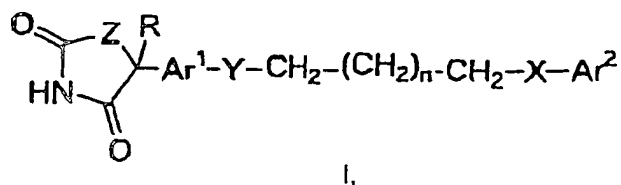
[0021] Einige Oxazolidindionverbindungen, bei denen der Oxazolidindionring direkt an die Arylgruppe gebunden ist, wurden synthetisiert, und es wurde festgestellt, dass sie eine gewisse hypoklyämische Wirkung besitzen. Siehe zum Beispiel (1) R. Dow et al., J. Med. Chem., 34, 1538–1544 (1991); (2) R. Schnur et al., J. Med. Chem. 29, 770–778 (1986); (3) US-Patent 4 367 234; (4) US-Patent 4 342 771 und (5) US-Patent 4 332 952.

[0022] Sehr wenige Beispiele wurden publiziert, die den Nutzen von Verbindungen betreffen, die analog zu den oben beschriebenen Verbindungen sind, die jedoch einen Substituenten anstelle des Wasserstoffs in der 5-Position der oben beschriebenen Thiazolidindion- und Oxazolidindionringe tragen. Ein Beispiel eines Methylsubstituenten ist in dem oben zitierten Artikel von Schnur et al. in J. Med. Chem. (1986) zu finden. Es hat eine sehr geringe Wirkung als hypoglykämisches Mittel.

[0023] Die vorliegenden Erfinder haben festgestellt, dass bestimmte substituierte 5-Aryl-2,4-thiazolidindione und 5-Aryl-2,4-oxazolidindione mit einem Substituenten in der 5-Position des Thiazolidinolin- oder Oxazolidindionrings wirksame Agonisten von PPAR, insbesondere der α - und/oder γ -Unterarten und insbesondere der γ -Unterart oder beider α/γ -Unterarten, sind. Diese Verbindungen eignen sich daher zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Diabetes, Hyperglykämie, Dyslipidämie, Hyperlipidämie (einschließlich Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie), Atherosklerose, Fettleibigkeit, vaskulärer Restenose und anderen durch PPAR α und/oder γ vermittelten Erkrankungen, Störungen und Zuständen.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERFINDUNG

[0024] Die vorliegende Erfindung stellt eine Verbindung mit der Formel I zur Verfügung:



wobei die Variablen wie in dem nachfolgenden Anspruch 1 definiert sind, oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

DETAILLIERTE BESCHREIBUNG DER ERFINDUNG

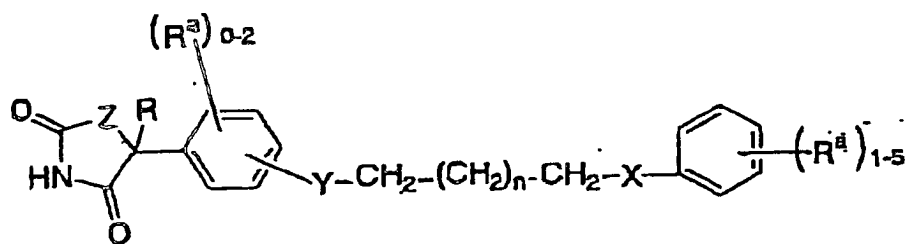
[0025] Die Verbindungen der Formel I besitzen eine Reihe von bevorzugten Ausführungsformen, einschließlich:

- (1) Verbindungen der Formel I, bei denen Z Schwefel ist,
- (2) Verbindungen, bei denen Ar¹ Phenylen ist, gegebenenfalls substituiert mit 1–2 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen und C₁₋₄-Alkyl,
- (3) Verbindungen, bei denen R Methyl oder Fluor ist, und
- (4) Verbindungen, bei denen n 1 oder 2 ist.

[0026] Eine weitere Ausführungsform umfasst Verbindungen der Formel I, bei denen X und Y unabhängig O oder S sind.

[0027] Eine weitere Ausführungsform umfasst Verbindungen der Formel I, bei denen Ar² substituiert ist mit einer R^a-Gruppe in der ortho-Position und gegebenenfalls substituiert ist mit 1–3 zusätzlichen Gruppen, unabhängig ausgewählt aus R^a. Bei den Verbindungen, bei denen sich ein R^a in der ortho-Position befindet, kann das ortho-R^a vorzugsweise ausgewählt sein aus der Gruppe, bestehend aus (1) C₃₋₁₀-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1–4 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen und C₃₋₆-Cycloalkyl, (2) C₃₋₁₀-Alkenyl oder (3) C₃₋₈-Cycloalkyl.

[0028] Verbindungen mit der nachstehenden Formel Ia sind eine bevorzugte Unterklasse von Verbindungen, die durch die Formel I beschrieben werden:



Ia,

wobei X, Y, Z, n, R und R^a wie zuvor definiert sind.

[0029] Ausführungsformen von Verbindungen mit der Formel Ia sind u.a.:

- (1) Verbindungen, bei denen Z S ist,
- (2) Verbindungen, bei denen Z O ist,
- (3) Verbindungen, bei denen Y S oder O ist und X O ist, und
- (4) Verbindungen, bei denen n 1 oder 2 ist.

[0030] Eine weitere Ausführungsform der Formel Ia sind u.a. Verbindungen, bei denen eine Gruppe R^a ortho zu X ist und ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) C₃₋₁₀-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1–4 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen und C₃₋₆-Cycloalkyl,
- (2) C₃₋₁₀-Alkenyl und
- (3) C₃₋₈-Cycloalkyl.

[0031] Bei bevorzugten Verbindungen dieser Gruppe ist X O, Y ist O oder S, die Gruppe R^a, die ortho zu X steht, ist C₁₋₄-Alkyl, und ein optionaler Substituent R^a am Benzolring, der mit X verbunden ist, ist entweder O-Aryl, wobei O-Aryl gegebenenfalls substituiert ist mit 1–3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus R^d, oder unsubstituiertes Cycloalkyl. Bei besonders bevorzugten Ausführungsformen dieser letzten Gruppe von Verbindung ist Z S, Y ist O und R ist C₁₋₄-Alkyl oder Fluor.

[0032] Spezielle Beispiele für Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind in den Beispielen 1–9 und in Tabelle 1 angegeben.

[0033] Die vorliegende Erfindung umfasst auch pharmazeutische Zusammensetzungen, die die Verbindungen der Formel I und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten.

[0034] Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Beeinflussung von Diabetes mellitus bei einem Säuger zur Verfügung.

[0035] Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Beeinflussung von Hyperglykämie bei einem Säuger zur Verfügung.

[0036] Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Hyperlipidämie bei einem Säuger zur Verfügung.

[0037] Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Fettleibigkeit bei einem Säuger zur Verfügung.

[0038] Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Hypercholesterinämie bei einem Säuger zur Verfügung.

[0039] Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Hypertriglyceridämie bei einem Säuger zur Verfügung.

[0040] Die vorliegende Erfindung stellt auch die Verwendung einer Verbindung der Formel I zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Dyslipidämie bei einem Säuger zur Verfügung.

Definitionen

[0041] "Alkyl" sowie andere Gruppen mit dem Vorsatz "Alk", wie z.B. Alkoxy, Alkanoyl, bedeutet Kohlenstoffketten, die linear oder verzweigt oder Kombinationen daraus sein können. Beispiele für Alkylgruppen sind u.a. Methyl, Ethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek.- und tert.-Butyl, Pentyl, Hexyl, Heptyl, Octyl, Nonyl und dergleichen.

[0042] "Alkenyl" bedeutet Kohlenstoffketten, die wenigstens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Doppelbindung enthalten und die linear oder verzweigt oder Kombinationen daraus sein können. Beispiele für Alkenyl sind u.a. Vinyl, Allyl, Isopropenyl, Pentenyl, Hexenyl, Heptenyl, 1-Propenyl, 2-Butenyl, 2-Methyl-2-butenyl und dergleichen.

[0043] "Alkinyl" bedeutet Kohlenstoffketten, die wenigstens eine Kohlenstoff-Kohlenstoff-Dreifachbindung enthalten und die linear oder verzweigt oder Kombinationen daraus sein können. Beispiele für Alkinyl sind u.a. Ethinyl, Propargyl, 3-Methyl-1-pentynyl, 2-Heptynyl und dergleichen.

[0044] "Cycloalkyl" bedeutet mono- oder bicyclische gesättigte carbocyclische Ringe jeweils mit 3 bis 10 Kohlenstoffatomen. Die Bezeichnung umfasst auch einen monocyclischen Ring, der an eine Arylgruppe kondensiert ist, wobei der Verknüpfungspunkt sich am nichtaromatischen Teil befindet. Beispiele für Cycloalkyl sind u.a. Cyclopropyl, Cyclopentyl, Cyclohexyl, Cycloheptyl und dergleichen.

[0045] "Aryl" (und "Arylen") bedeutet mono- oder polycyclische aromatische Ringe, die nur Kohlenstoff-Ringatome enthalten. Die Bezeichnung umfasst auch eine Arylgruppe, die an eine monocyclische Cycloalkyl- oder monocyclische heterocyclische Gruppe kondensiert ist, wobei der/die Verknüpfungspunkt(e) sich am aromatischen Teil befindet/befinden. "Heterocyclus" und "heterocyclisch" bedeuten einen vollständig oder teilweise gesättigten Ring, der wenigstens ein Heteroatom, ausgewählt aus N, S und O, enthält, wobei jeder der Ringe 3 bis 10 Atome besitzt. Beispiele für Aryl sind u.a. Phenyl, Naphthyl, Indanyl, Indenyl, Tetrahydronaphthyl, 2,3-Dihydrobenzofuranyl, Benzopyranyl, 1,4-Benzodioxanyl, Benzoxazolyl, Benzisoxazolyl und dergleichen. Beispiele für Heterocyclen sind u.a. Tetrahydrofuran, Piperazin und Morpholin.

[0046] "Heteroaryl" und (Heteroarylen) bedeutet einen mono-, bi oder tricyclischen aromatischen Ring, der wenigstens ein Ring-Heteroatom, ausgewählt aus N, O und S (einschließlich SO und SO₂), enthält, wobei jeder Ring 5 bis 6 Atome enthält. Beispiele für Heteroaryl sind u.a. Pyrrolyl, Isoxazolyl, Isothiazolyl, Pyrazolyl, Pyridyl, Oxazolyl, Oxadiazolyl, Thiadiazolyl, Thiazolyl, Imidazolyl, Triazolyl, Tetrazolyl, Furanyl, Triazinyl, Thienyl, Pyrimidyl, Pyridazinyl, Pyrazinyl, Benzisoxazolyl, Benzoxazolyl, Benzothiazolyl, Benzimidazolyl, Benzofuranyl, Benzothiophenyl (einschließlich S-Oxid und Dioxid), Furo(2,3-b)pyridyl, Chinolyl, Indolyl, Isochinolyl, Dibenzofuran und dergleichen.

[0047] "Halogen" umfasst Fluor, Chlor, Brom und Iod.

[0048] Die Bezeichnung "ortho-substituiert" bedeutet, dass der Substituent an ein Ringatom gebunden ist, das sich neben dem Verknüpfungspunkt an die Hauptkette des Moleküls befindet. "Meta-substituiert" und "para-substituiert" sind analog definiert, basierend auf dem Verknüpfungspunkt des Rings an die Hauptkette des Moleküls.

[0049] Die Bezeichnung "Zusammensetzung", wie in pharmazeutische Zusammensetzung, soll ein Produkt umfassen, das den/die Wirkstoff(e) und den/die inerten Bestandteil(e), der/die den Träger bildet/bilden, sowie ein beliebiges Produkt, das direkt oder indirekt aus der Kombination, Komplexierung oder Aggregation von beliebigen zwei oder mehreren der Bestandteile oder aus der Dissoziation von einem oder mehreren der Bestandteile oder aus anderen Arten von Reaktionen oder Wechselwirkungen von einem oder mehreren der Bestandteile entsteht. Demgemäß umfassen die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung jede beliebige Zusammensetzung, die durch Vermischen einer Verbindung der vorliegenden Erfindung und eines pharmazeutisch annehmbaren Trägers erhalten wird.

Optische Isomere – Diastereomere – Strukturisomere – Tautomere

[0050] Die Verbindungen der Formel I können ein oder mehrere asymmetrische Zentren besitzen und daher

als Racemate und racemische Mischungen, einzelne Enantiomere, Diastereomerenmischungen und einzelne Diastereomere auftreten. Die R- und S-Enantiomere dieser Verbindungen wandeln sich in der 5-TZD- oder 5-OZD-Position nicht leicht ineinander um. Die vorliegende Erfindung soll alle solchen isomeren Formen der Verbindungen der Formel I umfassen.

[0051] Einige der hierin beschriebenen Verbindungen enthalten olefinische Doppelbindungen und sollen, sofern nichts anderes angegeben ist, sowohl E- als auch Z-Strukturisomere umfassen.

[0052] Einige der hierin beschriebenen Verbindungen können mit verschiedenen Wasserstoffverknüpfungspunkten existieren, was als Tautomere bezeichnet wird. Ein solches Beispiel kann ein Keton und dessen Enol-Form sein, bekannt als Keto-Enol-Tautomere. Die einzelnen Tautomere sowie Mischungen davon sind von den Verbindungen der Formel I umfasst.

[0053] Die Verbindungen der Formel I können zum Beispiel durch fraktionierte Kristallisation aus einem geeigneten Lösungsmittel, zum Beispiel Methanol oder Ethylacetat oder einer Mischung davon, in diastereoisomere Enantiomerenpaare aufgetrennt werden. Das dabei erhaltene Enantiomerenpaar kann durch herkömmliche Mittel, zum Beispiel durch die Verwendung einer optisch aktiven Säure als Auftrennmittel, in einzelne Stereoisomere aufgetrennt werden.

[0054] Alternativ kann jedes beliebige Enantiomer einer Verbindung der allgemeinen Formel I oder Ia durch stereospezifische Synthese unter Verwendung optisch reiner Ausgangsmaterialien oder Reagenzien bekannter Konfiguration erhalten werden.

Salze

[0055] Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Salze" bedeutet Salze, die aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Basen oder Säuren, einschließlich anorganischer oder organischer Basen und anorganischer oder organischer Säuren, hergestellt worden sind. Aus anorganischen Basen hergeleitete Salze sind u.a. Aluminium-, Ammonium-, Calcium-, Kupfer-, Eisen(II)-, Eisen(III)-, Lithium-, Magnesium-, Mangan(III)-, Mangan(II)-, Kalium-, Natrium-, Zinksalze und dergleichen. Besonders bevorzugt sind die Ammonium-, Calcium-, Magnesium-, Kalium- und Natriumsalze. Salze in fester Form können in mehr als einer Kristallstruktur existieren und können auch in Form von Hydraten vorliegen. Von pharmazeutisch annehmbaren organischen nichttoxischen Basen hergeleitete Salze sind u.a. Salze von primären, sekundären und tertiären Aminen, substituierten Aminen, einschließlich natürlich vorkommender substituierte Amine, cyclischer Amine und basische Ionenaustauschharze, wie z.B. Arginin, Betain, Koffein, Cholin, N,N'-Dibenzylethyldiamin, Diethylamin, 2-Diethylaminoethanol, 2-Dimethylaminoethanol, Ethanolamin, Ethylendiamin, N-Ethylmorpholin, N-Ethylpiperidin, Glucamin, Glucosamin, Histidin, Hydrabamin, Isopropylamin, Lysin, Methylglucamin, Morpholin, Piperazin, Piperidin, Polyaminharze, Procain, Purine, Theobromin, Triethylamin, Trimethylamin, Tripropylamin, Tromethamin und dergleichen.

[0056] Wenn die Verbindung der vorliegenden Erfindung basisch ist, können Salze aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Säuren, einschließlich anorganischer und organischer Säuren, hergestellt werden. Solche Säuren sind u.a. Essig-, Benzolsulfon-, Benzoe-, Camphersulfon-, Citronen-, Ethansulfon-, Fumar-, Glucon-, Glutam-, Bromwasserstoff-, Salz-, Isethion-, Milch-, Malein-, Äpfel-, Mandel-, Methansulfon-, Schleim-, Salpeter-, Pamoä-, Pantothen-, Phosphor-, Succin-, Schwefel-, Wein-, p-Toluolsulfonsäure und dergleichen. Besonders bevorzugt sind Citronen-, Bromwasserstoff-, Salz-, Malein-, Phosphor-, Schwefel- und Weinsäure.

[0057] Man wird verstehen, dass, so wie hier verwendet, Verweise auf die Verbindungen der Formel I auch die pharmazeutisch annehmbaren Salze umfassen sollen.

Nutzen

[0058] Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung sind wirksame Agonisten verschiedener Peroxisom-Proliferator-Aktivatortypen, insbesondere PPAR α und/oder PPAR γ . Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung können selektive Agonisten einer Rezeptorunterart sein, z.B. PPAR γ -Agonisten, oder sie können Agonisten von mehr als einer Rezeptor-Unterart sein, z.B. duale PPAR α/γ -Agonisten. Die Verbindungen der vorliegenden Erfindung eignen sich bei der Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Erkrankungen, Störungen oder Zuständen, bei denen die Behandlung durch die Aktivierung einer einzelnen PPAR-Unterart (α oder γ) oder einer Kombination aus PPAR-Unterarten (z.B. α/γ) vermittelt wird. Daher stellt

ein Aspekt der vorliegenden Erfindung die Verwendung einer Verbindung der vorliegenden Erfindung zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention solcher Erkrankungen, Störungen oder Zustände bei einem Säuger zur Verfügung. Die Erkrankungen, Störungen oder Zustände, für die die Verbindungen der vorliegenden Erfindung zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention geeignet sind, sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein, (1) Diabetes mellitus, (2) Hyperglykämie, (3) Fettleibigkeit, (4) Hyperlipidämie, (5) Hypertriglyceridämie, (6) Hypercholesterinämie (einschließlich der Erhöhung von HDL-Spiegeln), (7) Atherosklerose, (8) vaskuläre Restenose, (9) Colon irritabile, (10) Pankreatitis, (11) abdominale Fettleibigkeit, (12) Fettzellentumore, (13) Fettzellenkarzinome, wie z.B. Liposarkom, (14) Dyslipidämie und (15) andere Störungen, bei denen die Insulinresistenz eine Komponente ist, einschließlich Syndrom X und Eierstock-Hyperandrogenismus (polyzystisches Ovarialsyndrom).

[0059] Ein weiterer Aspekt der Erfindung stellt die Verwendung einer therapeutisch wirksamen Menge eines Agonisten von sowohl PPAR α als auch PPAR γ (dualer PPAR α/γ -Agonist) zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Hypercholesterinämie bei einem Säuger zur Verfügung. Der duale Agonist kann vorteilhafterweise mit einem Cholesterin-Biosyntheseinhibitor, insbesondere einem HMG-CoA-Reduktase-Inhibitor, wie z.B. Lovastatin, Simvastatin, Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin und Rivastatin, verabreicht werden.

Verabreichung und Dosisbereiche

[0060] Jeder beliebige Verabreichungsweg kann eingesetzt werden, um einem Säuger, insbesondere einem Menschen, eine wirksame Dosis einer Verbindung der vorliegenden Erfindung zu verabreichen. Zum Beispiel kann ein oraler, rektaler, topischer, parenteraler, okulärer, pulmonaler, nasaler Verabreichungsweg und dergleichen eingesetzt werden. Dosisformen sind u.a. Tabletten, Pastillen, Dispersionen, Suspensionen, Lösungen, Kapseln, Cremes, Salben, Aerosole und dergleichen. Vorzugsweise werden die Verbindungen der Formel I oral verabreicht.

[0061] Die wirksame Dosis eines eingesetzten Wirkstoffs kann in Abhängigkeit von der speziellen eingesetzten Verbindung, dem Verabreichungsweg, dem zu behandelnden Zustand und der Schwere des behandelten Zustandes variieren. Solche Dosen können von einem Fachmann leicht festgelegt werden.

[0062] Wenn Diabetes mellitus und/oder Hyperglykämie oder Hypertriglyceridämie oder andere Erkrankungen, für die Verbindungen der Formel I empfehlenswert sind, behandelt oder verhindert wird, werden zufriedenstellende Ergebnisse im allgemeinen erhalten, wenn die Verbindungen der vorliegenden Erfindung in einer Tagesdosis von etwa 0,1 Milligramm bis etwa 100 Milligramm pro Kilogramm Tierkörpergewicht, vorzugsweise als einzelne Tagesdosis oder in Teildosen zwei bis sechs Mal am Tag oder in einer Form mit verzögerter Freisetzung verabreicht werden. Für die meisten großen Säuger beträgt die Gesamttagesdosis etwa 1,0 Milligramm bis etwa 1000 Milligramm, vorzugsweise etwa 1 Milligramm bis etwa 50 Milligramm. Im Falle eines 70-kg-Erwachsenen wird die Gesamttagesdosis etwa 7 Milligramm bis etwa 350 Milligramm betragen. Dieses Dosisregime kann angepasst werden, um die optimale therapeutische Reaktion zu erhalten.

Pharmazeutische Zusammensetzungen

[0063] Ein weiterer Aspekt der vorliegenden Erfindung stellt pharmazeutische Zusammensetzungen zur Verfügung, die eine Verbindung der Formel I und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthalten. Die pharmazeutischen Zusammensetzungen der vorliegenden Erfindung enthalten eine Verbindung der Formel I oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon als einen Wirkstoff, und sie können auch einen pharmazeutisch annehmbaren Träger und gegebenenfalls andere therapeutische Bestandteile enthalten. Die Bezeichnung "pharmazeutisch annehmbare Salze" bedeutet Salze, die aus pharmazeutisch annehmbaren nichttoxischen Basen oder Säuren, einschließlich anorganischer Basen oder Säuren und organischer Basen oder Säuren, hergestellt wurden.

[0064] Die Zusammensetzungen umfassen zur oralen, rektalen, topischen, parenteralen (einschließlich subkutanen, intramuskulären und intravenösen), okulären (ophthalmischen), pulmonalen (nasale oder bukkale Inhalation) oder nasalen Verabreichung geeignete Zusammensetzungen, obwohl der geeignetste Weg in jedem bestimmten Fall von der Beschaffenheit und Schwere des behandelten Zustandes und von der Beschaffenheit des Wirkstoffs abhängen wird. Sie können zweckmäßigerweise in Einheitsdosisform dargereicht und durch irgendeines der im Stand der pharmazeutischen Technik gut bekannten Verfahren hergestellt werden.

[0065] In der Praxis können die Verbindungen der Formel I als der Wirkstoff in inniger Mischung mit einem

pharmazeutischen Träger gemäß herkömmlichen pharmazeutischen Compoundierverfahren kombiniert werden. Der Träger kann eine große Vielfalt von Formen einnehmen, in Abhängigkeit von der zur Verabreichung erwünschten Präparateform, z.B. oral oder parenteral (einschließlich intravenös). Bei der Herstellung der Zusammensetzungen für die orale Dosisform kann irgendeines der üblichen pharmazeutischen Mittel eingesetzt werden, wie zum Beispiel Wasser, Glycole, Öle, Alkohole, Aromastoffe, Konservierungsmittel, Farbmittel und dergleichen im Falle von oralen flüssigen Präparaten, wie zum Beispiel Suspensionen, Elixiere und Lösungen; oder Träger, wie z.B. Stärken, Zucker, mikrokristalline Cellulose, Verdünnungsmittel, Granulierungsmittel, Gleitmittel, Bindemittel, Sprengmittel und dergleichen im Falle von oralen festen Präparaten, wie zum Beispiel Pulver, Hart- und Weichkapseln und Tabletten, wobei die festen oralen Präparate den flüssigen Präparaten vorzuziehen sind.

[0066] Aufgrund ihrer einfachen Verabreichung stellen Tabletten und Kapseln die vorteilhafteste orale Dosisform dar, wobei in diesem Falle natürlich feste pharmazeutische Träger eingesetzt werden. Falls erwünscht, können Tabletten durch wässrige oder nichtwässrige Standardverfahren überzogen werden. Solche Zusammensetzungen und Präparate sollten wenigstens 0,1 Prozent an Wirkverbindung enthalten. Der Prozentsatz an Wirkverbindung in diesen Zusammensetzungen kann natürlich variiert werden und kann zweckmäßigerweise zwischen etwa 2 Prozent bis etwa 60 Prozent des Gewichts der Einheit liegen. Die Menge an Wirkverbindung in solchen therapeutisch geeigneten Zusammensetzungen ist derart, dass eine wirksame Dosis erhalten wird. Die Wirkverbindungen können auch intranasal, wie zum Beispiel als Flüssigtropfen oder als Spray, verabreicht werden.

[0067] Die Tabletten, Pillen, Kapseln und dergleichen können auch ein Bindemittel, wie z.B. Traganthgummi, Akaziengummi, Maisstärke oder Gelatine; Hilfsstoffe, wie z.B. Dicalciumphosphat; ein Sprengmittel, wie z.B. Maisstärke, Kartoffelstärke, Alginsäure; ein Gleitmittel, wie z.B. Magnesiumstearat; und einen Süßstoff, wie z.B. Saccharose, Lactose oder Saccharin, enthalten. Wenn eine Dosiseinheit eine Kapsel ist, kann sie, zusätzlich zu den Materialien des obigen Typs, einen flüssigen Träger, wie z.B. ein Fettöl, enthalten.

[0068] Verschiedene andere Materialien können als Überzüge oder zur Modifizierung der physikalischen Form der Dosiseinheit vorhanden sein. Zum Beispiel können Tabletten mit Schellack, Zucker oder beidem überzogen sein. Ein Sirup oder ein Elixier kann, zusätzlich zu dem Wirkstoff, Saccharose als Süßstoff, Methyl- und Propylparabene als Konservierungsmittel, einen Farbstoff und einen Aromastoff, wie z.B. Kirsch- oder Orangenaroma, enthalten.

[0069] Die Verbindungen der Formel I können auch parenteral verabreicht werden. Lösungen oder Suspensionen dieser Wirkverbindungen können in Wasser, das geeigneterweise mit einem Tensid, wie z.B. Hydroxypropylcellulose, vermischt ist, hergestellt werden. Dispersionen können auch in Glycerin, flüssigen Polyethylenglycolen und Mischungen davon in Ölen hergestellt werden. Unter gewöhnlichen Lager- und Anwendungsbedingungen enthalten diese Präparate ein Konservierungsmittel, um das Wachstum von Mikroorganismen zu verhindern.

[0070] Die für die Injektion geeigneten pharmazeutischen Formen umfassen sterile wässrige Lösungen oder Dispersionen und sterile Pulver für die unvorbereitete Herstellung von sterilen injizierbaren Lösungen oder Dispersionen. In allen Fällen muss die Form steril sein und muss in so flüssig sein, dass eine Spritzenverwendung leicht möglich ist. Sie muss unter den Herstellungs- und Lagerbedingungen stabil sein und muss gegen die verunreinigende Wirkung von Mikroorganismen, wie z.B. Bakterien und Pilze, geschützt werden. Der Träger kann ein Lösungsmittel oder ein Dispersionsmittel sein, das zum Beispiel Wasser, Ethanol, Polyol (z.B. Glycerin, Propylenglycol und flüssiges Polyethylenglycol), geeignete Mischungen davon und Pflanzenöle enthält.

Kombinationstherapie

[0071] Die Verbindungen der Formel I können in Kombination mit anderen Arzneistoffen, die bei der Behandlung, Prävention, Unterdrückung oder Linderung von Erkrankungen oder Zuständen, für die Verbindungen der Formel I geeignet sein können, verwendet werden. Solche anderen Arzneistoffe können durch einen Weg und in einer Menge verabreicht werden, der/die üblicherweise dafür verwendet wird, gleichzeitig oder der Reihe nach mit einer Verbindung der Formel I. Wenn eine Verbindung der Formel I gleichzeitig mit einem oder mehreren anderen Arzneistoffen verwendet wird, ist eine pharmazeutische Zusammensetzung in Einheitsdosisform, die solche anderen Arzneistoffe und die Verbindung der Formel I enthält, bevorzugt. Es ist auch vorgesehen, dass, wenn sie in Kombination mit einem oder mehreren anderen Wirkstoffen verwendet wird, die Verbindung der vorliegenden Erfindung und die anderen Wirkstoffe in niedrigeren Dosen verwendet werden können als wenn jede einzeln verwendet wird. Demgemäß sind die pharmazeutischen Zusammensetzungen der

vorliegenden Erfindung u.a. diejenigen, die ein oder mehrere andere Wirkstoffe zusätzlich zu einer Verbindung der Formel I enthalten.

[0072] Beispiele für andere Wirkstoffe, die mit einer Verbindung der Formel I kombiniert werden können und entweder getrennt oder in der gleichen pharmazeutischen Zusammensetzung verabreicht werden, sind u.a., ohne jedoch darauf beschränkt zu sein:

- (a) Insulinsensibilisatoren, einschließlich (i) PPAR γ -Agonisten, wie z.B. Glitazone (z.B. Troglitazon, Pioglitazon, Englitazon, MCC-555, BRL49653 (Rosiglitazon) und dergleichen) und Verbindungen, die in der WO 97/27857, 97/28115, 97/28137 und 97/27847 offenbart sind, (ii) Biguanide, wie z.B. Metformin und Phenformin,
- (b) Insulin oder Insulin-Mimetika,
- (c) Sulfonylharnstoffe, wie z.B. Tolbutamid und Glipizid oder verwandte Materialien,
- (d) α -Glucosidase-Inhibitoren (wie z.B. Acarbose),
- (e) Cholesterinsenkungsmittel, wie z.B. (i) HMG-CoA-Reduktaseinhibitoren (Lovastatin, Simvastatin und Pravastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Rivastatin und andere Statine), (ii) Sequestriermittel (Cholestyramin, Colestipol und Dialkylaminoalkyllderivate eines quervernetzten Dextrans), (iii) Nicotinyalkohol, Nicotinsäure oder ein Salz davon, (iv) PPAR α -Agonisten, wie z.B. Fenofibrinsäurederivate (Gemfibrozil, Clofibrat, Fenofibrat und Bezafibrat), (v) Cholesterinabsorptionsinhibitoren, wie zum Beispiel beta-Sitosterol und (Acyl-CoA-Cholesterinacyltransferase)inhibitoren, zum Beispiel Melinamid, und (vi) Probucol,
- (f) PPAR δ -Agonisten, wie z.B. diejenigen, die in der WO 97/28149 offenbart sind,
- (g) Verbindungen gegen Fettleibigkeit, wie z.B. Fenfluramin, Dexfenfluramin, Phentermin, Sulbitramin, Orlistat, Neuropeptid-Y-5-Inhibitoren und β_3 -adrenerge Rezeptoragonisten,
- (h) ein Ileum-Gallensäure-Transporter-Inhibitor.

BIOLOGISCHE ASSAYS

A. In-vitro-Assay mit weißem Fettgewebe

[0073] Dieses Assay misst die Wirksamkeit der vorliegenden Verbindungen, die Insulinaktivierung des ^{14}C -Glucose-Einbaus in Glykogen in weißem Fettgewebe (WAT) in einem fünfstündigen Voll-In-vitro-System zu steigern. Sämtliche Verfahren werden in Medium 199, das 1% bovines Serumeiweiß, 5 mM HEPES und Antibiotikum (100 Einheiten/ml Penicillin, 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Streptomycinsulfat, 0,25 $\mu\text{g}/\text{ml}$ Amphotericin B), nachfolgend Kulturmedium genannt, enthält, durchgeführt. Epididymal-Fettpolster werden mit Scheren in kleine Stücke mit einem Durchmesser von etwa 1 mm geschnitten. Die zerkleinerten WAT-Fragmente (100 mg) werden in einem Gesamtvolumen von 0,9 ml Kulturmedium, das 1 mU/ml Insulin und Testverbindung enthält, in einem Gewebekulturinkubator bei 37°C mit 5% CO_2 unter 3stündigem kreisförmigem Schütteln inkubiert. Mit ^{14}C -markierte Glucose wird zugegeben und die Inkubation 2 Stunden fortgesetzt. Die Röhrchen werden bei geringer Geschwindigkeit zentrifugiert, der Bodensatz entfernt, und 1 M NaOH wird zugegeben. Die 10minütige Inkubation von alkalibehandeltem WAT bei 60°C löst das Gewebe auf. Das resultierende Gewebehydrolysat wird auf Whatman-Filterpapierstreifen aufgetragen, die dann in 66%igem Ethanol, gefolgt von 100%igem Aceton, gewaschen werden, wodurch nichteingebaute ^{14}C -Glucose von gebundenem ^{14}C -Glykogen entfernt wird. Das getrocknete Papier wird anschließend in einer Amyloglucosidase-Lösung inkubiert, um Glykogen zu Glucose zu spalten. Szintillationsflüssigkeit wird zugegeben, und die ^{14}C -Aktivität der Proben wird gezählt. Die Testverbindungen, die eine ^{14}C -Aktivität ergaben, die wesentlich über den Inkubationen mit Insulin alleine liegt, werden als wirksame insulinsteigernde Mittel betrachtet. Die Wirkverbindungen wurden titriert, um die Verbindungskonzentration zu ermitteln, die zu 50% der maximalen Steigerung der Insulinaktivierung führte, und diese wurde als EC_{50} -Wert bezeichnet.

B. Gal-4-hPPAR-Transaktivierungsassays

(a) Plasmide

[0074] Die chimeren Rezeptorexpressionsgebilde pcDNA3-hPPAR γ /GAL4, pcDNA3-hPPAR δ /GAL4, pcDNA3-hPPAR α /GAL4 wurden durch Insertion des Hefe-GAL4-Transkriptionsfaktors DBD benachbart zu den Ligandenbindungsdomänen (LBDs) von hPPAR γ , hPPAR δ bzw. hPPAR α hergestellt. Das Reportergebilde pUAS(5X)-tk-luc wurde durch Insertion von 5 Kopien des GAL4-Response-Elements stromaufwärts des Herpes-Virus-Minimal-Thymidinkinase-Promotors und des Luciferase-Reportergens gebildet. pCMV-lacZ enthält das Galactosidase-Z-Gen unter der Steuerung des Zytomegaloviruspromotors.

(b) Zellkultur- und Transaktivierungsassays

[0075] COS-1-Zellen wurden mit 12×10^3 Zellen/Vertiefung in 96-Well-Zellkulturplatten in High Glucose Dulbecco's Modified Eagle Medium (DMEM), das 10% kohlebehandeltes (charcoal stripped) fötales Kälberserum (Gemini Bio-Products, Calabasas, CA), nichtessentielle Aminosäuren, 100 Einheiten/ml Penicillin G und 100 mg/ml Streptomycinsulfat enthält, bei 37°C in einer angefeuchteten Atmosphäre aus 10% CO₂ beimpft. Nach 24 Stunden wurden Transfektionen mit Lipofectamin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD) gemäß den Instruktionen des Herstellers durchgeführt. Kurz gesagt, enthielten die Transfektionsgemische für jede Vertiefung 0,48 µl Lipofectamin, 0,00075 µg pcDNA3-PPAR/GAL4-Expressionsvektor, 0,045 µg pUAS(5X)-tk-luc-Reportervektor und 0,0002 µg pCMV-lacZ als eine interne Kontrolle für die Transaktivierungseffizienz. Die Zellen wurden 5 Stunden in der Transfektionsmischung bei 37°C in einer Atmosphäre aus 10% CO₂ inkubiert. Anschließend wurden die Zellen ~48 Stunden in frischem Glucose-DMEM, das 5% kohlebehandeltes fötales Kälberserum, nichtessentielle Aminosäuren, 100 Einheiten/ml Penicillin G und 100 mg/ml Streptomycinsulfat ± steigende Konzentrationen an Testverbindung enthielt, inkubiert. Da die Verbindungen in DMSO gelöst waren, wurden die Kontrollzellen mit äquivalenten Konzentrationen an DMSO inkubiert; die DMSO-Endkonzentrationen lagen bei $\leq 0,1\%$, einer Konzentration, von der gezeigt wurde, dass sie die Transaktivierungsaktivität nicht beeinflusst. Zelllysate wurden unter Verwendung von Reporter Lysis Buffer (Promega, Madison, WI) gemäß den Instruktionen des Herstellers erzeugt. Die Luciferaseaktivität in Zellextrakten wurde durch Verwendung von Luciferase Assay Buffer (Promega, Madison, WI) in einem ML3000-Luminometer (Dynatech Laboratories, Chantilly, VA) ermittelt. Die β -Galactosidaseaktivität wurde durch Verwendung von β -D-Galactopyranosid (Calbiochem, San Diego, CA) ermittelt.

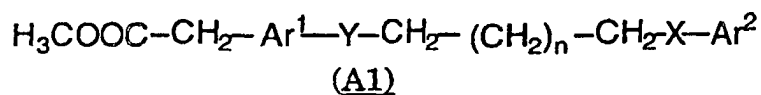
C. In-Vivo-Untersuchungen

[0076] Männliche db/db-Mäuse (10–11 Wochen alt, C57Bl/KFJ, Jackson Labs, Bar Harbor, ME) wurden 5 Stück pro Käfig gehalten, und es wurde ihnen ad lib Zugang zu gemahlenem Purina-Nagerfutter und Wasser gewährt. Die Tiere und ihr Futter wurden alle 2 Tage gewogen, und den Tieren wurde täglich durch eine Magensonde Vehikel (0,5% Carboxymethylcellulose) ± Testverbindung in der angegebenen Dosis verabreicht. Die Arzneistoffsuspensionen wurden täglich hergestellt. Die Plasmaglukose- und Triglyceridkonzentrationen wurden aus dem aus der Schwanzvene entnommenen Blutproben in Intervallen von 3–5 Tagen während der Untersuchungsdauer ermittelt. Glucose- und Triglyceridbestimmungen wurden an einem automatischen Boehringer-Mannheim-Hitachi-911-Analysator (Boehringer Mannheim, Indianapolis, IN) unter Verwendung von heparinisiertem Plasma, das mit normaler Kochsalzlösung auf das 1:6fache (Vol./Vol.) verdünnt worden war, durchgeführt. Magere Tiere waren heterozygote Mäuse selben Alters, die auf die gleiche Weise gehalten wurden.

HERSTELLUNGSVERFAHREN

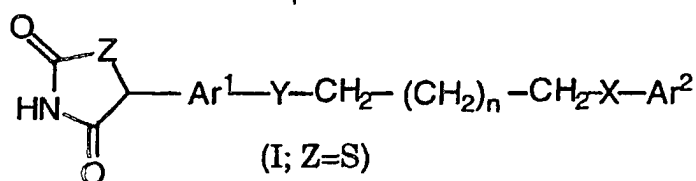
[0077] Die Verbindungen der Formel I ohne den Substituenten in der 5-Position des Thiazolidindionrings können gemäß den in den Schemata 1–4 skizzierten Verfahren hergestellt werden. Die Variablen in den Schemata haben, sofern nichts anderes angegeben ist, die gleichen Bedeutungen wie oben unter Formel I definiert. Das Verfahren zum Einbau eines Substituenten in der 5-Position ist ebenfalls nachstehend zusammengefasst. Die Zwischenprodukte und Ausgangsmaterialien in den Schemata 1–4 sind in bezug auf Methylester angegeben, es können jedoch auch andere Ester (z.B. C₁-C₁₅-Ester) verwendet werden sowie Trialkylsilangruppen, die an das Carboxyl gebunden sind. Ähnlich können andere Säuren, Basen, Halogenierungsmittel und Lösungsmittel für viele der Reaktionen in den Schemata 1–4 verwendet werden, wie es die Fachleute leicht erkennen werden.

Schema 1



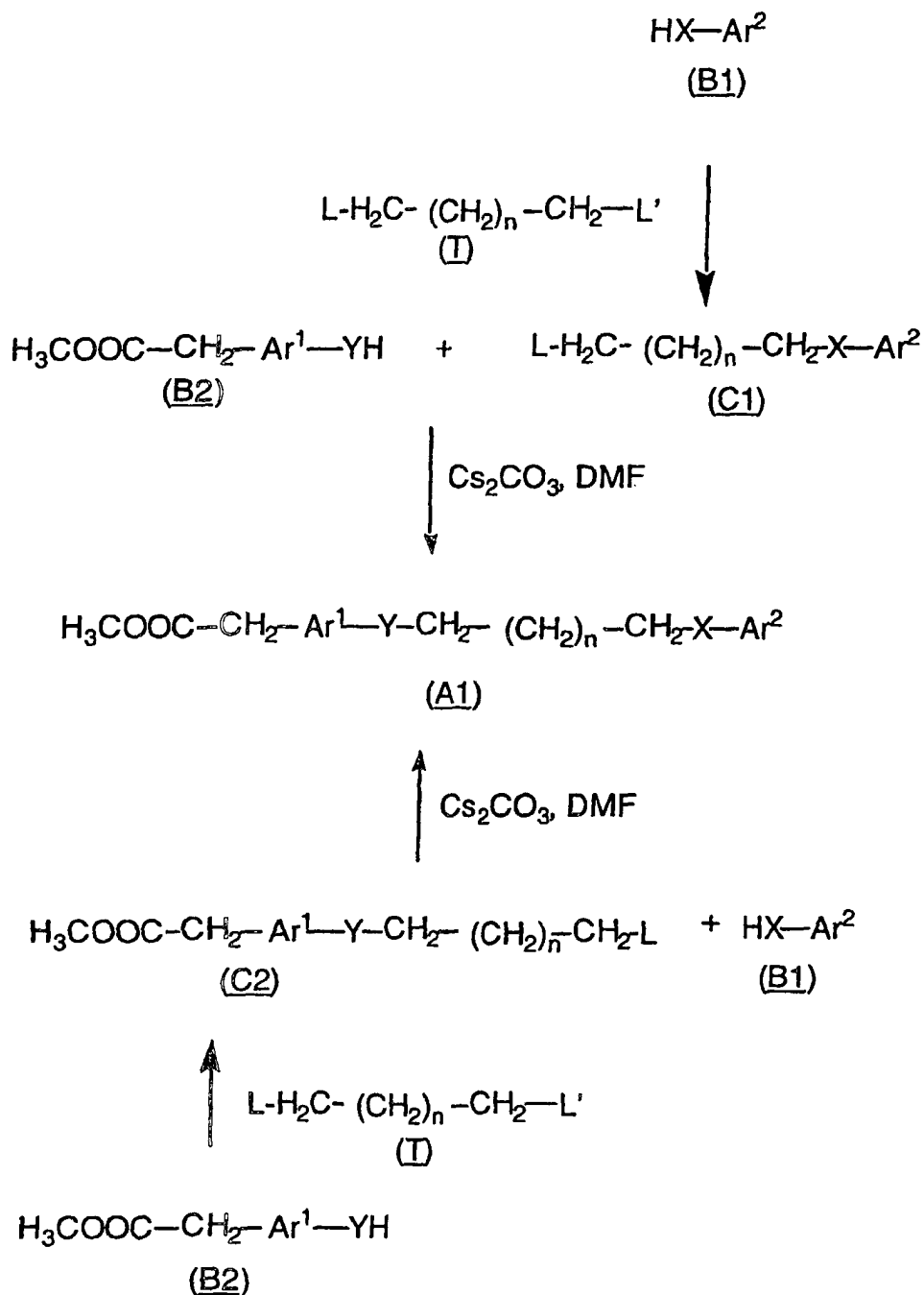
a. LiHMDS, THF, TMSCl, NBS

b. wenn Z = S, Thioharnstoff, Methoxyethanol,
HCl, Rückfluss



[0078] Die alpha-Bromierung eines Arylacetatester-Zwischenprodukts A1 mit einem Halogenierungsmittel (z.B. N-Bromsuccinimid) in Gegenwart einer Base erzeugt ein Halogen-Zwischenprodukt, das in Gegenwart einer wässrigen starken Säure oder Natriumacetat in einem alkoholischen Lösungsmittel, wie z.B. 2-Methoxyethanol, bei erhöhten Temperaturen eine Ringschlussreaktion mit Thioharnstoff (Z = S) eingehen kann, um die Titel-Arylthiazolidinone (I, Z = S) zu ergeben.

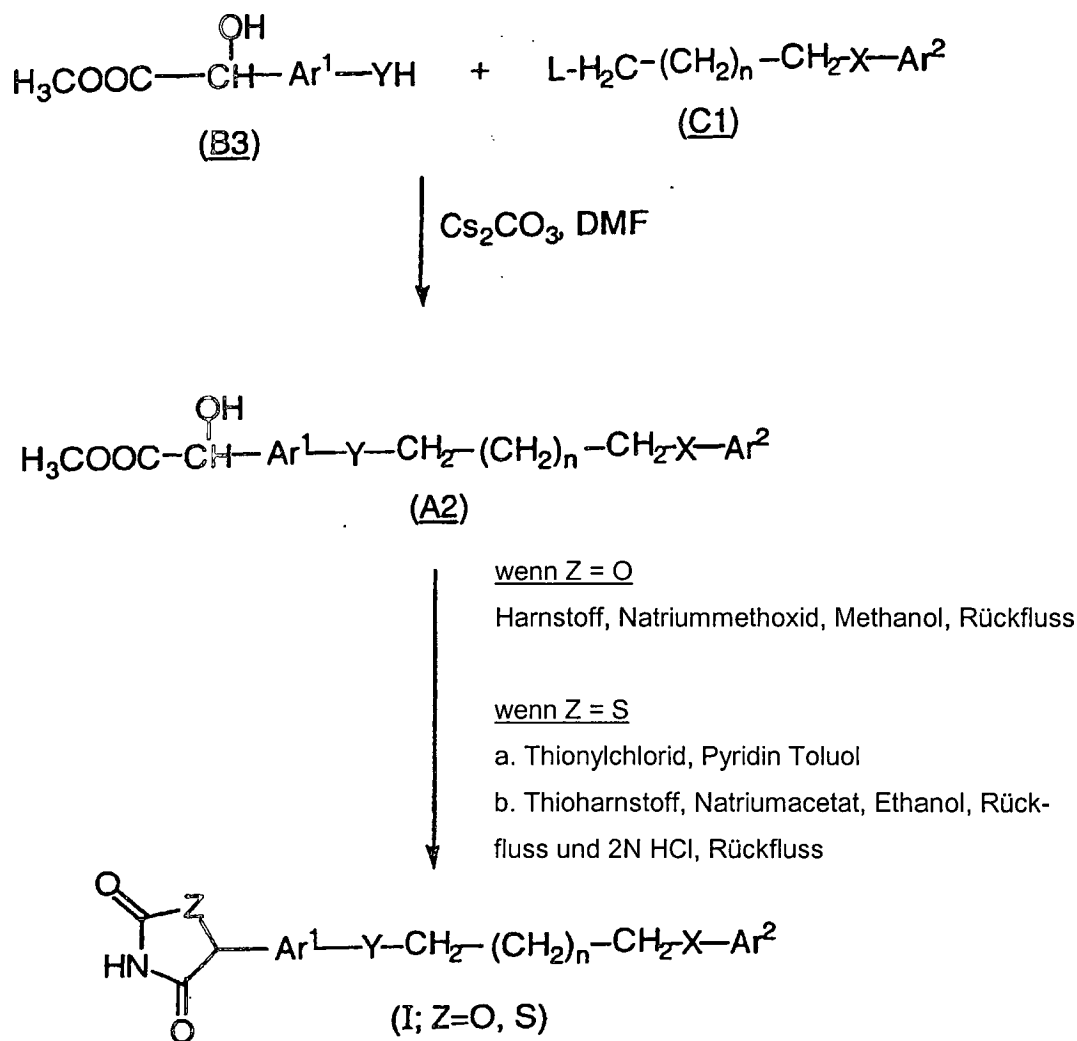
Schema 2



L und L' sind gleiche oder verschiedene Abgangsgruppen

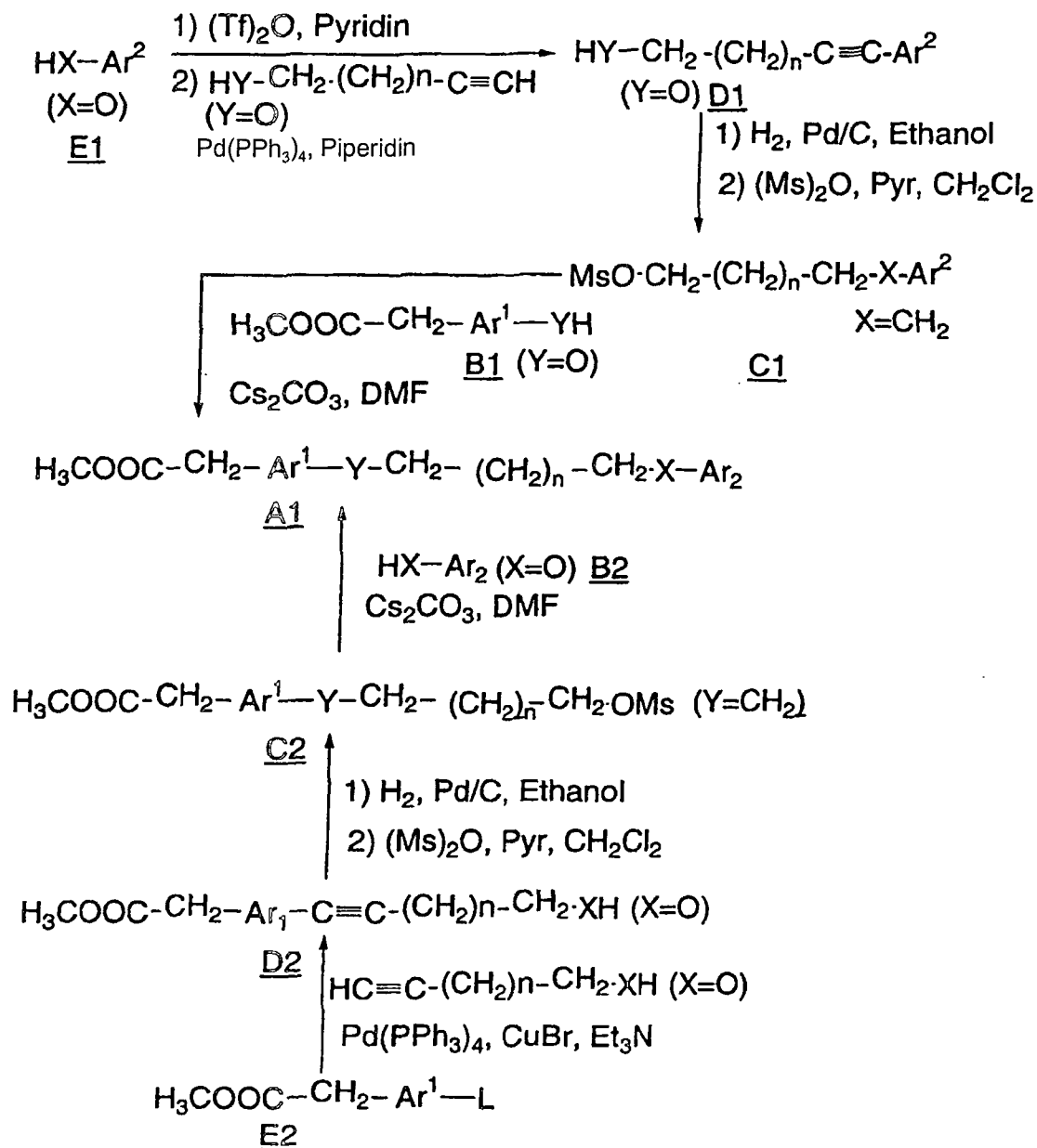
[0079] Schema 2 zeigt die Synthese von Zwischenprodukt A1, das einen Ar¹-Rest und einen Ar²-Rest, verbunden durch eine ≥ 4-Atom-Verbindungskette mit wenigstens zwei Methylengruppen, enthält. Zwischenprodukt A1 kann durch konvergente Synthese hergestellt werden, indem zunächst die Verbindungskette I mit zwei endständigen Abgangsgruppen entweder an Ar¹ oder an Ar² gebunden wird, wobei in I L und L' unabhängig voneinander eine herkömmliche Abgangsgruppe, wie z.B. Halogenid (vorzugsweise Bromid) und Sulfonyloxy (z.B. Mesylat oder Tosylat), bedeuten. Die Behandlung des mit der Verbindungskette versehenen Moleküls C¹ oder C² mit dem anderen Arylrest B² bzw. B¹ in Gegenwart einer anorganischen Base (z.B. Cs₂CO₃) in DMF-Lösung ergibt das mit der Verbindungskette versehene Arylacetatester-Zwischenprodukt A1. Die Ausgangsmaterialien I, B¹ und B² sind entweder im Handel erhältlich oder können durch Verwendung bekannter organischer Syntheseverfahren hergestellt werden. Die Verbindungen der Formel B¹ können gemäß den in den veröffentlichten PCT-Anmeldungen 97/27857, 97/28115 und 97/28137 beschriebenen Verfahren hergestellt werden.

Schema 3



[0080] In Schema 3 wird ein geeignet substituierter Mandelsäureester B3 mit dem Ar²-Derivat, das eine Abgangsgruppe L enthält, C1, in Gegenwart einer anorganischen Base, wie z.B. Cäsiumcarbonat, umgesetzt. Das resultierende Produkt A2 wird mit Harnstoff in Gegenwart einer Base, wie z.B. Natriummethoxid, cyclisiert, um das erwünschte Produkt (I; Z = O) zu bilden. Alternativ kann die Hydroxygruppe von A2 durch Verwendung von Thionylchlorid in das entsprechende Chlorid umgewandelt werden, und die resultierende Verbindung wird wie zuvor in Schema 1 beschrieben einer Ringschlussreaktion unterworfen, um Verbindungen der Formel I zu ergeben, worin Z = S. Die Ausgangsmaterialien für die in Schema 3 gezeigte Synthese sind entweder im Handel erhältlich oder können durch Anwendung bekannter organischer Syntheseverfahren hergestellt werden.

Schema 4



L ist eine Abgangsgruppe

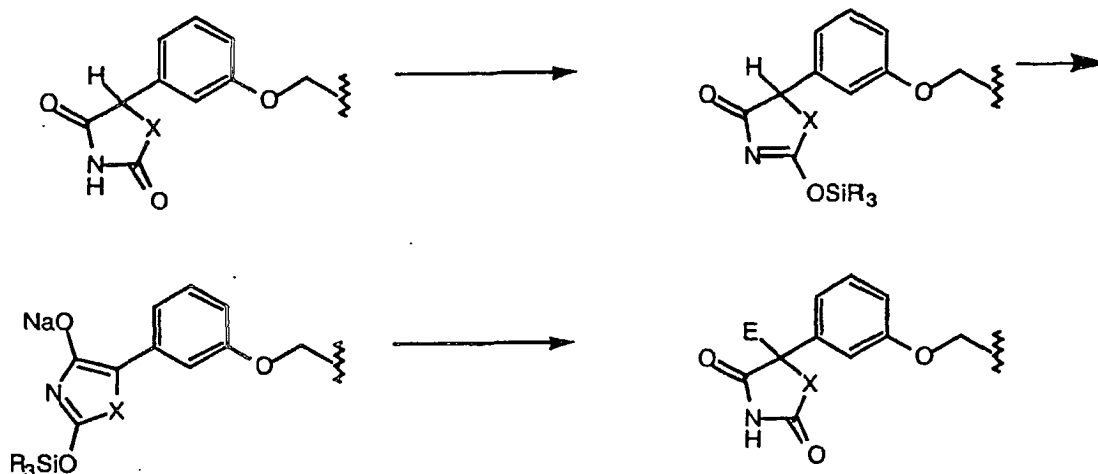
(Tf)₂O = Trifluormethansulfonsäureanhydrid, (Ms)₂O = Methansulfonsäureanhydrid

[0081] Schema 4 zeigt die Synthese von Zwischenprodukt A1, das einen Ar¹-Rest und einen Ar²-Rest, verbunden durch eine ≥ 4-Atom-Verbindungskette, wobei eines von X oder Y Sauerstoff ist, enthält. Die palladiumkatalysierte Addition eines Alkins an entweder ein Arylbromid (E1) oder ein Triflat (E2) ergibt D1 bzw. D2. Die Hydrierung des Alkins (D1 oder D2) bei Atmosphärendruck ergab das vollständig gesättigte Material, C1 oder C2, das entweder an B1 oder an B2 in Gegenwart einer anorganischen Base (z.B. Cs₂CO₃) in Dimethylformamidlösung gekuppelt wurde, um das mit der Verbindungskette versehene Arylacetatester-Zwischenprodukt A1 zu ergeben. Die Ausgangsmaterialien für die in Schema 4 gezeigte Synthese sind entweder im Handel erhältlich oder können durch Anwendung bekannter organischer Syntheseverfahren hergestellt werden.

Substitution in der 5-Stellung des Thiazolidindion- oder Oxazolidindionrings

[0082] Die Monosilylierung des Thiazolidindion- (Z = S) oder Oxazolidindionrings (Z = O), bei der eine starke Base (zum Beispiel ein Alkalimetallalkoxid, ein Alkalimetallamid, eine Alkylolithiumverbindung und dergleichen) verwendet wird, gefolgt von der Behandlung mit einem Trialkylsilyltrifluormethansulfonat, ergibt ein Trialkylsilylan-Zwischenprodukt, von dem angenommen wird, dass es die in der nachfolgenden Gleichung gezeigte Struktur enthält. Andere Arten von Silylierungsreagenzien können ebenfalls verwendet werden, wie z.B. Trial-

kylchlorsilane. Das Trialkylsilan-Zwischenprodukt kann an der 5-Position durch Behandlung mit einer zweiten starken Base in Gegenwart eines Alkylierungsmittels, eines Fluorierungsmittels oder einer Vinylverbindung mit einem elektronenziehenden Substituenten, der sie als einen Michael-Akzeptor bei Michael-Reaktionen reaktiv macht, funktionalisiert werden, um zum Beispiel die Titel-5-Methyl-5-arylthiazolidindione ($Z = S$) oder -oxazolidindione ($Z = O$) zu ergeben, wenn das Alkylierungsmittel Brommethan eingesetzt wird. Man nimmt an, dass die Chemie durch die Zwischenprodukte in den unmittelbar nachstehend gezeigten zwei Gleichungen verläuft. E ist die zugegebene funktionelle Gruppe.

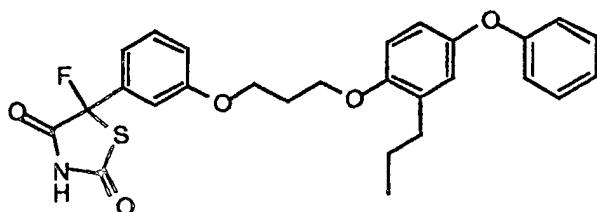


BEISPIELE

[0083] Die folgenden Beispiele sind lediglich zur Veranschaulichung der Erfindung angegeben und sollen nicht als die Erfindung in irgendeiner Weise einschränkend aufgefasst werden.

BEISPIEL 1

5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

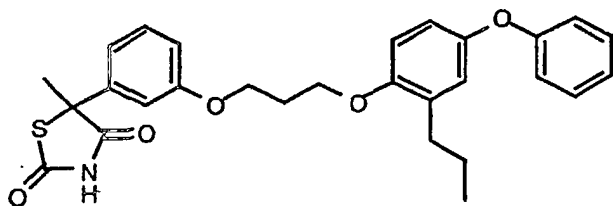


Schritt A: Herstellung von 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0084] Eine Lösung von 5-[3-(3-(2-Propyl-4-phenoxy)phenoxy)propoxyphenyl]-2,4-thiazolidindion (Herstellungsbeispiel 18, Schritt B, 501 mg, 1,049 mmol) in trockenem DMF (5 ml) wurde mit festem Kalium-tert.-butoxid (121 mg, 1,075 mmol) bei 20°C behandelt. Die Reaktion wurde bei Umgebungstemperatur 15 Minuten gerührt, wobei eine homogene Lösung erhalten wurde. Unverdünntes Triisopropylsilyltrifluormethansulfonat (289 µl, 1,075 mmol) wurde tropfenweise bei 20°C zugegeben. Die Lösung wurde 30 Minuten bei 20°C gerührt. Die noch homogene Lösung wurde auf -10°C abgekühlt (Eis/MeOH) und mit festem N-Fluorbenzolsulfonimid (414 mg, 1,311 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde bei -10°C gerührt, bis die Auflösung vollständig war. Die Reaktion wurde auf -78°C abgekühlt und mit einer Lösung von Natriumbis(trimethylsilyl)amid (1,0 M in THF, 2,52 ml, 2,52 mmol) behandelt. Die Reaktion wurde 1 Stunde bei -78°C gerührt, dann auf -10°C erwärmt und eine weitere Stunde gerührt. Eine Lösung von Essigsäure in Methyl-tert.-butylether (3:1 Vol./Vol., 4 ml) wurde zugegeben und die Reaktion aufgetrennt (0,1 N HCl und Isopropylacetat). Die organische Phase wurde zweimal mit 0,1 N HCl gewaschen, über $MgSO_4$ getrocknet und filtriert, um nach dem Eindampfen ein Öl zu ergeben. Das Rohprodukt wurde durch Kieselgelchromatographie gereinigt, wobei die Titelverbindung erhalten wurde. 1H -NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8,22 (s. br. s, 1H), 7,38 (m, 1H), 7,33–7,23 (m, 2H), 7,19 (br. s, 1H), 7,15 (t, 1H, $J = 2,1$ Hz), 7,03 (t, 2H, $J = 8,2$ Hz), 6,94 (dd, 2H, $J = 8,4, 1,9$ Hz), 6,86 (d, 1H, $J = 2,7$ Hz), 6,82 (d, 2H, $J = 2,9$ Hz), 4,22 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,55 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,29 (pent, 2H, $J = 6,3$ Hz), 1,57 (hex, 2H, $J = 7,3$ Hz), 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

BEISPIEL 2

5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

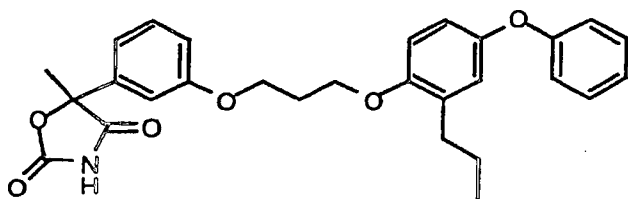
[0085] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei eine Lösung von Brommethan in Methylen-tert.-butylether (2,0 M) als das Elektrophil verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,48 (br. s, 1H), 7,32–7,24 (m, 3H), 7,02–6,79 (m, 9H), 4,16 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,11 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 3,67 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,55 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,27 (quint, 2H, $J = 6,3$ Hz), 2,12 (s, 3H), 1,56 (Hex, 2H, $J = 7,2$ Hz), 0,96 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

CI-MS $m/e = 491,30$ (M^+)

BEISPIEL 3

5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion



Schritt A: Herstellung von 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion

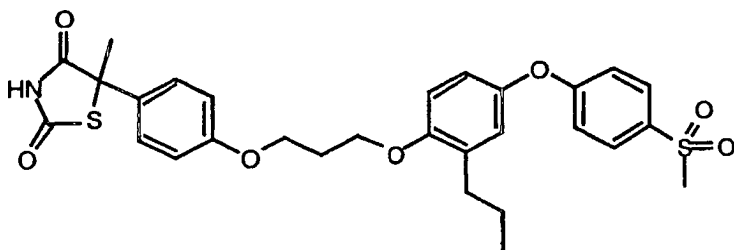
[0086] Die Titelverbindung wurde durch Nacharbeiten des Verfahrens von Beispiel 1 hergestellt, wobei 5-[3-(3-(2-Propyl-4-phenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion (Herstellungsbeispiel 20, Schritt B) als Ausgangsmaterial und eine Lösung von Brommethan (2,0 M, Methylen-tert.-butylether) als das Elektrophil verwendet wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 9,41 (s, br. s, 1H), 7,37–7,29 (m, 3H), 7,18 (br. d, 2H, $J = 7,5$ Hz), 7,06 (br. t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 6,97 (m, 3H), 6,90 (br. s, 1H), 6,86 (d, 2H, $J = 1,5$ Hz), 4,24 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 4,17 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 2,60 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,32 (pent, 2H, $J = 6,0$ Hz), 1,93 (s, 3H), 1,62 (hex, 2H, $J = 7,4$ Hz), 0,94 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

CI-MS m/e : 498,2 ($M + \text{Na}$), 476,2 ($M + \text{H}$).

BEISPIEL 4

5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0087] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt,

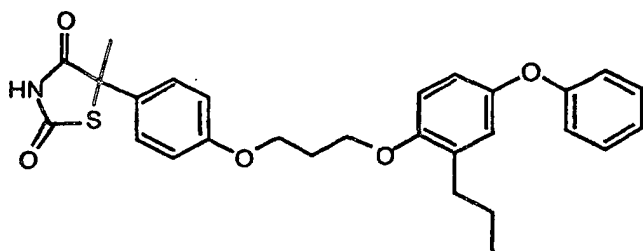
wobei 5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxyphenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion (Herstellungsbeispiel 22) als das Ausgangsmaterial und eine Lösung von Brommethan (2,0 M, Methyl-tert.-butylether) als das Elektrophil verwendet wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,45 (s. br. s, 1H), 7,82 (m, 2H), 7,35–6,89 (m, 9H), 4,15 (t, 2H, $J = 6,8$ Hz), 4,05 (t, 2H, $J = 6,3$ Hz), 3,00 (s, 3H), 2,54 (t, 2H, $J = 7,2$ Hz), 2,30 (quint, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,15 (s, 3H), 1,65 (hex, 2H, $J = 7,2$ Hz), 0,90 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

CI-MS m/e : 592,3 ($M + \text{Na}$).

BEISPIEL 5

5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion

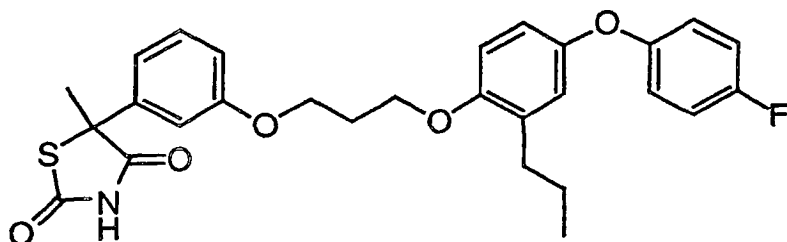
[0088] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxy)phenoxy)propoxyphenyl]-2,4-thiazolidindion (Herstellungsbeispiel 1, Schritt C) als das Ausgangsmaterial und eine Lösung von Brommethan (2,0 M, Methyl-tert.-butylether) als das Elektrophil verwendet wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,99 (s. br. s, 1H), 7,47 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,33–7,28 (m, 2H), 7,05 (tt, 1H, $J = 7,3, 1,0$ Hz), 6,96–6,93 (m, 4H), 6,87 (br. s, 1H), 6,83 (scheinbares br. d, 2H, $J = 2,1$ Hz), 4,21 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 5,9$ Hz), 2,57 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,30 (quint, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,16 (s, 3H), 1,59 (hex, 2H, $J = 6,1$ Hz), 0,92 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).

CI-MS m/e : 491,29 (M^+).

BEISPIEL 6

5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



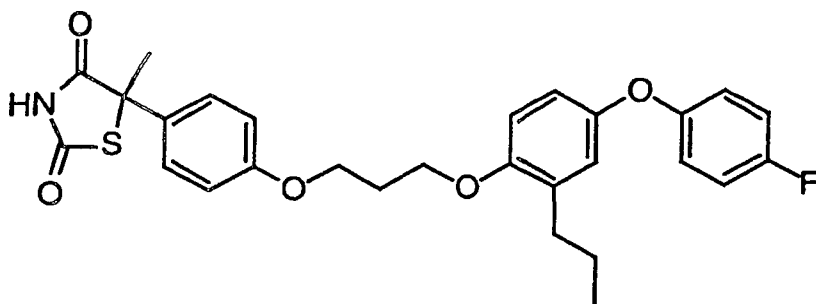
Schritt A: Herstellung von 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0089] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 5-[3-(3-(2-Propyl-4-fluorophenoxy)phenoxy)propoxyphenyl]-2,4-thiazolidindion (Herstellungsbeispiel 27) als das Ausgangsmaterial und eine Lösung von Brommethan (2,0 M, Methyl-tert.-butylether) als das Elektrophil verwendet wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,09 (s. br. s, 1H), 7,33 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,13 (ddd, 1H, $J = 7,8, 1,9, 0,8$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz), 7,02–6,90 (m, 3H), 6,84–6,78 (m, 4H), 4,21 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,15 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,57 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,30 (pent, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,16 (s, 3H), 1,59 (hex, 2H, $J = 7,4$ Hz), 0,92 (s, 3H, $J = 7,4$ Hz).

CI-MS m/e : 590,29 (M^+).

BEISPIEL 7

5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



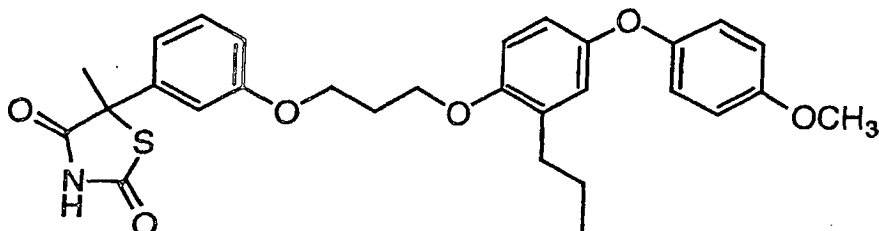
Schritt A: Herstellung von 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0090] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4-fluorophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion (Herstellungsbeispiel 72) als das Ausgangsmaterial und eine Lösung von Brommethan (2,0 M, Methyl-tert.-butylether) als das Elektrophil verwendet wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,86 (s. br. s, 1H), 7,47 (t, 1H, $J = 2,8$ Hz), 7,45 (t, 1H, $J = 2,7$ Hz), 7,01–6,89 (m, 6H), 6,83 (br. d, 1H, $J = 3,0$ Hz), 6,79 (t, 1H, $J = 2,9$ Hz), 4,20 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,56 (t, 2H, $J = 7,6$ Hz), 2,29 (pent, 2H, $J = 6,0$ Hz), 2,15 (s, 3H), 1,58 (hex, 2H, $J = 7,7$ Hz), 0,92 (t, 3H, $J = 7,4$ Hz).
CI-MS m/e : 509,30 (M^+).

BEISPIEL 8

5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion



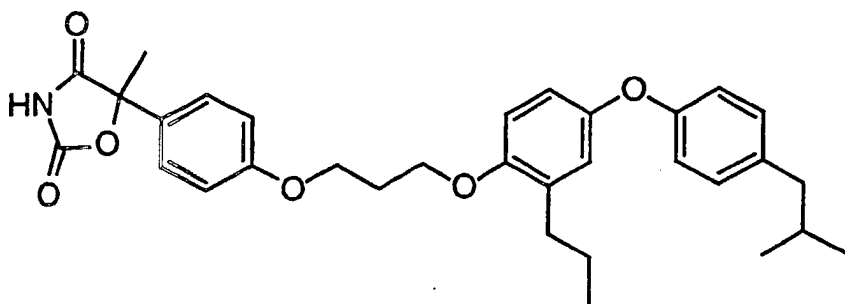
Schritt A: Herstellung von 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion

[0091] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 5-[3-(3-(2-Propyl-4-(methoxyphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion (Herstellungsbeispiel 26) als das Ausgangsmaterial und eine Lösung von Brommethan (2,0 M, Methyl-tert.-butylether) als das Elektrophil verwendet wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,07 (s. br. s, 1H), 7,33 (t, 1H, $J = 8,0$ Hz), 7,13 (ddd, 1H, $J = 7,8, 1,9, 0,8$ Hz), 7,09 (t, 1H, $J = 2,2$ Hz), 6,94–6,84 (m, 5H), 6,82 (br. d, 1H, $J = 2,9$ Hz), 6,79 (br. s, 1H), 6,76 (dd, 1H, $J = 8,6, 2,7$ Hz), 4,21 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,14 (t, 2H, $J = 6,0$ Hz), 3,81 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, $J = 7,5$ Hz), 2,30 (pent, 2H, $J = 6,1$ Hz), 2,16 (s, 3H), 1,58 (hex, 2H, $J = 7,5$ Hz), 0,92 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz).
CI-MS m/e : 521,29 (M^+).

Beispiel 9

5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-isobutylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-isobutylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0092] Die Titelverbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 1 beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4-isobutylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion (Herstellungsbeispiel 40) als das Ausgangsmaterial und eine Lösung von Brommethan (2,0 M, Methyl-tert.-butylether) als das Elektrophil verwendet wurden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,33 (s. br. s, 1H), 7,48 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 7,46 (t, 1H, J = 2,7 Hz), 7,06 (scheinbares dd, 2H, J = 8,6, 6,6 Hz), 6,97 (dd, 2H, J = 6,9, 2,2 Hz), 6,87–6,81 (m, 3H), 6,81 (d, 2H, J = 1,9 Hz), 4,21 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,14 (t, 2H, J = 5,9 Hz), 2,56 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,45 (d, 2H, J = 3,6 Hz), 2,30 (pent, 2H, J = 6,1 Hz), 1,93 (s, 3H), 1,84 (hep, 1H, J = 6,8 Hz), 1,58 (hex, 2H, J = 7,5 Hz), 0,92 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 0,92 (d, 6H, J = 6,7 Hz).

CI-MS m/e: 554,2 (M + Na), 532,3 (M + H).

Beispiel 10

[0093] Tabelle 1 veranschaulicht Verbindungen, die durch Methylierung oder Fluorierung des 5-Arylthiazolidindions und der 5-Aryloxazolidindione in der 5-Position hergestellt werden können oder hergestellt worden sind.

Tabelle 1

5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion (Beispiel 5),
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorbiphenyloxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorbiphenyloxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-fluorphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-fluorphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-propylphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-propylphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propylthio)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propylthio)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion (Beispiel 2),
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion (Beispiel 1),
 5-Methyl-5-[3-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion (Beispiel 3),
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion,

5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxyphenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion (Beispiel 4),
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxyphenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylphenoxy)phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylphenoxy)phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-phenyl)phenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-phenyl)phenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion (Beispiel 8),
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion (Beispiel 6),
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(5-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)pentyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(5-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)pentyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(5-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)pentyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(5-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)pentyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(5-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)pentyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(5-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)pentyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(5-(2-propyl-4-(4'-phenylphenoxy)phenyl)pentoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(5-(2-propyl-4-(4'-phenylphenoxy)phenyl)pentoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenyl)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenyl)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenyl)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenyl)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(5-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenyl)pentoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(5-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenyl)pentoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(3'-methyl-4'-chlorphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(3'-methyl-4'-chlorphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-isobutylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion (Beispiel 9),
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-isobutylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-cyclopentylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-cyclopentylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-isopropylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-isopropylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(naphthylloxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(naphthylloxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(dibenzofuran-2-yloxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(dibenzofuran-2-yloxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2,6-bispropyl-4-phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2,6-bispropyl-4-phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)propoxy)-3-propylphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)propoxy)-3-propylphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,

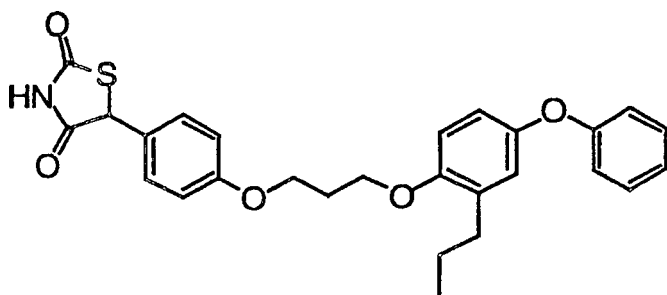
5-Fluor-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-5-phenoxy)phenoxypropoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-5-phenoxy)phenoxypropoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-3-(phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-3-(phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(4-(2-propyl-3-(phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(4-(2-propyl-3-(phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-(3-(3-(2-(2-propenyl)-4-(phenoxyphenoxy)propoxyphenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-(2-propenyl)-4-(phenoxyphenoxy)propoxyphenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(1'-fluorpropyl)-4-phenoxyphenoxy)propoxyphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(1'-fluorpropyl)-4-phenoxyphenoxy)propoxyphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-ethoxycarbonylphenoxy)phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-ethoxycarbonylphenoxy)phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-propylphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-propylphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(4-((1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-propylphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(4-((1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-propylphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion (Beispiel 7),
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-cyclopropylmethyl-4-phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-cyclopropylmethyl-4-phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-cyclohexylphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-cyclohexylphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion.

HERSTELLUNGSBEISPIELE

[0094] Die folgenden Herstellungsbeispiele zeigen Herstellungsverfahren zur Herstellung der Ausgangsmaterialien, die in der 5-Position des Thiazolidindionrings funktionalisiert wurden. Die Verbindungen, die nicht in den obigen Beispielen modifiziert wurden, sind die in Tabelle 1 aufgeführten Beispiele, die leicht durch Verwendung derselben Verfahren zur Substitution von F und Methyl in den Beispielen 1 und 2 funktionalisiert werden.

HERSTELLUNGSBEISPIEL 1

5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-4-(3-brompropoxy)phenylacetat

[0095] Eine Lösung von Methyl-4-hydroxyphenylacetat (20,0 g, 0,12 mol), 1,3-Dibrompropan (97,2 g, 0,48 mol) und Cäsiumcarbonat (43,1 g, 0,13 mol) in trockenem DMF (250 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 0,2 N HCl aufgetrennt. Die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit Methylenchlorid/Hexan (2:1) chroma-

tographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

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

Schritt B: Herstellung von Methyl-4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenylacetat

[0096] Eine Lösung aus dem Produkt von Schritt A (11,0 g, 38,58 mmol), 4-Phenoxy-2-propylphenol (PCT-Anmeldung WO 97/28115, 8,0 g, 35,07 mmol) und Cäsiumcarbonat (12,0 g, 36,82 mmol) in DMF (80 ml) wurde bei 40°C über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 0,2 N HCl aufgetrennt. Die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit 10% Ethylacetat in Hexan chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

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

Schritt C: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

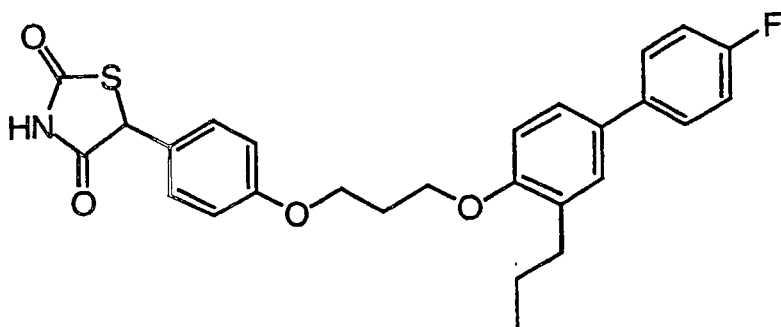
[0097] Eine Lösung von Lithiumbis(trimethylsilyl)amid (27,36 ml, 27,36 mmol) in trockenem THF (80 ml) wurde mit Trimethylsilylchlorid (5,94 ml, 46,76 mmol) bei –78°C behandelt. Zu dieser Mischung wurde tropfenweise eine Lösung des Produkts von Schritt B (10,80 g, 24,87 mmol) in THF (15 ml) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde 2 Stunden bei –78°C gerührt. N-Bromsuccinimid (4,65 g, 26,12 mmol) wurde zugegeben, und man ließ die Mischung über Nacht auf Raumtemperatur erwärmen. Das THF wurde abgedampft und der Rückstand zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde einmal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und eingedampft, um Methyl- α -brom-4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenylacetat als ein Öl zu ergeben.

[0098] Das verbleibende Öl wurde in Methoxyethanol (100 ml) gelöst, mit Thioharnstoff (2,84 g, 37,31 mmol) und Natriumacetat (2,14 g, 26,12 mmol) versetzt. Die Mischung wurde 5 Stunden auf 115°C erhitzt. Salzsäure (19,43 ml, 6 N) wurde zugegeben und die Mischung 5 Stunden auf 115°C erhitzt. Die Mischung wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit 1% Methanol in Methylenchlorid chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (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, 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 10

5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-fluorbiphenyloxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorbiphenyloxy)propoxy)phenylacetat

[0099] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Propyl-4-(4'-fluorphenyl)phenol als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

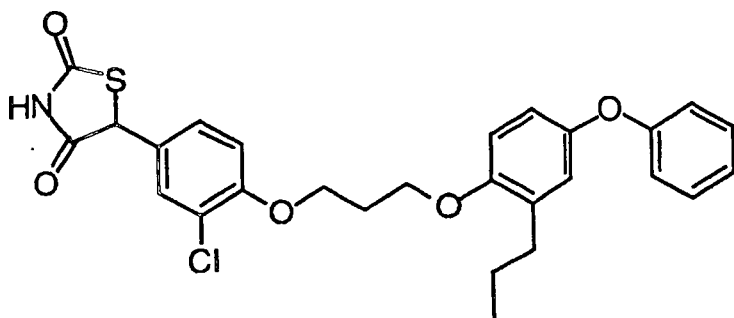
Schritt B: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-(4'-fluorbiphenyloxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion

[0100] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-4-(3-(2-propyl-(4'-fluorbiphenyloxy)propoxy)phenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 11

5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion.



Schritt A: Herstellung von 4-(3-Brompropoxy)-3-propylphenylphenylether

[0101] Eine Lösung von 4-Phenoxy-2-propylphenol (12,0 g, 52,60 mmol), 1,3-Dibrompropan (31,86 g, 157,81 mmol) und Cäsiumcarbonat (18,0 g, 55,23 mmol) in trockenem DMF (110 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 0,2 N HCl aufgetrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit Methylenchlorid/Hexan (1:1) chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

Schritt B: Herstellung von Methyl-4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-chlorphenylacetat

[0102] Eine Lösung aus dem Produkt von Schritt A (2,5 g, 7,18 mmol), Methyl-3-chlor-4-hydroxyphenylacetat (1,42 g, 7,11 mmol) und Cäsiumcarbonat (2,43 g, 7,45 mmol) in DMF (20 ml) wurde über Nacht bei 40°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 0,2 N HCl aufgetrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit 10% Ethylacetat in Hexan chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

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

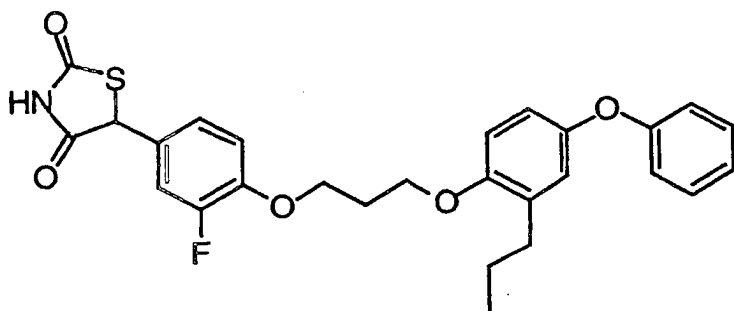
Schritt C: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion

[0103] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-chlorphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 12

5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-fluorphenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-fluorphenylacetat

[0104] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 11, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-fluor-4-hydroxyphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,23–7,28 (m, 3H), 7,11 (dd, 1H, J = 8,4, 2,1 Hz), 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).

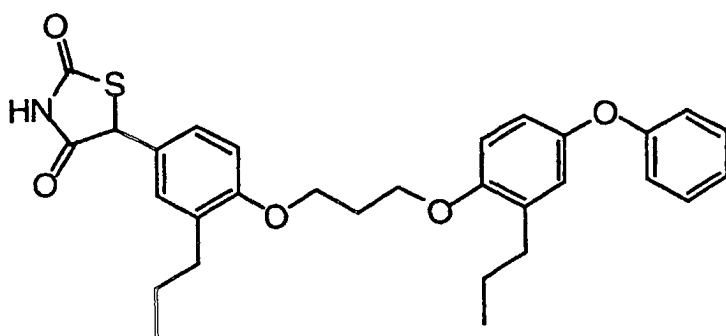
Schritt B: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-fluorphenyl]-2,4-thiazolidindion

[0105] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-fluorphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 13

5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-propylphenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-propylphenylacetat

[0106] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 11, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-Hydroxy-3-propylphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31–7,25 (m, 2H), 7,07–6,80 (m, 9H), 4,18–4,13 (m, 4H), 3,67 (s, 3H), 3,54 (s, 2H), 2,58–2,53 (m, 4H), 2,29 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,61–1,55 (m, 4H), 0,96–0,86 (m, 6H).

Schritt B: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-propylphenyl]-2,4-thiazolidindion

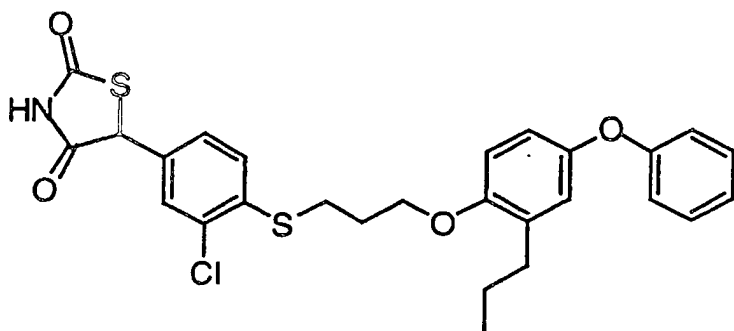
[0107] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-propylphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 14

5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propylthio)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-3-chlor-4-(3-brompropylthio)phenylacetat

[0108] Zu einer Lösung von Methyl-3-Chlor-4-dimethylcarbamoylthiophenylacetat (8,5 g, 0,0295 mol) in Methanol (30 ml) wurde 25%iges NaOMe in Methanol (7,0 ml, 0,034 mol) zugegeben. Die Reaktion wurde 2 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Die DC-Analyse zeigt verbliebenes Ausgangs-Carbat. Zusätzliches NaOMe/MeOH (1,0 ml) wurde zugegeben und die Mischung weitere 30 Minuten bei Rückfluss gerührt. Nach dem Abkühlen auf Umgebungstemperatur wurde die Thiolatlösung tropfenweise zu einer Lösung von 1,3-Dibrompropan (12 ml, 0,12 mol) in Methanol (30 ml) zugegeben. Die resultierende Lösung wurde 3 Stunden refluxiert, dann auf Umgebungstemperatur abgekühlt. Nach dem Stehen über Nacht wurde die Reaktion durch Gießen in Eiswasser gequencht. Nach dem Einstellen des pH-Werts auf 1 mit konz. HCl wurde die wässrige Lösung mit EtOAc (0,2 l, dann 2 × 0,1 l) extrahiert. Die vereinten organischen Teile wurden mit Wasser, Salzlösung gewaschen, über wasserfreiem MgSO₄ getrocknet, filtriert und eingengt. Der Rückstand wurde über Kieselgel mit 10% Ethylacetat in Hexan chromatographiert, um die Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (CDCl₃): 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).

Schritt B: Herstellung von Methyl-4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propylthio)-3-chlorphenylacetat

[0109] Eine Lösung von 4-(3-Brompropoxy)-3-propylphenylphenylether (2,5 g, 7,18 mmol), Methyl-3-chlor-4-hydroxyphenylacetat (1,42 g, 7,11 mmol) und Cäsiumcarbonat (2,43 g, 7,45 mmol) in DMF (20 ml) wurde über Nacht bei 40°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 0,2 N HCl aufgetrennt. Die organische Phase wurde zweimal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Phase wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit 10% Ethylacetat in Hexan chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

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

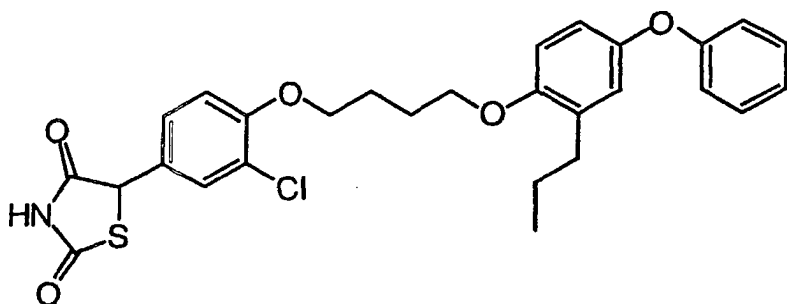
Schritt C: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propylthio)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion

[0110] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propylthio)-3-chlorphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 15

5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 4-(4-Brombutoxy)-3-propylphenylphenylether

[0111] Eine Lösung von 4-Phenoxy-2-propylphenol (25,0 g, 0,11 mol) in 1,4-Dibrombutan (70,99 g, 0,33 mol) und Cäsiumcarbonat (39,28 g, 0,12 mol) in trockenem DMF (250 ml) wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 0,2 N HCl aufgetrennt. Die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit Methylenchlorid/Hexan (1:1) chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

Schritt B: Herstellung von Methyl-4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)-3-chlorphenylacetat

[0112] Eine Lösung von 4-(4-Brombutoxy)-3-propylphenylphenylether (5,7 g, 15,75 mmol), Methyl-3-chlor-4-hydroxyphenylacetat (3,0 g, 15,00 mmol) und Cäsiumcarbonat (5,38 g, 16,50 mmol) in DMF (50 ml) wurde über Nacht bei 40°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 0,2 N HCl aufgetrennt. Die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, das über Kieselgel mit 10% Ethylacetat in Hexan chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

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

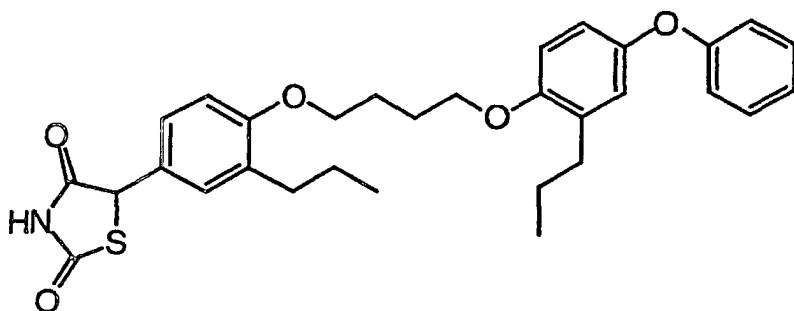
Schritt C: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion

[0113] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)-3-chlorphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 16

5-[4-(4-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)-3-chlorphenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)-3-propylphenylacetat

[0114] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 15, Schritt A, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-propyl-4-hydroxyphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

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

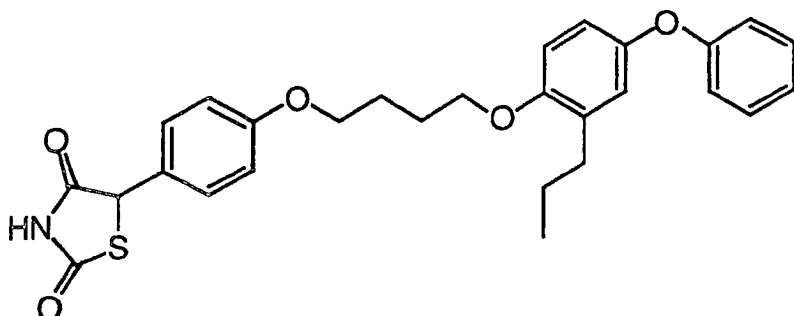
Schritt B: Herstellung von 5-[4-(4-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)-3-propylphenyl]-2,4-thiazolidindion

[0115] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)-3-propylphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 17

5-[4-(4-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)phenylacetat

[0116] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 15, Schritt A, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-4-hydroxyphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

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

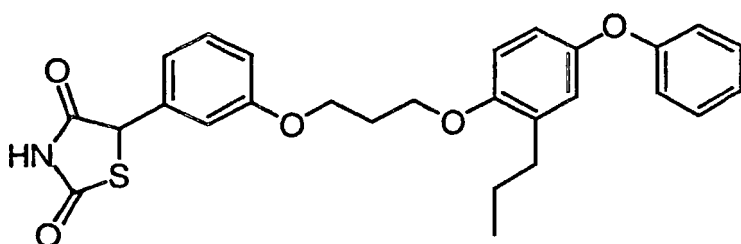
Schritt B: Herstellung von 5-[4-(4-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0117] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)phenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 18

5-[3-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenylacetat

[0118] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 11, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-hydroxyphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

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

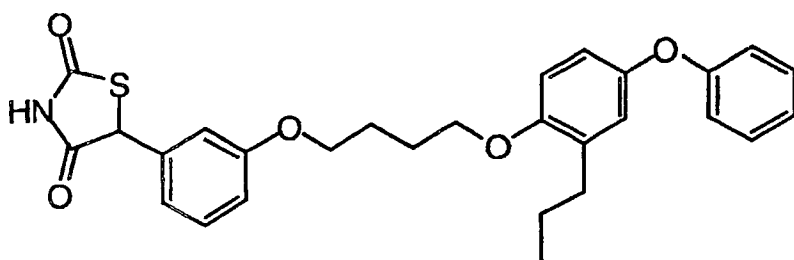
Schritt B: Herstellung von 5-[3-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0119] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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, J = 6,2 Hz), 4,11 (t, 2H, J = 6,1 Hz), 3,67 (s, 3H), 3,57 (s, 2H), 2,55 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 2,27 (quint, 2H, J = 6,3 Hz), 1,56 (hex, 2H, J = 7,2 Hz), 0,96 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 19

5-[3-(4-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-3-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)phenylacetat

[0120] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 15, Schritt A, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-hydroxyphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

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

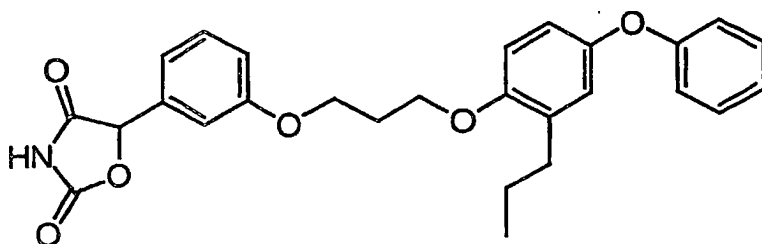
Schritt B: Herstellung von 5-[3-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0121] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butoxy)phenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 20

5-[3-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)mandelat

[0122] Eine Lösung von Methyl-3-hydroxymandelat (253 mg, 1,39 mmol), 4-(3-Brompropoxy)-3-propylphe-

nylphenylether (500 mg, 1,44 mmol) und Cäsiumcarbonat (475 mg, 1,46 mmol) in trockenem DMF (5 ml) wurde bei Raumtemperatur über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 0,2 N HCl aufgetrennt. Die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit Methylenchlorid/Hexan (1:1) chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

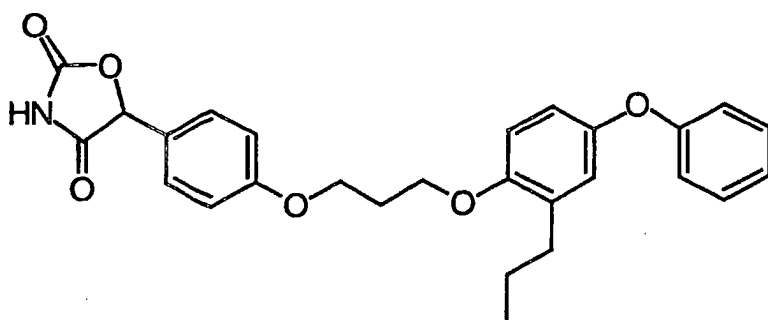
Schritt B: Herstellung von 5-[3-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion

[0123] Eine Lösung aus Methyl-3-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)mandelat (194 mg), Harnstoff (39 mg) und Natriummethoxid (0,90 ml, 0,5 M) wurde über Nacht refluxiert. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit 3% Methanol in Methylenchlorid chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 21

5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion



Schritt A: Herstellung von Ethyl-4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)mandelat

[0124] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 20, Schritt A, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-4-hydroxymandelat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

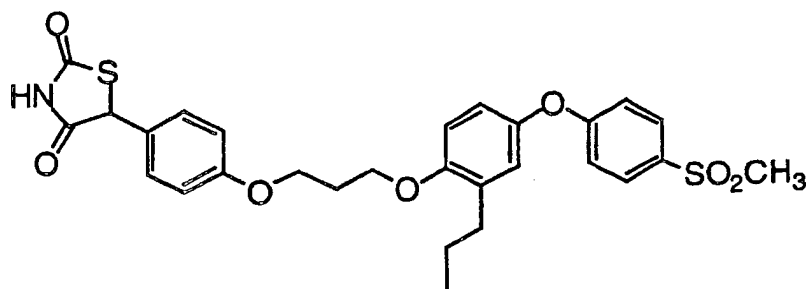
$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,32–7,24 (m, 5H), 7,01 (t, 1H, $J = 7,4$ Hz), 6,92–6,79 (m, 6H), 5,03 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 4,26 (quart, 2H, $J = 7,4$ Hz), 4,18 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 4,13 (t, 2H, $J = 6,1$ Hz), 3,36 (d, 1H, $J = 5,7$ Hz), 2,55 (t, 2H, $J = 6,2$ Hz), 2,27 (quint, 2H, $J = 6,3$ 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).

Schritt B: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion

[0125] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 20, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)propoxy)mandelat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxyphenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 2-Propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxyphenol

[0126] Eine Lösung von Hydrochinon (33,00 g, 0,30 mol) und Kaliumcarbonat (45,6 g, 0,33 mol) in trockenem DMF (250 ml) wurde 30 Minuten bei 40°C gerührt. Allylbromid (5,20 ml, 0,06 mol) wurde zugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 0,2 N HCl aufgetrennt. Die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (4:1) chromatographiert wurde, um 4-Allyloxyphenol zu ergeben.

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

[0127] Eine Lösung von 4-Allyloxyphenol (4,3 g, 28,70 mmol), 4-Fluorphenylmethylsulfon (5,00 g, 28,70 mmol) und Kaliumcarbonat (4,8 g, 34,45 mmol) in trockenem N,N-Dimethylacetamid (50 ml) wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 0,2 N HCl aufgetrennt. Die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (5:1) chromatographiert wurde, um 4-(4'-Methylsulfonyl)phenoxyphenylallylether zu ergeben.

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

[0128] Eine Lösung von 4-((4'-Methylsulfonyl)phenoxy)phenylallylether (5,20 g, 0,12 mol) in trockenem 1,2-Dichlorbenzol wurde über Nacht auf 180°C erhitzt. Nach der Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Rückstand über Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat (4:1) chromatographiert, um 2-Allyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxyphenol zu ergeben.

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

[0129] Eine Lösung von 2-Allyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxyphenol (3,8 g, 12,40 mmol) und 5% Palladium auf Kohle (1,2 g) in Ethylacetat (50 ml) wurde bei Raumtemperatur unter einer Wasserstoffatmosphäre 3 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde durch Celite filtriert, durch ein kurzes Kieselgelkissen geleitet und im Vakuum zu einem Öl eingeeengt, um 2-Propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxyphenol zu ergeben, das ohne weitere Reinigung verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,86 (d, 2H, J = 8,9 Hz), 7,02 (d, 2H, J = 9,9 Hz), 6,84 (s, 1H), 6,78 (d, 2H, J = 1,0 Hz), 4,73 (s, 1H), 3,02 (s, 3H), 2,56 (t, 2H, J = 7,5 Hz), 1,62 (quint, 2H, J = 7,5 Hz), 0,95 (t, 3H, J = 7,5 Hz).

Schritt B: Herstellung von Ethyl-4-(3-brompropoxy)mandelat

[0130] Eine Lösung von Ethyl-4-hydroxymandelat (19,6 g, 0,1 mol), 1,3-Dibrompropan (60,75 g, 0,3 mol) und Cäsiumcarbonat (35,75 g, 0,11 mol) in trockenem DMF (200 ml) wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 1,0 N HCl aufgetrennt. Die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser, einmal mit Salzlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde anschließend filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende Öl wurde auf Kieselgel mit einem Gradienten von 100% Hexan bis Methylenchlorid/Hexan (2:1) chromatographiert, um die Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

Schritt C: Herstellung von Ethyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxy)phenoxy)propoxy)mandelat

[0131] Eine Lösung von 2-Propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxyphenol (19,0 g, 62,0 mmol) (hergestellt wie in Schritt A), Kaliumcarbonat (9,4 g, 68,2 mmol) und DMF (100 ml) wurde 0,5 Stunden bei 40°C gerührt. Anschließend wurde Ethyl-4-(3-bromopropoxy)mandelat (19,5 g, 58,9 mmol) zugegeben und die Reaktionsmischung über Nacht gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 1,0 N HCl aufgetrennt. Die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser, einmal mit Salzlösung gewaschen und dann über Natriumsulfat getrocknet. Anschließend wurde die organische Schicht filtriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Das resultierende Öl wurde auf Kieselgel mit Ethylacetat/Hexan/Methylenchlorid (1:4:5) chromatographiert, um die Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

Schritt D: Herstellung von Ethyl-α-chlor-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxy)phenoxy)propoxy)phenylacetat

[0132] Zu einer Lösung von Ethyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxy)phenoxy)propoxy)mandelat von Schritt C (16,8 g, 30,18 mmol), Pyridin (2,95 ml, 36,51 mmol) und Toluol (160 ml) wurde Thionylchlorid (2,88 ml, 39,54 mmol) zugegeben. Die Reaktionsmischung wurde über Nacht gerührt und dann zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde zweimal mit Wasser, einmal mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und filtriert. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das resultierende Öl durch ein Kieselgelkissen filtriert, wobei Aceton/Hexan (1:4) verwendet wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

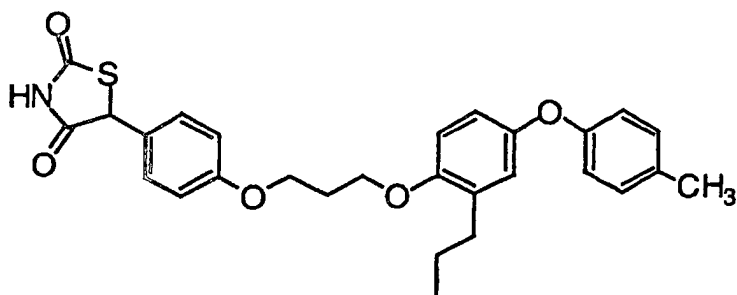
Schritt E: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0133] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C (zweiter Absatz), beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-α-chlor-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonyl)phenoxy)phenoxy)propoxy)phenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (breites 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 23

5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-methylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 2-Propyl-4-(4'-methylphenoxy)phenol

[0134] Eine Lösung von 4-Methylphenol (4,52 g, 40,29 mmol), 4-Fluorbenzaldehyd (5,00 g, 40,29 mmol) und Kaliumcarbonat (6,70 g, 48,35 mmol) in Dimethylacetamid (40 ml) wurde 12 Stunden refluxiert und auf Raumtemperatur abgekühlt. Wasser wurde zugegeben und die Reaktionsmischung mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, um ein Öl zu ergeben, das auf Kieselgel chromatographiert wurde (15% Ethylacetat/Hexan), um 4-(4'-Methylphen-

oxy)benzaldehyd zu ergeben.

[0135] Eine Lösung von 4-(4'-Methylphenoxy)benzaldehyd (9,00 g, 41,63 mmol) in CHCl_3 (75 ml) wurde mit m-Chlorperbenzoesäure (46–85%, 15,80 g, 52,00 mmol) behandelt und 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde mit gesätt. wässr. NaHSO_3 , gesätt. wässr. NaHCO_3 und Wasser gewaschen. Die organische Schicht wurde eingeeengt und das zurückbleibende Öl in MeOH (10 ml), das einige Tropfen konz. HCl enthält, aufgenommen und 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wird im Vakuum entfernt, und das verbleibende Öl wurde auf Kieselgel chromatographiert (20% Ethylacetat/Hexan), um 4-(4'-Methylphenoxy)phenol zu ergeben.

[0136] Eine Lösung von 4-(4'-Methylphenoxy)phenol (4,75 g, 23,30 mmol), Kaliumcarbonat (4,17 g, 30,30 mmol) und Allylbromid (2,22 ml, 25,60 mmol) in DMF (50 ml) wurde 5 Stunden bei 60°C gerührt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit 1 N HCl neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeeengt, um ein Öl zu ergeben, das auf Kieselgel chromatographiert wurde (15% Ethylacetat/Hexan), um 4-(4'-Methylphenoxy)phenylallylether zu ergeben.

[0137] 4-(4'-Methylphenoxy)phenylallylether (4,00 g, 16,37 mmol) wurde in 1,2-Dichlorbenzol (50 ml) aufgenommen und 20 Stunden refluxiert. Nach dem Abkühlen wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und das resultierende rohe Öl auf Kieselgel (15% Ethylacetat/Hexan) chromatographiert, um 4-(4'-Methylphenoxy)-2-allylphenol zu ergeben.

[0138] Eine Lösung von 4-(4'-Methylphenoxy)-2-allylphenol (2,30 g, 9,42 mmol) und 5% Pd/C (0,90 g) in Ethylacetat (30 ml) wurde unter einer H_2 -Atmosphäre 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein kurzes Kieselgelkissen filtriert und im Vakuum eingeeengt, um die Titelverbindung zu ergeben, die ohne weitere Behandlung verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

Schritt B: Herstellung von Methyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenylacetat

[0139] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Propyl-4-(4'-methylphenoxy)phenol (19,0 g, 62,0 mmol) und Methyl-4-(3-brompropoxy)phenylacetat (19,5 g, 58,9 mmol) (Beispiel 1, Schritt A) als die Ausgangsmaterialien verwendet wurden. $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,18 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,85 (m, 5H), 6,76 (d, 1H), 6,70 (d, 1H), 5,33 (s, 1H), 4,15 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,67 (s, 3H), 3,55 (s, 2H), 2,53 (t, 2H), 2,28 (s, 3H), 2,25 (quint, 2H), 1,59 (hex, 2H), 0,89 (t, 3H).

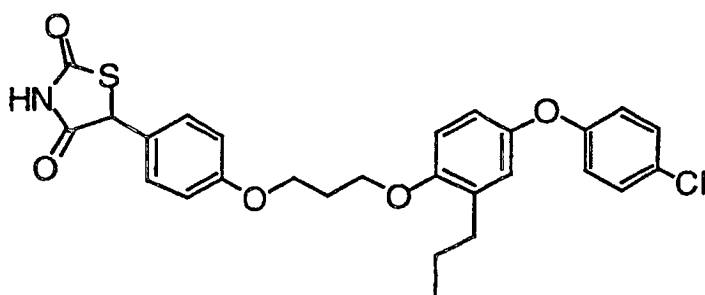
Schritt C: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-methylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0140] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenylacetat (19,5 g, 58,9 mmol) als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,32 (breites 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 24

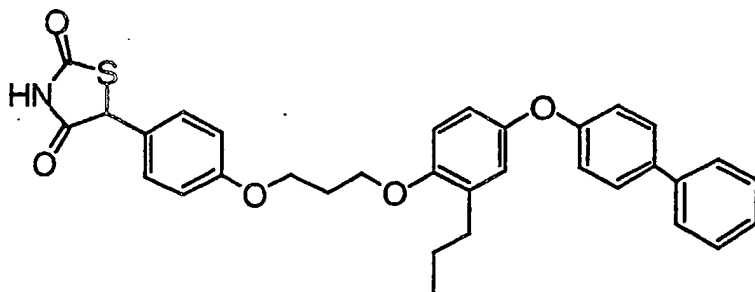
5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



[0141] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 23 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-Chlorphenol anstelle von 4-Methylphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt A verwendet wurde. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,19 (breites 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 25

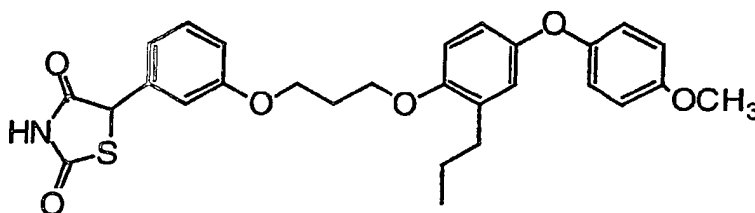
5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-phenyl)phenoxy)propoxy)phenoxy]phenyl]-2,4-thiazolidindion



[0142] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 23 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-Phenylphenol anstelle von 4-Methylphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt A verwendet wurde. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (breites 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 26

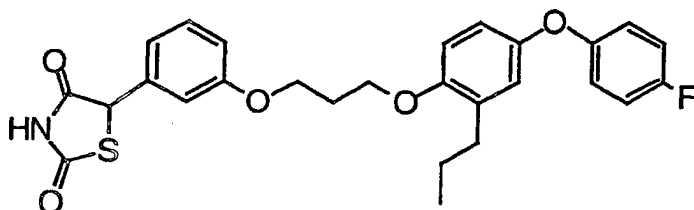
5-[3-(3-(2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion



[0143] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 23 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-Methoxyphenol anstelle von 4-Methylphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt A und Methyl-3-(3-brompropoxy)phenylacetat anstelle von Methyl-4-(3-brompropoxy)phenylacetat in Schritt B verwendet wurden. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,09 (breites s, 1H), 7,31 (t, 1H), 7,23 (m, 1H), 7,25 (dd, 1H), 6,95 (d, 1H), 6,89 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 6,78 (d, 1H), 6,75 (d, 1H), 6,72 (dd, 1H), 5,31 (s, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,10 (t, 2H), 3,77 (s, 3H), 2,52 (t, 2H), 2,26 (quint, 2H), 1,54 (hex, 2H), 0,88 (t, 3H).

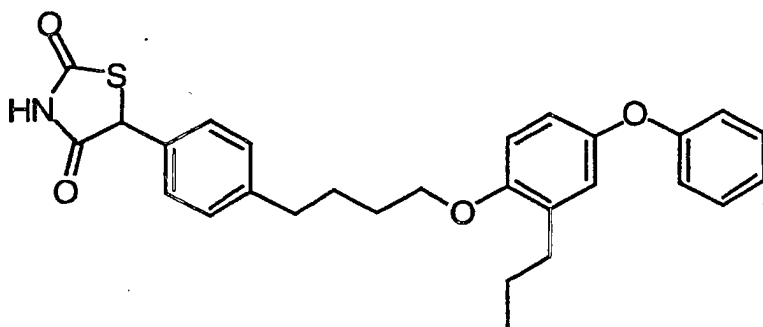
HERSTELLUNGSBEISPIEL 27

5-[3-(3-(2-Propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



[0144] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 26 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-Fluorphenol anstelle von 4-Methoxyphenol als das Ausgangsmaterial verwendet wurde. ¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,01 (breites s, 1H), 7,54 (d, 2H), 7,49 (d, 2H), 7,40 (t, 1H), 7,31 (d, 1H), 7,29 (d, 1H), 6,95 (überlappende d, 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).

5-[4-(4-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-4-bromphenylacetat

[0145] Eine Lösung von 4-Bromphenylelessigsäure (10,0 g, 46,5 mmol) in Methanol (125 ml) und Schwefelsäure (5 ml) wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und zwischen Ethylacetat und gesättigtem wässrigem Natriumhydrogencarbonat aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, um die Titelverbindung zu ergeben.

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

Schritt B: Herstellung von Methyl-4-(4-hydroxyl-1-butinyl)phenylacetat

[0146] Eine Lösung aus dem Produkt von Schritt A (1,45 g, 6,35 mmol), 1-Hydroxy-3-butin (0,89 g, 12,7 mmol), Tetrakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,293 g, 4 Mol-%), Kupfer(I)bromid (0,109 g, 12 Mol-%) in Triethylamin (12,5 ml) wurde mit Stickstoff gespült und 1 Stunde zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde eingengt und zwischen Ethylether und gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, dann über Magnesiumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit Chloroform/Ethylacetat (10:1) chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

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

Schritt C: Herstellung von Methyl-(4-(4-hydroxybutyl)phenyl)acetat

[0147] Eine Lösung des Produkts von Schritt B (1,38 g, 6,35 mmol) in Ethanol (25 ml) wurde entgast und mit Stickstoff gespült, Palladium auf Kohle (10%) wurde zugegeben, die Reaktionsmischung wurde entgast und mit Wasserstoff gespült. Die Mischung wurde 2 Stunden unter Wasserstoff bei Raumtemperatur gerührt und durch Celite filtriert. Das Filtrat wurde eingedampft, um die Titelverbindung zu ergeben.

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

Schritt D: Herstellung von Methyl-(4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butyl)phenyl)acetat

[0148] Eine Lösung des Produkts von Schritt C (0,395 g, 1,80 mmol), Methansulfonsäureanhydrid (0,470 g, 2,70 mmol), 4-(Dimethylamino)pyridin (0,001 g, katalytische Menge) und Pyridin (0,267 ml, 2,70 mmol) in Methylchlorid (2 ml) wurde 1 Stunde bei Raumtemperatur gerührt. Die Reaktion wurde eingengt, mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit Wasser und Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft.

[0149] Das verbliebene Öl wurde zu einer Reaktionsmischung hinzugegeben, die 4-Phenoxy-2-propylphenol (0,483 g, 2,12 mmol) und Cäsiumcarbonat (0,749 g, 2,30 mmol) in DMF (2 ml) enthielt. Die resultierende Mischung wurde über Nacht bei 60°C gerührt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und 0,45 M Citronensäure aufgetrennt. Die organische Schicht wurde einmal mit Wasser, Salzlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit Toluol/Hexan (1:1) chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

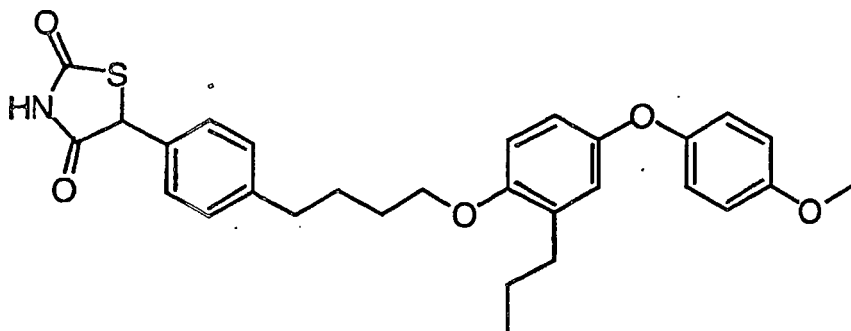
Schritt E: Herstellung von 5-[4-(4-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0150] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-(4-(4-(2-propyl-4-phenoxyphenoxy)butyl)phenyl)acetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 29

5-[4-(4-(2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion



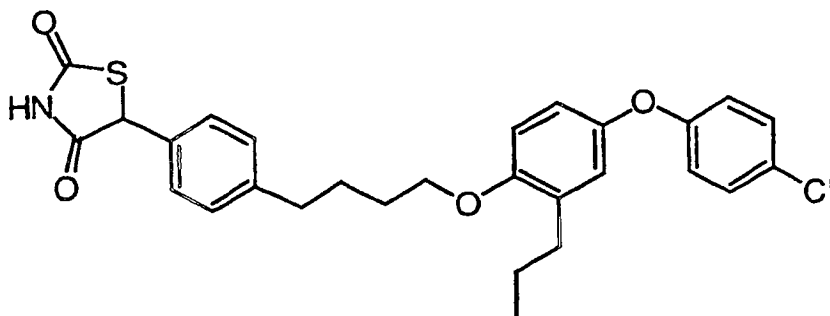
[0151] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 28 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenol anstelle von 2-Propyl-4-phenoxyphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt D verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

CI-MS m/e = 528,3 (M + Na)

HERSTELLUNGSVERFAHREN 30

5-[4-(4-(2-Propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion



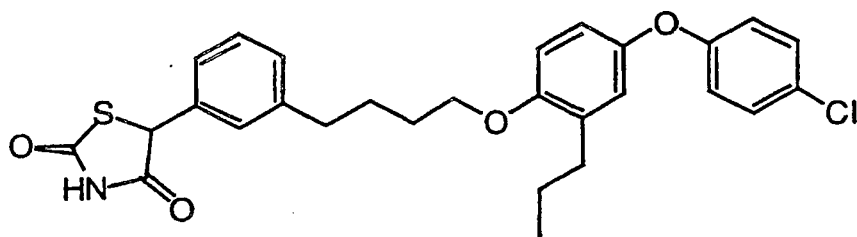
[0152] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 28 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenol anstelle von 2-Propyl-4-phenoxyphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt D verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

CI-MS m/e = 532,2 (M + Na).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 31

5-[3-(4-(2-Propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion



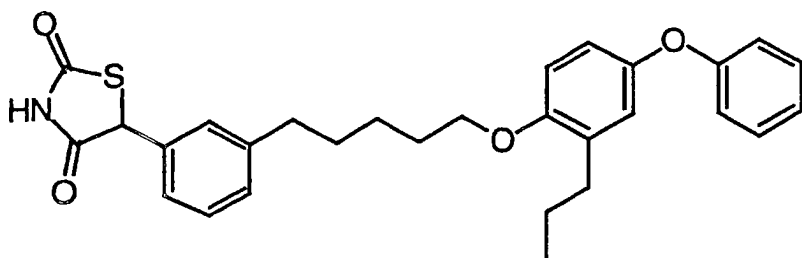
[0153] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 28 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-(3-brom)phenylacetat anstelle von Methyl-(4-bromphenyl)acetat als das Ausgangsmaterial in Schritt B und 2-Propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenol anstelle von 2-Propyl-4-phenoxyphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt D verwendet wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

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

HERSTELLUNGSBEISPIEL 32

5-[3-(5-(2-Propyl-4-phenoxyphenoxy)pentyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion



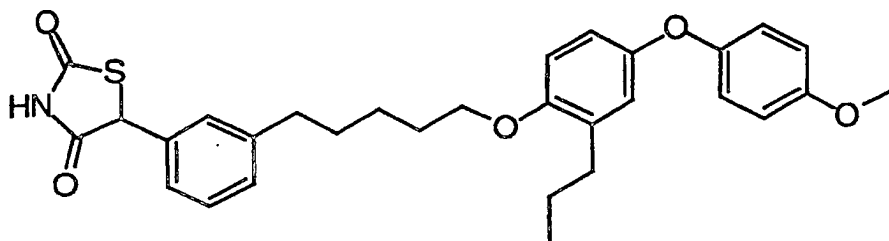
[0154] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 28 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-bromphenylacetat anstelle von Methyl-4-bromphenylacetat und 4-Pentin-1-ol anstelle von 3-Butin-1-ol als die Ausgangsmaterialien in Schritt B verwendet wurden.

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

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

HERSTELLUNGSBEISPIEL 33

5-[3-(5-(2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)pentyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion



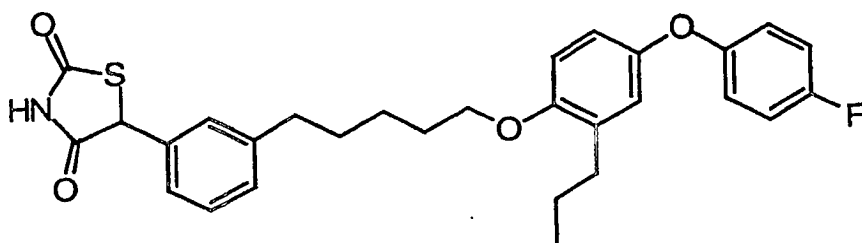
[0155] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 28 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-bromphenylacetat anstelle von Methyl-4-bromphenylacetat und 4-Pentin-1-ol anstelle von 3-Butin-1-ol als die Ausgangsmaterialien in Schritt B und 2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenol anstelle von 2-Propyl-4-phenoxyphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt D verwendet wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

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

HERSTELLUNGSBEISPIEL 34

5-[3-(5-(2-Propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)pentyl)phenyl]-2,4-thiazolidindion



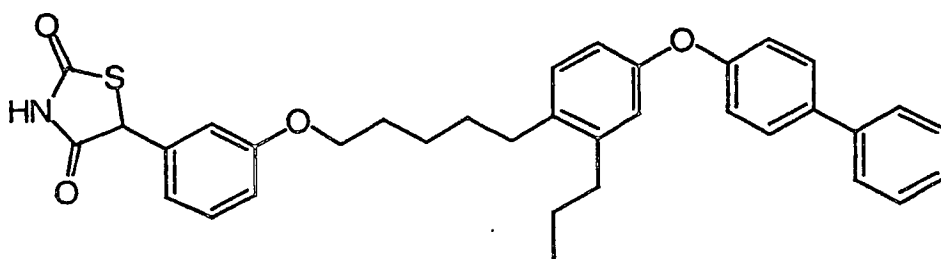
[0156] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 28 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-bromphenylacetat anstelle von Methyl-4-bromphenylacetat und 4-Pentin-1-ol anstelle von 3-Butin-1-ol als die Ausgangsmaterialien in Schritt B und 2-Propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenol anstelle von 2-Propyl-4-phenoxyphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt D verwendet wurden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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, 6,3 Hz), 2,64 (t, 2H, 7,6 Hz), 2,51 (t, 2H, 7,6 Hz), 1,82–1,59 (m, 8H), 0,89 (t, 3H, 7,3 Hz).

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

HERSTELLUNGSBEISPIEL 35

5-[3-(5-(2-Propyl-4-(4'-phenylphenoxy)phenyl)pentoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 5-(2-Propyl-4-(4'-phenylphenoxy)phenyl)pentin-1-ol

[0157] Eine Lösung von 4-(4'-phenylphenoxy)-2-propylphenol (1,0 g, 3,30 mmol), Trifluormethansulfonsäureanhydrid (0,832 ml, 4,95 mmol) und Pyridin (0,400 ml, 4,95 mmol) in Methylenchlorid (3 ml) wurde über Nacht (0°C-RT) gerührt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt, mit Ethylacetat verdünnt und zweimal mit Wasser und einmal mit Salzlösung gewaschen. Die organische Schicht wurde über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und zu einem Öl eingedampft.

[0158] Eine Lösung aus dem verbliebenen Öl (1,30 g, 3,03 mmol), 4-Pentin-1-ol (0,567 ml, 6,1 mmol), Tetraakis(triphenylphosphin)palladium(0) (0,175 g, 0,151 mmol) in Pyridin (3,0 ml) wurde mit Stickstoff gespült und über Nacht auf 80°C erwärmt. Die Reaktionsmischung wurde eingeeengt und zwischen Ethylacetat und gesättigtem wässrigem Ammoniumchlorid aufgetrennt. Die organische Schicht wurde mit Wasser und Salzlösung gewaschen, dann über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel mit Toluol/Ethylacetat (10:1) chromatographiert wurde, um die Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

Schritt B: Herstellung von 5-(2-Propyl-4-(4'-phenylphenoxy)phenyl)pentanol

[0159] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 28, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 5-(2-Propyl-4-(4'-phenylphenoxy)phenyl)pentin-1-ol als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,55 (m, 5H), 7,41 (t, 2H, J = 7,3 Hz), 7,32 (m, 2H), 7,05 (m, 2H), 6,78 (m, 1H), 3,65 (t, 2H, J = 6,5 Hz), 2,61–2,52 (m, 4H), 1,63–1,44 (m, 8H), 0,95 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Schritt C: Herstellung von Methyl-(3-(5-(2-propyl-4-(4'-phenylphenoxy)phenyl)pentoxy)phenyl)acetat

[0160] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 28, Schritt D, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 5-(4-(4'-Phenylphenoxy)-2-propylphenyl)-1-pentanol und Methyl-3-hydroxyphenylacetat als die Ausgangsmaterialien verwendet wurden.

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

Schritt C: Herstellung von 5-[3-(5-(2-Propyl-4-(4'-phenylphenoxy)phenyl)pentoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

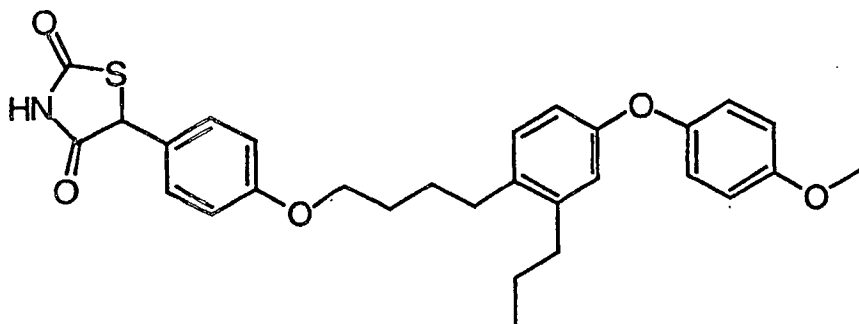
[0161] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-(3-(5-(2-propyl-4-(4'-phenylphenoxy)phenyl)pentoxy)phenyl)acetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

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

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

HERSTELLUNGSBEISPIEL 36

5-[4-(4-(2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenyl)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



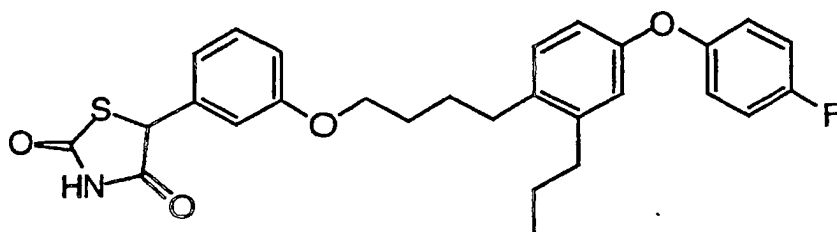
[0162] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 35 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-(4'-Methoxyphenoxy)-2-propylphenol anstelle von 4-(4'-Phenylphenoxy)-2-propylphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt A und 3-Butin-1-ol anstelle von 4-Pentin-1-ol als das Ausgangsmaterial in Schritt A (zweiter Absatz) verwendet wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

CI-MS $m/e = 505,6$ (M^+)

HERSTELLUNGSBEISPIEL 37

5-[3-(4-(2-Propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenyl)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



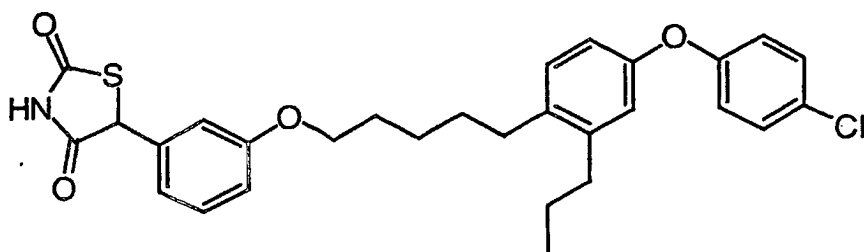
[0163] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 35 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-(4-Fluorphenoxy)-2-propylphenol anstelle von 4-(4-Phenylphenoxy)-2-propylphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt A und 3-Butin-1-ol anstelle von 4-Pentin-1-ol als das Ausgangsmaterial in Schritt A (zweiter Abschnitt) verwendet wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

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

HERSTELLUNGSBEISPIEL 38

5-[3-(5-(2-Propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenyl)pentoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



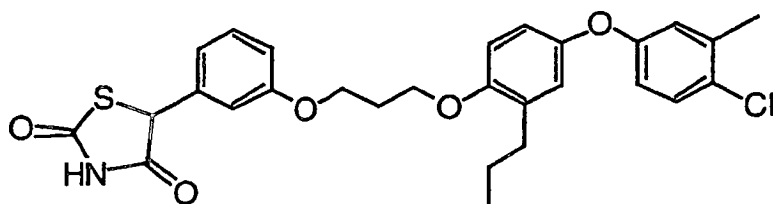
[0164] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 35 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-(4-Chlorphenoxy)-2-propylphenol anstelle von 4-(4-Phenylphenoxy)-2-propylphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt A verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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), 0,94 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

CI-MS m/e = 546,2 (M + Na)

HERSTELLUNGSBEISPIEL 39

5-[3-(3-(2-Propyl-4-(3'-methyl-4'-chlorphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



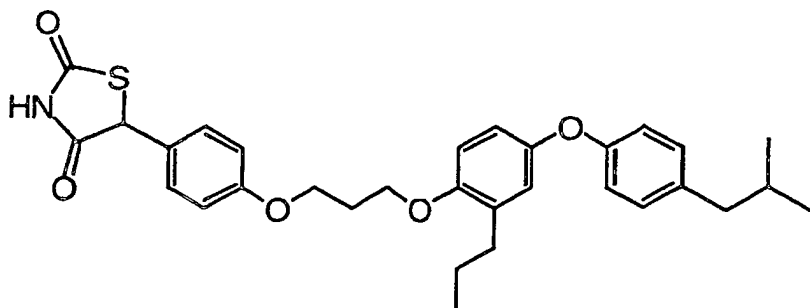
[0165] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 23 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-Chlor-3-methylphenol anstelle von 4-Methylphenol als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

CI-MS: m/e = 544 (M + NH₄)

HERSTELLUNGSBEISPIEL 40

5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-isobutylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



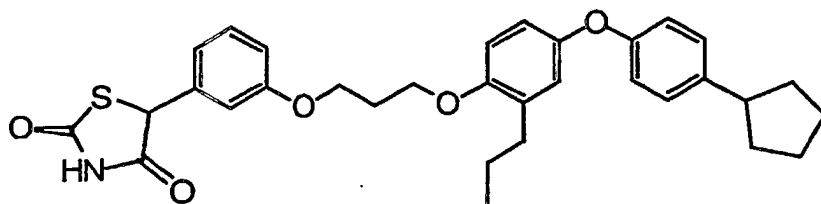
[0166] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 23 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-Isobutylphenol anstelle von 4-Methylphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt A verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,89 (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), 1,81 (m, 1H), 1,57 (m, 4H), 1,23 (t, 3H, J = 7,3 Hz), 0,90 (m, 9H).

CI-MS: m/e = 533,35 (M⁺)

HERSTELLUNGSBEISPIEL 41

5-[3-(3-(2-Propyl-4-(4'-cyclopentylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



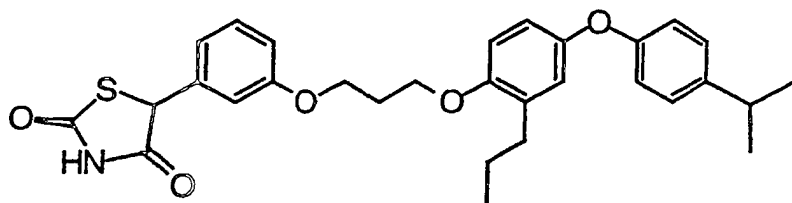
[0167] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 23 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-Cyclopentylphenol anstelle von 4-methylphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt A verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 9,79 (br. s, 1H), 7,39 (t, 1H), 7,18 (d, 2H), 7,16–6,81 (m, 8H), 5,34 (s, 1H), 4,21 (t, 2H, J = 6,2 Hz), 4,16 (t, 2H, J = 6,0 Hz), 2,95 (quart, 1H), 2,56 (t, 2H, J = 7,4), 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).

CI-MS: m/e = 545,38 (M⁺)

HERSTELLUNGSBEISPIEL 42

5-[3-(3-(2-Propyl-4-(4'-isopropylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



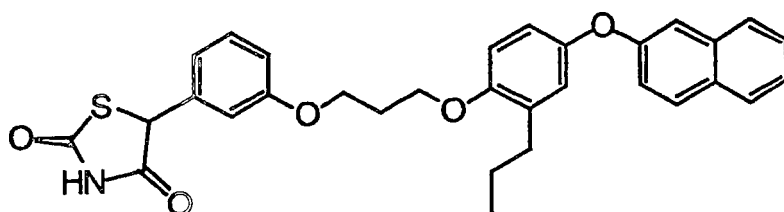
[0168] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 23 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-Isopropylphenol anstelle von 4-Methylphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt A verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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 (quart, 1H), 2,57 (t, 2H, J = 7,8 Hz), 2,30 (t, 2H), 1,64 (m, 2H), 1,26 (m, 6H), 0,96 (t, 3H, J = 7,4 Hz).

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

HERSTELLUNGSBEISPIEL 43

5-[3-(3-(2-Propyl-4-(naphthyloxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



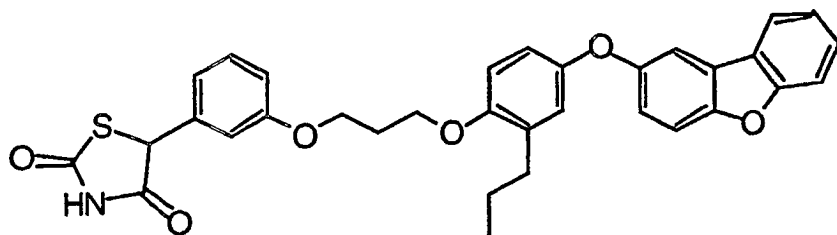
[0169] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 23 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Naphthol anstelle von 4-Methylphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt A verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

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

HERSTELLUNGSBEISPIEL 44

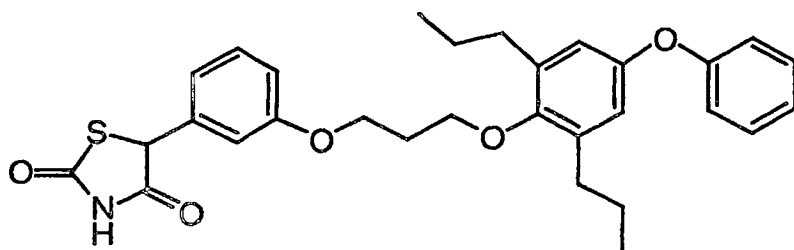
5-[3-(3-(2-Propyl-4-dibenzofuran-2-yloxy)phenoxy)propoxy]phenyl]-2,4-thiazolidindion



[0170] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 23 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Hydroxydibenzofuran anstelle von 4-Methylphenol als das Ausgangsmaterial in Schritt A verwendet wurde.
¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).
 CI-MS: m/e = 567,3 (M + NH₄)

HERSTELLUNGSBEISPIEL 45

5-[3-(3-(2,6-Bispropyl-4-phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 2,6-Bispropyl-4-phenoxyphenol

[0171] Zu einer Lösung von 4-Phenoxy-2-propylphenol (PCT-Anmeldung WO 97/28115) in DMF wurden Kaliumcarbonat und Allylbromid zugegeben. Die Reaktion wurde 5 Stunden bei 50°C gerührt und nach dem Abkühlen mit 1 N HCl neutralisiert und mit Ethylacetat extrahiert. Der organische Extrakt wurde mit Salzlösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedunstet, um ein Öl zu ergeben, das auf Kieselgel (15% Ethylacetat:Hexane) chromatographiert wurde, um 2-Propyl-4-phenoxyphenylallylether zu ergeben.

[0172] Der reine 2-propyl-4-phenoxyallylether wurde verwendet, um die Titelverbindung gemäß dem in Beispiel 23, Schritt A, Absätze 4 und 5, beschriebenen Verfahren herzustellen.

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

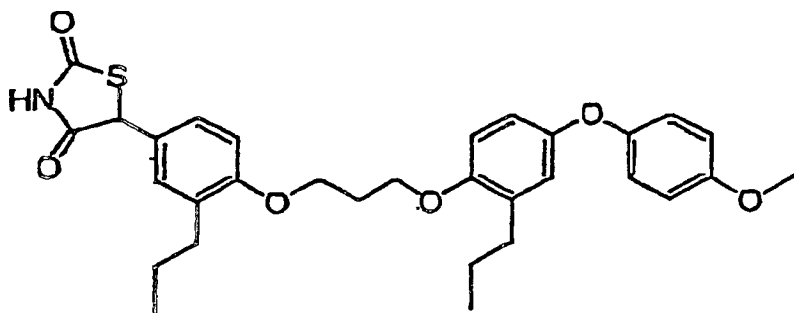
Schritt B: Herstellung von 5-[3-(3-(2,6-Bispropyl-4-phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion

[0173] Durch Verwendung von 3-(3-Brompropoxy)mandelat und 2,6-Bispropyl-4-phenoxyphenol (hergestellt wie in Schritt A) als die Ausgangsmaterialien für Beispiel 22, Schritt B, wurde die Titelverbindung gemäß den in Beispiel 22, Schritte B bis D, beschriebenen Verfahren hergestellt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 48

5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)propoxy)-3-propylphenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 4-(3-Brompropoxy)-3-propylphenylphenylether

[0174] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 11, Schritt A, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenol (hergestellt wie in Beispiel 23, Schritt A, unter Verwendung von 4-Methoxyphenol) als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

Schritt B: Herstellung von Methyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)propoxy)-3-propylphenylacetat

[0175] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 11, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-4-hydroxy-3-propylphenylacetat und 4-(3-Brompropoxy)-3-propylphenylphenylether (hergestellt wie in Schritt A) als die Ausgangsmaterialien verwendet wurden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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), 0,93 (quart, 6H, J = 6,7 Hz).

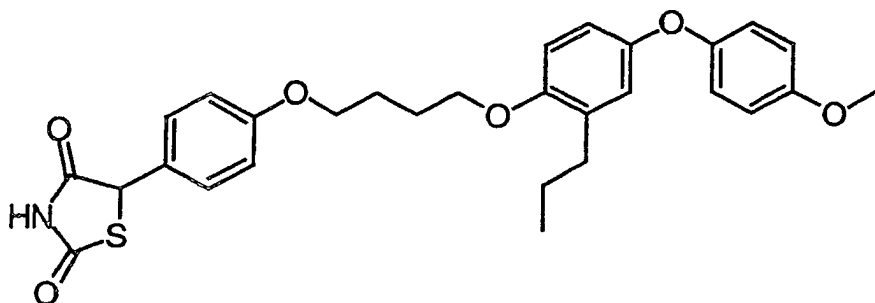
Schritt C: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)propoxy)-3-propylphenyl]-2,4-thiazolidindion

[0176] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)propoxy)-3-propylphenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 49

5-[4-(4-(2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Ethyl-4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)mandelat

[0177] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-4-(4-brombutoxy)mandelat und 2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenol (hergestellt wie in Beispiel 23, Schritt A, unter Verwendung von 4-Methoxyphenol) als die Ausgangsmaterialien verwendet wurden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

Schritt D: Herstellung von Ethyl- α -chlor-4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenylacetat

[0178] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt D, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)mandelat (hergestellt wie in Schritt A) als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,40–7,38 (d, 2H, J = 8,78 Hz), 6,91–6,72 (Ar, 9H), 5,28 (s, 1H), 4,23–4,17 (m, 2H), 4,04–3,96 (m, 4H), 2,53 (t, 2H, J = 7,61 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,36).

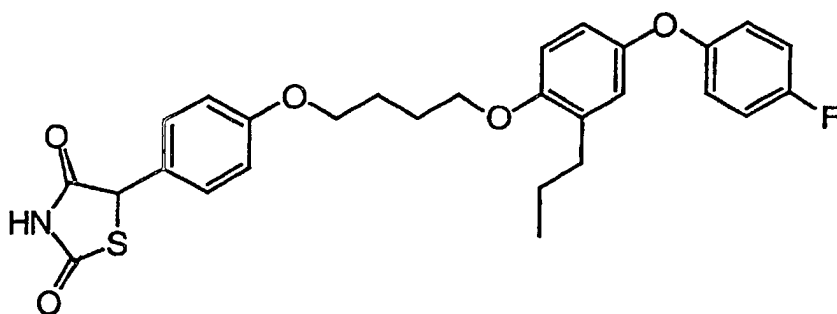
Schritt C: Herstellung von 5-[4-(4-(2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0179] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt E, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl- α -chlor-4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxy)phenoxy)phenoxy)butoxy)phenylacetat (hergestellt wie in Schritt B) als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,18 (br. s, 1H), 7,40–7,38 (d, 2H, J = 8,78 Hz), 6,91–6,72 (Ar, 9H), 5,32 (s, 1H), 4,04–3,95 (m, 4H), 2,53 (t, 2H, J = 7,61 Hz), 1,95 (m, 4H), 1,56 (sext, 2H, 7,5), 0,90 (t, 3H, J = 7,36 Hz).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 50

5-[4-(4-(2-Propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Ethyl-4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)butoxy)mandelat

[0180] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenol (hergestellt wie in Beispiel 26 unter Verwendung von 4-Fluorphenol) und Ethyl-4-(4-brombutoxy)mandelat als die Ausgangsmaterialien verwendet wurden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31 (d, 2H), 6,98–6,74 (Ar, 9H), 5,10 (d, 1H, J = 5,78 Hz), 4,25–4,11 (m, 2H), 4,09–3,97 (m, 4H), 3,36 (d, 1H, J = 5,77 Hz), 2,54 (t, 2H, J = 7,57 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,37 Hz).

Schritt B: Herstellung von Ethyl- α -chlor-4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)butoxy)phenylacetat

[0181] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt D, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)butoxy)mandelat (hergestellt wie in Schritt A) als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,4 (d, 2H), 6,98–6,75 (Ar, 9H), 5,28 (s, 1H), 4,25–4,15 (m, 2H), 4,05–3,97 (m, 4H), 2,54 (t, 2H, J = 7,33 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,33 Hz).

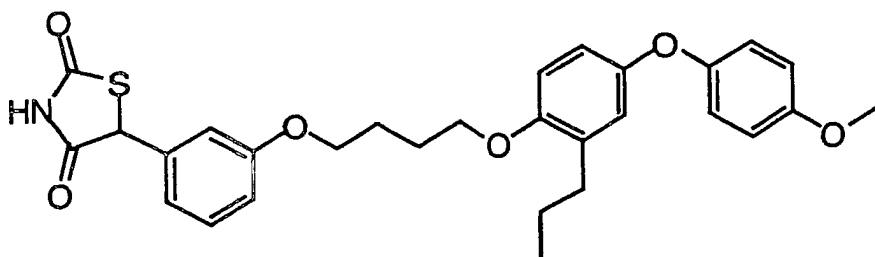
Schritt C: Herstellung von 5-[4-(4-(2-Propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0182] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt E, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl- α -chlor-4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)butoxy)phenylacetat (hergestellt wie in Schritt B) als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,08 (breites s, 1H), 7,32 (s, 1H), 7,30 (s, 1H), 6,98–6,74 (Ar, 9H), 5,33 (s, 1H), 4,04 (t, 2H, J = 5,82 Hz), 3,98 (t, 2H, J = 7,68 Hz), 2,54 (t, 2H, J = 7,6 Hz), 2,28 (q, 2H, J = 6,4 Hz), 1,55 (hex, 2H, J = 7,4 Hz), 0,90 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 51

5-[3-(4-(2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 4-(4-Brombutoxy)-3-propyl-(4'-methoxyphenyl)phenylether

[0183] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 15, Schritt A, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenol (hergestellt wie in Beispiel 23, Schritt A, unter Verwendung von 4-Methoxyphenol) als das Ausgangsmaterial hergestellt.

Schritt B: Herstellung von Methyl-3-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenylacetat

[0184] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 15, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-hydroxyphenylacetat und 4-(4-Brombutoxy)-3-propylphenyl-4-methoxyphenylether als die Ausgangsmaterialien verwendet wurden.

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

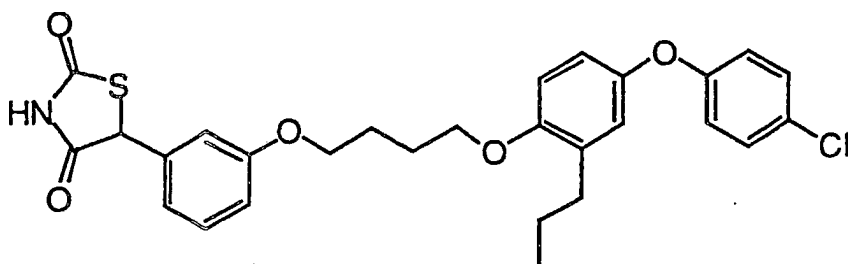
Schritt B: Herstellung von 5-[3-(4-(2-Propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0185] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 52

5-[3-(4-(2-Propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 4-(4-Brombutoxy)-3-propylphenyl-4-chlorphenylether

[0186] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 15, Schritt A, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenol (hergestellt wie in Beispiel 23, Schritt A, unter Verwendung von 4-Chlorphenol) als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

Schritt B: Herstellung von Methyl-3-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butoxy)phenylacetat

[0187] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 15, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-(4-Brombutoxy)-3-propylphenyl-4-chlorphenylether und Methyl-3-hydroxyphenylacetat als die Ausgangsmaterialien verwendet wurden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

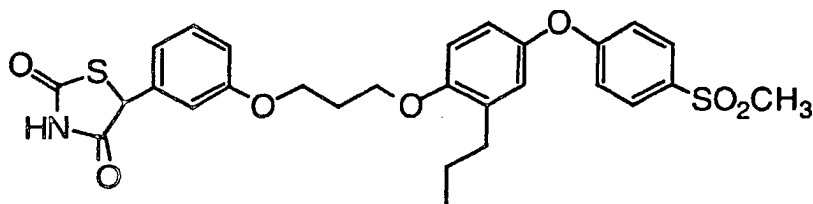
Schritt B: Herstellung von 5-[3-(4-(2-Propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0188] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butoxy)phenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 53

5-[3-(3-(2-Propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)propoxy)mandelat

[0189] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-(3-brompropoxy)mandelat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

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

Schritt B: Herstellung von Methyl-α-chlor-3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenylacetat

[0190] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt D, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)propoxy)mandelat (hergestellt wie in Schritt A) als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

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

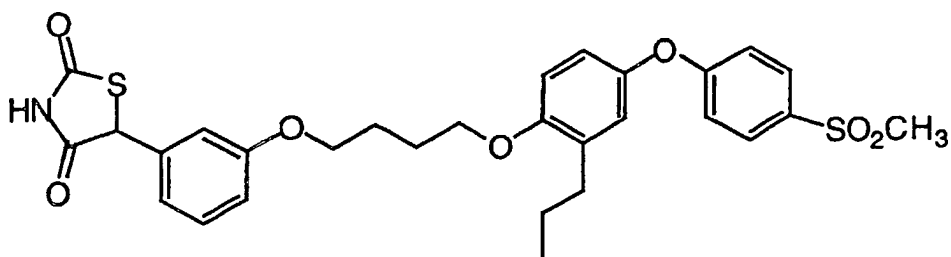
Schritt C: Herstellung von 5-[3-(3-(2-Propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0191] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt E, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-α-chlor-3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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, 6,8 Hz), 2,28 (quint, 2H, J = 6,02 Hz), 1,55 (m, 2H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 54

5-[3-(4-(2-Propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von Methyl-3-(4-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)butoxy)mandelat

[0192] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-(4-brombutoxy)mandelat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

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

Schritt B: Herstellung von Methyl-α-chlor-3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)butoxy)phenylacetat

[0193] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt D, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-(4-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)butoxy)mandelat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

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

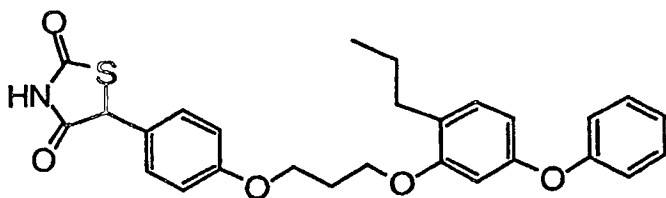
Schritt C: Herstellung von 5-[3-(4-(2-Propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0194] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt E, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-α-chlor-3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)butoxy)phenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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, 6,8 Hz), 2,28 (quint, 2H, J = 6,02 Hz), 2,0 (m, 4H), 0,90 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 55

5-[4-(3-(2-Propyl-5-phenoxy)phenoxypropoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 2-Propyl-5-phenoxyphenol

[0195] Eine Lösung von 1-Phenoxy-(3-propenyloxy)benzol (29,0 g) in ortho-Dichlorbenzol (200 ml) wurde 24 Stunden refluxiert. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und chromatographiert, um zwei Zwischenprodukte zu ergeben, die als 1 (3,33 g) und 2 (2,81 g) markiert wurden. Verbindung 1 wurde über Pd/C-Katalysator (0,8 g) in Methanol hydriert. Die Reaktion wurde durch Celite filtriert, und alle flüchtigen Bestandteile wurden entfernt, um die Titelverbindung zu ergeben.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,16–7,01 (m, 6H), 6,54 (dd, 1H, J = 8,2 Hz und 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).

Schritt B: Herstellung von Methyl-3-(3-(2-propyl-5-phenoxyphenoxy)propoxy)phenylacetat

[0196] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Propyl-5-phenoxyphenol als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,31–6,82 (m, 10H), 6,55 (d, 1H, J = 2,3 Hz), 6,52 (dd, 1H, J = 8,2 Hz und 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 (hex, 2H, J = 7,4 Hz), 0,9 (t, 3H, J = 7,3 Hz).

Schritt C: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-5-phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

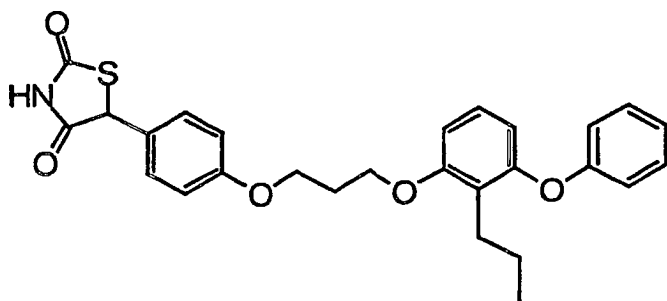
[0197] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-(3-(2-propyl-5-phenoxyphenoxy)propoxy)phenylacetat (wie in Schritt B hergestellt) als das

Ausgangsmaterial verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,95 (br. s, 1H), 7,31–6,87 (m, 10H), 6,55 (d, $J = 2,3$ Hz), 6,52 (dd, 1H, $J = 8,2$ Hz und $J = 2,3$ 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 (hex, 2H, $J = 7,4$ Hz), 0,9 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 56

5-[4-(3-(2-Propyl-3-(phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 2-Propyl-3-phenoxyphenol

[0198] Das wie in Beispiel 55, Schritt A, erhaltene Zwischenprodukt 2 (2,81 g) wurde über Pd/C-Katalysator (0,61 g) in Methanol hydriert. Die Reaktion wurde durch Celite filtriert, und alle flüchtigen Bestandteile wurden entfernt, um die Titelverbindung zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

Schritt B: Herstellung von Methyl-3-(3-(2-propyl-3-(phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl)acetat

[0199] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt B, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Propyl-3-phenoxyphenol als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

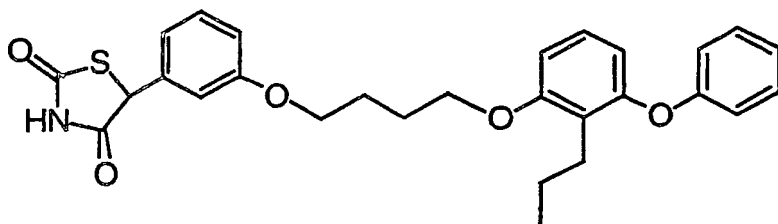
Schritt C: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-3-(phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion

[0200] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Methyl-3-(3-(2-propyl-3-phenoxyphenoxy)propoxy)phenylacetat (hergestellt wie in Schritt B) als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 7,3$), 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 (hex, 2H, $J = 7,5$ Hz), 0,86 (t, 3H, $J = 7,3$ Hz).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 57

5-[3-(4-(2-Propyl-3-(phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion



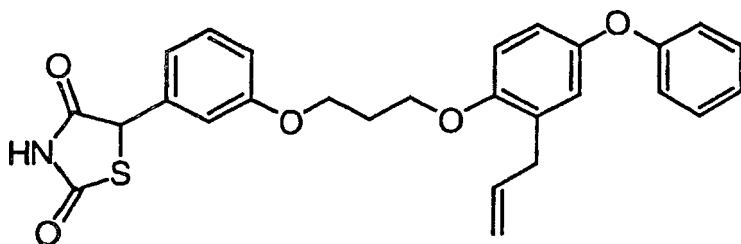
[0201] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22 (Schritt B–E) beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-3-(4-brombutoxy)mandelat und 2-Propyl-3-phenoxyphenol (Beispiel 56, Schritt A) verwendet wurde.

$^1\text{H-NMR}$ (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, $J = 8,3$),

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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 58

5-[3-(3-(2-(2-Propenyl)-4-phenoxyphenoxy)propoxyphenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 2-(2-Propenyl)-4-phenoxyphenol

[0202] Eine Lösung von 1-Phenoxy-(4-propenyl)benzol (11,0 g) in ortho-Dichlorbenzol (150 ml) wurde 24 Stunden am Rückfluss gehalten. Die Mischung wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und über Kieselgel chromatographiert, um die Titelverbindung (10,3 g) zu ergeben.

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

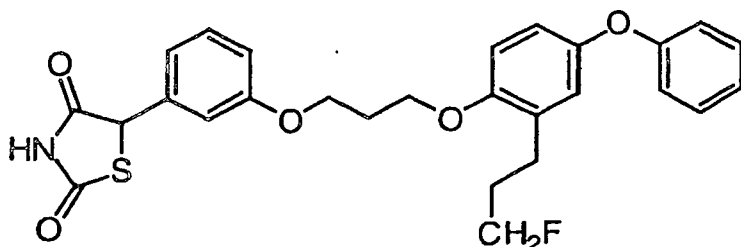
Schritt B: Herstellung von 5-[3-(3-(2-(2-Propenyl)-4-phenoxyphenoxy)propoxyphenyl]-2,4-thiazolidindion

[0203] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22 (Schritt B–E) beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-3-(3-brompropoxy)mandelat und 2-(2-Propenyl)-4-phenoxyphenol verwendet wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 59

5-[3-(3-(1'-Fluorpropyl)-4-phenoxyphenoxy)propoxyphenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 2-(1'-Fluorpropyl)-4-phenoxyphenol

[0204] Zu einer Lösung von 2-(2-Propenyl)-4-phenoxyphenol (5,0 g, Beispiel 58 – Schritt A) in Tetrahydrofuran (THF, 40 ml) wurde bei 0°C eine Lösung von Boranmethylsulfid in THF (1,25 M-Äquiv.) zugegeben. Die Lösung wurde 3 Stunden gerührt, währenddessen man die Temperatur auf Raumtemperatur ansteigen ließ. Anschließend wurde absolutes Ethanol (10 ml) zugegeben, gefolgt von der Zugabe von Natriumhydroxid (2,27 g) in Wasser (10 ml). Die Lösung wurde dann auf 0°C abgekühlt und vorsichtig mit 4,5 ml 30%iger Wasserstoffperoxidlösung versetzt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Wasser und Ether aufgetrennt. Die Etherextrakte wurden mit Wasser, Salzlösung gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Das Einengen unter vermindertem Druck, gefolgt von der Chromatographie über Kieselgel, ergab das erwünschte Zwischenprodukt.

$^1\text{H-NMR}$ (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).

[0205] Dieses Zwischenprodukt (2,2 g) wurde in Tetrahydrofuran (30 ml) gelöst und mit Diethylaminoschwefeltrifluorid (DAST) (4,76 ml) bei 0°C gelöst. Die Lösung wurde 4 Stunden gerührt, durch Zugabe von wässrigem NaHCO_3 gequenchet, mit Wasser gewaschen, getrocknet (Na_2SO_4), eingeeengt und über Kieselgel chromatographiert, um 2-(1'-Fluorpropyl)-4-phenoxyphenol zu ergeben.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 7,33–6,75 (m, 8H), 4,69 (s, 1H), 4,45 (dt, 2H, $J = 47,3$ Hz und 5,9 Hz), 2,74 (t, 2H, $J = 7,3$ Hz), 2,05 (m, 2H).

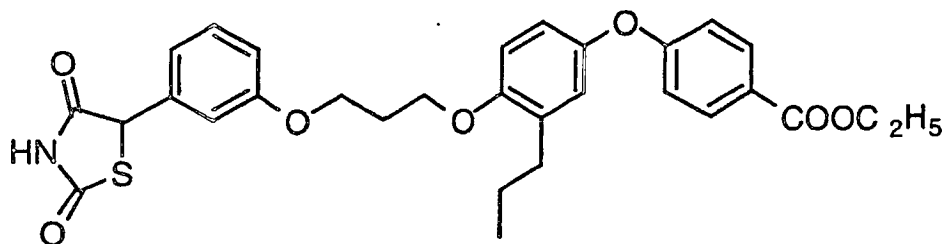
Schritt B: Herstellung von 5-[3-(3-(1-Fluorpropyl)-4-(phenoxyphenoxy)propoxyphenyl]-2,4-thiazolidindion

[0206] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22 (Schritt B–E) beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-3-(3-brompropoxy)mandelat und 2-(1'-Fluorpropyl)-4-phenoxyphenol verwendet wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (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 und 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 60

5-[3-(3-(2-Propyl-4-(4'-ethoxycarbonylphenoxy)phenoxypropoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 2-Propyl-4-(4'-ethoxycarbonyl)phenoxyphenol

[0207] Eine Lösung von 4-Allyloxyphenol (10,0 g), 4-Fluorethylbenzoat (12,33 g) und Natriumhydrid (2,93 g, 60%ige Dispersion in Mineralöl) in Dimethylsulfoxid (50 ml) wurde 24 Stunden bei 150°C gerührt. Die Lösung wurde abgekühlt und der Überschuss vorsichtig mit der Hilfe von Wasser zerstört. Die Reaktionsmischung wurde mit Ethylacetat extrahiert, mit Wasser gewaschen und über Natriumsulfat getrocknet. Die organische Schicht wurde filtriert und zu einem Öl eingedampft, welches über Kieselgel chromatographiert wurde, um 4-(4'-Ethoxycarbonylphenoxy)phenylallylether zu ergeben.

[0208] Eine Lösung von 4-(4'-Ethoxycarbonylphenoxy)phenylallylether (3,9 g) in 1,2-Dichlorbenzol (50 ml) wurde 30 Stunden zum Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur wurde die Mischung über Kieselgel chromatographiert, um das Zwischenprodukt (3,46 g) zu ergeben, welches über Pd/C (0,3 g) in Ethanol (130 ml) hydriert wurde. Die Reaktion wurde durch Celite filtriert und im Vakuum eingengt, um 2-Propyl-4-(4'-ethoxycarbonylphenoxy)phenol zu ergeben.

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

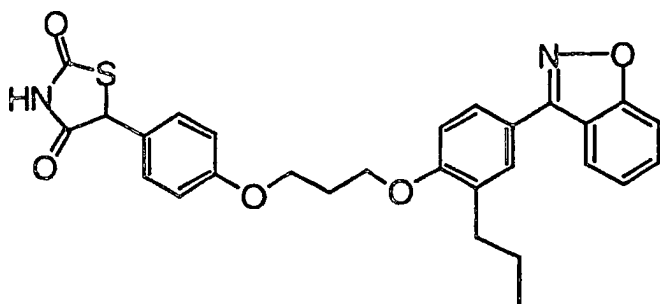
Schritt B: Herstellung von 5-[3-(3-(2-Propyl-4-(4'-ethoxycarbonylphenoxy)phenoxypropoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0209] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22 (Schritt B–E) beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-3-(3-brompropoxy)mandelat und 2-Propyl-4-(4'-ethoxycarbonyl)phenoxyphenol verwendet wurden.

$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3): δ 8,0 (d, und 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 61

5-[4-(3-(4-(1,2-Benzisoxazol-3-yl)-2-propylphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

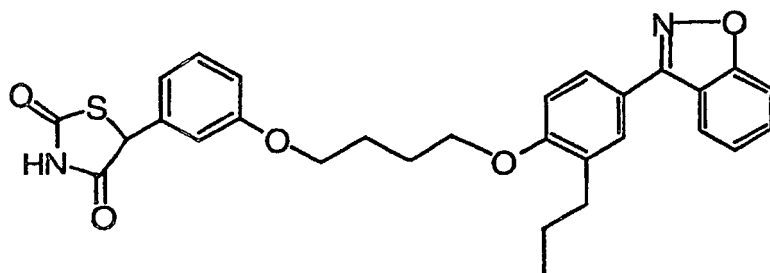


[0210] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22 (Schritt B–E) beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-4-(3-brompropoxy)mandelat und 4-(1,2-Benzisoxazol-3-yl)-2-propylphenol (PCT-Anmeldung WO 97/28115) verwendet wurden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 62

5-[3-(4-((1,2-Benzisoxazol-3-yl)-2-propylphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

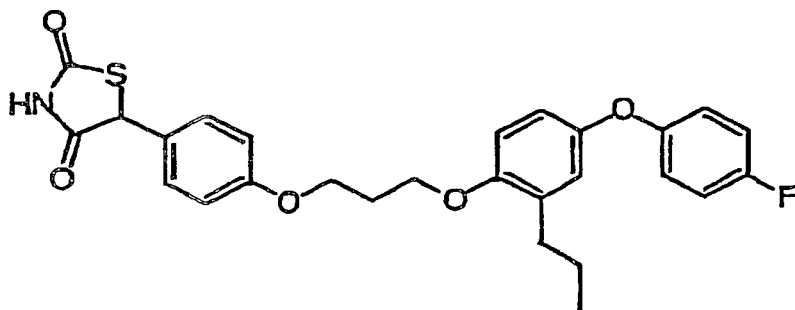


[0211] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22 beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-3-(4-brombutoxy)mandelat und 4-(1,2-Benzisoxazol-3-yl)-2-propylphenol (PCT-Anmeldung WO 97/28115) verwendet wurden.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 72

5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-fluorphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-fluorphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

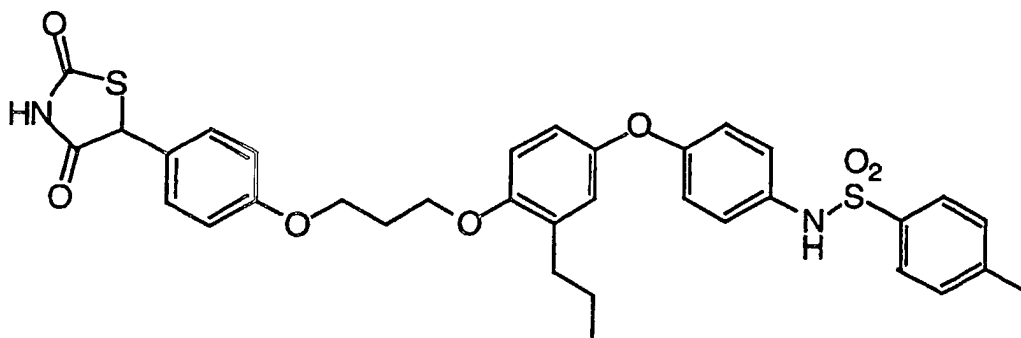
[0212] Diese Verbindung wurde durch Anwendung des in Beispiel 22, Schritt C, beschriebenen Verfahrens hergestellt, wobei 2-Propyl-4-(4'-fluorphenoxy)phenol (hergestellt wie in Beispiel 23, Schritt A, unter Verwendung von 4-Fluorphenol) verwendet wurde, gefolgt von dem in Beispiel 23, Schritt D, beschriebenen Verfahren.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,98 (breites s, 1H), 7,32 (d, 2H, J = 8,66 Hz), 6,9 (m, 6H), 6,76 (m, 3H), 5,37 (s,

¹H), 4,17 (t, 2H, J = 4,14 Hz), 4,09 (t, 2H, J = 5,94 Hz), 2,52 (q, 2H, 7,5 Hz), 2,26 (t, 2H, J = 6,02 Hz), 1,54 (m, 2H, 7,5 Hz), 0,88 (t, 3H, J = 7,32 Hz).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 73

5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-tolylsulfonamidophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 2-Propyl-4-(4'-tolylsulfonamidophenoxy)phenol

[0213] Eine Lösung aus 4-Allyloxyphenol (hergestellt wie in Beispiel 22, Schritt A, erster Absatz) (5,0 g, 33,3 mmol), 4-Fluor-1-nitrobenzol (5,17 g, 36,6 mmol), Kaliumcarbonat (6,9 g, 49,9 mmol) und Dimethylacetamid (20 ml) wurde über Nacht zum Rückfluss erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde getrocknet (Natriumsulfat) und eingeeengt. Anschließend wurde der Rückstand auf Kieselgel unter Verwendung von Methylenchlorid und Hexan (20% bis 50%) chromatographiert, um das erwünschte Produkt als ein gelbes Öl zu ergeben (7,3 g).

[0214] Das gelbe Öl (7,3 g) wurde in Dichlorbenzol (30 ml) aufgenommen und über Nacht refluxiert. Die Reaktionslösung wurde zu einem schwarzen Öl eingeeengt und auf Kieselgel unter Verwendung von 10% Aceton/Hexan chromatographiert, um ein oranges Öl zu ergeben (4,9 g).

[0215] Das orange Öl (1 g, 3,68 mmol) wurde in DMF (5 ml), das Imidazol (626 mg, 9,2 mmol) enthielt, gelöst. Dazu wurde t-Butyldimethylchlorsilan (468 mg, 4,42 mmol) zugegeben und die Reaktion 4 Stunden gerührt. Die Reaktionslösung wurde dann zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Die organische Schicht wurde abgetrennt, getrocknet (Natriumsulfat) und eingeeengt, um ein gelbes Öl (~1,5 g) zu ergeben. Dieses Öl wurde dann in Ethylacetat (10 ml) gelöst und mit 10% Palladium auf Kohle (250 mg) versetzt, und die Reaktionsmischung wurde unter einer Wasserstoffatmosphäre 45 Minuten gerührt. Anschließend wurde die Reaktionsmischung durch Celite filtriert und das Filtrat eingeeengt, um ein oranges Öl zu ergeben (1,42 g).

[0216] Das orange Öl (700 mg, 1,96 mmol) wurde in Methylenchlorid (5 ml) und Pyridin (0,4 ml, 4,9 mmol) aufgenommen. Zu dieser Lösung wurden Tosylchlorid (448 mg, 2,35 mmol) und N,N-Dimethylaminopyridin (10 mg) zugegeben und die Reaktion über Nacht gerührt. Die Reaktion wurde anschließend zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Anschließend wurde die organische Schicht abgetrennt, getrocknet (Natriumsulfat) und zu einem orangen Öl (800 mg) eingeeengt. Dieses Öl wurde dann in THF (5 ml) aufgenommen und auf 0°C abgekühlt. Zu dieser Lösung wurde t-Butylammoniumfluorid zugegeben und die Reaktion 2 Stunden gerührt. Die Reaktion wurde zwischen Ethylacetat und Wasser aufgetrennt. Anschließend wurde die organische Schicht abgetrennt, getrocknet (Natriumsulfat) und zu einem orangen Öl eingeeengt (440 mg).

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (d, 2H), 6,92 (d, 2H), 6,85 (m, 3H), 6,79 (br. s, 2H), 4,71 (br. s, 1H), 3,04 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 1,65 (m, 2H), 0,97 (t, 3H).

Schritt B: Herstellung von Ethyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidophenoxy)phenoxy)propoxy)mandelat

[0217] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Propyl-4-(4'-tolylsulfonamidophenoxy)phenol (19,0 g, 62,0 mmol) und Ethyl-4-(3-brompropoxy)mandelat (19,5 g, 58,9 mmol) (hergestellt wie in Beispiel 22, Schritt B) als die Ausgangsmaterialien verwendet wurden.

Schritt C: Herstellung von Ethyl- α -chlor-4-(3-(2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidophenoxy)phenoxy)propoxy)phenylacetat

[0218] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt D, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-4-(3-(2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidophenoxy)phenoxy)propoxy)mandelat (16,8 g, 30,18 mmol) als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,37 (d, 2H), 7,23 (m, 6H), 6,91 (d, 2H), 6,82 (m, 3H), 6,73 (br. s, 2H), 5,27 (br. s, 1H), 4,73 (br. s, 1H), 4,2 (m, 2H), 3,93 (t, 2H), 3,84 (t, 2H), 2,85 (s, 3H), 2,57 (t, 2H), 1,93 (m, 2H), 1,63 (m, 2H), 1,05 (t, 3H), 0,95 (t, 3H).

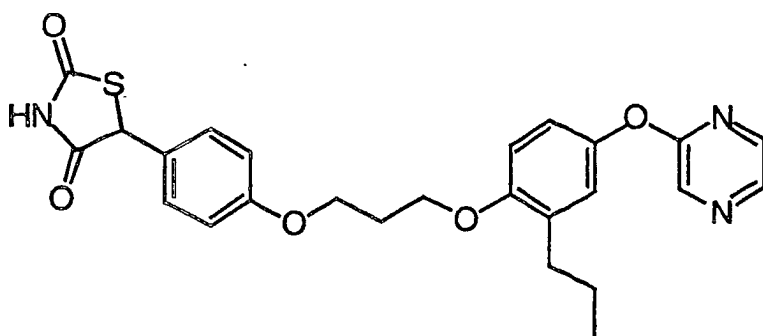
Schritt D: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-(4'-tolylsulfonamidophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0219] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C (zweiter Absatz), beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl- α -chlor-4-(3-(2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidophenoxy)phenoxy)propoxy)phenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,06 (br. s, 1H), 7,29 (d, 2H), 7,23 (m, 6H), 6,89 (m, 2H), 6,85 (m, 3H), 6,72 (br. s, 2H), 5,3 (s, 1H), 4,67 (br. s, 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 74

5-[4-(3-(2-Propyl-4-pyrazinyloxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 2-Propyl-4-pyrazinyloxyphenol

[0220] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 73, Schritt A, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 4-Fluornitrobenzol durch Chlorpyrazin als das Ausgangsmaterial ersetzt wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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 (br. s, 1H), 2,55 (t, 2H), 1,59 (m, 2H), 0,95 (t, 3H).

Schritt B: Herstellung von Ethyl-4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyphenoxy)propoxy)mandelat

[0221] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt C, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei 2-Propyl-4-pyrazinyloxyphenol (19,0 g, 62,0 mmol) und Ethyl-4-(3-brompropoxy)mandelat (19,5 g, 58,9 mmol) (hergestellt wie in Beispiel 22, Schritt C) als die Ausgangsmaterialien verwendet wurden.

Schritt C: Herstellung von Ethyl- α -chlor-4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyphenoxy)propoxy)phenylacetat

[0222] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 22, Schritt D, beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl-4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyphenoxy)propoxy)mandelat (16,8 g, 30,18 mmol) als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

Schritt D: Herstellung von 5-[4-(3-(2-Propyl-4-pyrazinyloxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

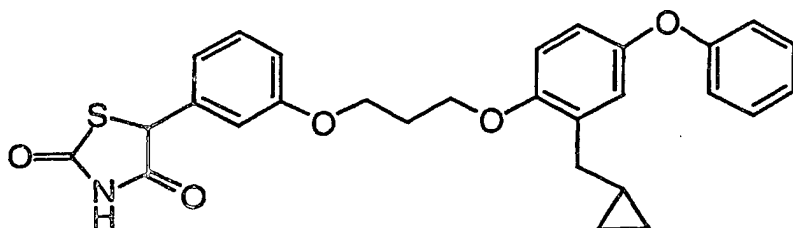
[0223] Die Titelverbindung wurde gemäß dem in Beispiel 1, Schritt C (zweiter Absatz), beschriebenen Verfahren hergestellt, wobei Ethyl- α -chlor-4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyphenoxy)propoxy)phenylacetat als das Ausgangsmaterial verwendet wurde.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 8,35 (s, 1H), 8,20 (s, 1H), 8,07 (d, 1H), 7,95 (br. s, 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).

HERSTELLUNGSBEISPIEL 75

5-[3-(3-(2-Cyclopropylmethyl-4-phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion



Schritt A: Herstellung von 2-Cyclopropylmethyl-4-phenoxyphenol

[0224] Zu einer Lösung von 2-Allyloxy-4-phenoxyphenol (PCT-Anmeldung WO 97/28115) (1,0 g, 4,45 mmol) in Ethylether, abgekühlt auf 0°C, wurde das Diazomethan (20 ml einer 0,70 M Lösung in Et₂O) unter Stickstoff zugegeben. Nach 5minütigem Rühren wurde Palladiumacetat (kat., 2 mg) zugegeben. Nach 10 Minuten wurde eine zusätzliche Menge Diazomethan (6 ml einer 0,70 M Lösung in Et₂O) zugegeben. Die Reaktion wurde 30 Minuten bei Umgebungstemperatur gerührt. Die Reaktionsmischung wurde durch ein Celitekissen filtriert und der Ether im Vakuum abgedampft. Der Rückstand wurde auf einer Kieselgel-Flashchromatographiesäule mit 10% EtOAc:Hexan als Elutionsmittel gereinigt. Durch Eindampfen der gereinigten Fraktionen und Entfernen des Lösungsmittels im Vakuum wurde die Titelverbindung erhalten.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): δ 7,32–6,77 (Ar, 8H), 4,82 (s, 1H), 2,53 (d, 2H, J = 6,65 Hz), 0,55 (m, 2H).

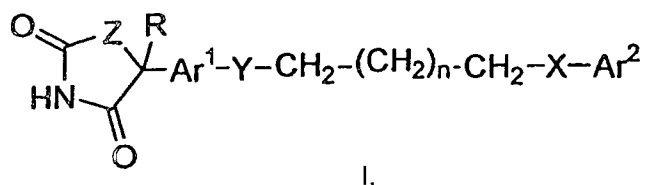
Schritt B: Herstellung von 5-[3-(3-(2-Cyclopropylmethyl-4-phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion

[0225] Durch Verwendung von Methyl-3-(3-brompropoxy)mandelat und 2-Cyclopropylmethyl-4-phenoxyphenol (hergestellt wie in Schritt A) als die Ausgangsmaterialien für Beispiel 22, Schritt B, wurde die Titelverbindung gemäß den in Beispiel 22, Schritte B bis D, beschriebenen Verfahren hergestellt.

¹H-NMR (400 MHz, CDCl₃): 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).

Patentansprüche

1. Eine Verbindung mit der Formel I:



wobei

Ar¹ Phenylen ist, das gegebenenfalls substituiert ist mit 1 bis 4 Gruppen, ausgewählt aus R^a,

Ar² Phenyl ist, das substituiert ist mit 1–5 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus R^a,

X und Y unabhängig O, S oder CH₂ sind,

Z O oder S ist,

n 0 bis 3 ist,

R (1) C₁₋₃-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1–7 Fluoratomen und/oder 1–3 Chloratomen,

(2) F oder

(3) Cl ist,

R^a (1) C₁₋₁₅-Alkanoyl,

(2) C₁₋₁₅-Alkyl,

(3) C₂₋₁₅-Alkenyl,

(4) C₂₋₁₅-Alkynyl,

(5) Halogen,

(6) OR^b,

(7) Aryl,

- (8) Heteroaryl,
 (9) Cycloalkyl mit 3–8 Kohlenstoffatomen oder
 (10) ein 3–10gliedriger Heterocyclus, der ein oder mehrere Heteroatome, ausgewählt aus N, S, O und SO₂ enthält, ist,
 wobei das Alkyl, Alkenyl, Alkynyl und Alkanoyl gegebenenfalls substituiert sind mit 1–5 Gruppen, ausgewählt aus R^c, und wobei das Aryl, Heteroaryl, Cycloalkyl und der Heterocyclus gegebenenfalls substituiert sind mit 1 bis 5 Gruppen, ausgewählt aus R^d,

R^b (1) Wasserstoff,

- (2) C₁₋₁₀-Alkyl,
 (3) C₂₋₁₀-Alkenyl,
 (4) C₂₋₁₀-Alkynyl,
 (5) Aryl,
 (6) Heteroaryl,
 (7) Aryl-C₁₋₁₅-alkyl,
 (8) Heteroaryl-C₁₋₁₅-alkyl,
 (9) C₁₋₁₅-Alkanoyl,
 (10) C₃₋₈-Cycloalkyl,

wobei das Alkyl, Alkenyl und Alkynyl gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^c, und wobei das Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis vier Substituenten, unabhängig ausgewählt aus R^d,

R^c (1) Halogen,

- (2) Aryl,
 (3) Heteroaryl,
 (4) CN,
 (5) NO₂,
 (6) OR^f,
 (7) S(O)_mR^f, m = 0, 1 oder 2, mit der Maßgabe, daß R^f nicht H ist, wenn m 1 oder 2 ist,
 (8) NR^fR^f,
 (9) NR^fCOR^f,
 (10) NR^fCO₂R^f,
 (11) NR^fCON(R^f)₂,
 (12) NR^fSO₂R^f, mit der Maßgabe, daß R^f nicht H ist,
 (13) COR^f,
 (14) CO₂R^f,
 (15) CON(R^f)₂,
 (16) SO₂N(R^f)₂,
 (17) OCON(R^f)₂ oder
 (18) C₃₋₈-Cycloalkyl ist,

wobei das Cycloalkyl, Aryl und Heteroaryl gegebenenfalls substituiert sind mit 1 bis 3 Halogen- oder C₁₋₆-Alkylgruppen,

R^d (1) eine Gruppe, ausgewählt aus R^c,

- (2) C₁₋₁₀-Alkyl,
 (3) C₂₋₁₀-Alkenyl,
 (4) C₂₋₁₀-Alkynyl,
 (5) Aryl-C₁₋₁₀-alkyl oder
 (6) Heteroaryl-C₁₋₁₀-alkyl ist,

wobei das Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl-C₁₋₁₀-alkyl und Heteroaryl-C₁₋₁₀-alkyl gegebenenfalls substituiert sind mit einer Gruppe, unabhängig ausgewählt aus R^e,

R^e (1) Halogen,

- (2) Amino,
 (3) Carboxy,
 (4) C₁₋₄-Alkyl,
 (5) C₁₋₄-Alkoxy,
 (6) Hydroxy,
 (7) Aryl,
 (8) Aryl-C₁₋₄-alkyl oder
 (9) Aryloxy ist,

R^f (1) Wasserstoff,

- (2) C₁₋₁₀-Alkyl,
 (3) C₂₋₁₀-Alkenyl,

- (4) C₂₋₁₀-Alkynyl,
- (5) Aryl,
- (6) Heteroaryl,
- (7) Aryl-C₁₋₁₅-alkyl,
- (8) Heteroaryl-C₁₋₁₅-alkyl,
- (9) C₁₋₁₅-Alkanoyl,
- (10) C₃₋₈-Cycloalkyl ist,

wobei das Alkyl, Alkenyl, Alkynyl, Aryl, Heteroaryl, Alkanoyl und Cycloalkyl gegebenenfalls substituiert sind mit ein bis vier Gruppen, unabhängig ausgewählt aus R^e,

wobei jedes Vorkommen des Ausdrucks "Aryl" als eine Gruppe eines Teils einer Gruppe definiert ist als ein mono- oder bicyclischer aromatischer Ring, der nur Kohlenstoff-Ringatome enthält, oder solch eine Gruppe, wenn sie an eine monocyclische Cycloalkyl- oder monocyclische heterocyclische Gruppe kondensiert ist, bei der die Verknüpfungsstelle(n) am aromatischen Teil liegt/liegen, und

wobei jedes Vorkommen des Ausdrucks "Cycloalkyl" als eine Gruppe eines Teils einer Gruppe definiert ist als ein mono- oder bicyclischer gesättigter carbocyclischer Ring, jeweils mit 3 bis 10 Atomen, oder solch eine Gruppe, wenn sie an eine Arylgruppe kondensiert ist, bei der die Verknüpfungsstelle am nichtaromatischen Teil liegt,

oder ein pharmazeutisch annehmbares Salz davon.

2. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei Z Schwefel ist.

3. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei Ar¹ Phenyl ist, gegebenenfalls substituiert mit 1–2 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen und C₁₋₄-Alkyl.

4. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei X und Y jeweils unabhängig O oder S sind.

5. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei Ar² mit einer R^a-Gruppe in der ortho-Stellung substituiert ist und gegebenenfalls substituiert ist mit 1–3 zusätzlichen Gruppen, unabhängig ausgewählt aus R^a.

6. Eine Verbindung nach Anspruch 5, wobei das R^a, das sich in der ortho-Stellung befindet, ausgewählt ist aus der Gruppe, bestehend aus:

- (1) C₃₋₁₀-Alkyl, gegebenenfalls substituiert mit 1–4 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus Halogen und C₃₋₆-Cycloalkyl,
- (2) C₃₋₁₀-Alkenyl oder
- (3) C₃₋₈-Cycloalkyl.

7. Eine Verbindung nach Anspruch 4, wobei n 1 oder 2 ist.

8. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei R Methyl oder Fluor ist.

9. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei Z O ist.

10. Eine Verbindung nach Anspruch 1, wobei Y S oder O ist und X O ist.

11. Eine Verbindung nach Anspruch 5, wobei

X O ist und

Y (1) O oder

(2) S ist, und

wobei die Gruppe R^a, die ortho zu X steht, C₁₋₄-Alkyl ist, und

wobei ein optionaler Substituent R^a am Benzolring, der mit X verbunden ist, entweder O-Aryl ist,

wobei das O-Aryl gegebenenfalls mit 1–3 Gruppen, unabhängig ausgewählt aus R^d, substituiert ist, oder unsubstituiertes Cycloalkyl ist.

12. Eine Verbindung nach Anspruch 11, wobei

Z S ist,

Y O ist und

R C₁₋₄-Alkyl oder Fluor ist.

13. Eine Verbindung nach Anspruch 1, ausgewählt aus der Gruppe, bestehend aus 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-phenoxyphenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,

[illegible]

5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(3'-methyl-4'-chlorphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-isobutylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-isobutylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-cyclopentylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-cyclopentylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-isopropylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-isopropylphenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(naphthylloxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(naphthylloxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(dibenzofuran-2-yloxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(dibenzofuran-2-yloxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2,6-bispropyl-4-phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2,6-bispropyl-4-phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)propoxy)-3-propylphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)propoxy)-3-propylphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(4-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-methoxyphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-chlorphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(4-(2-propyl-4-(4'-methylsulfonylphenoxy)phenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-5-phenoxy)phenoxypropoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-5-phenoxy)phenoxypropoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-3-(phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-3-(phenoxyphenoxy)propoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(4-(2-propyl-3-(phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(4-(2-propyl-3-(phenoxyphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-(3-(3-(2-(2-propenyl)-4-(phenoxyphenoxy)propoxyphenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-(2-propenyl)-4-(phenoxyphenoxy)propoxyphenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(1'-fluorpropyl)-4-phenoxyphenoxy)propoxyphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(1'-fluorpropyl)-4-phenoxyphenoxy)propoxyphenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-ethoxycarbonylphenoxy)phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-(4'-ethoxycarbonylphenoxy)phenoxypropoxy)phenyl)-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-propylphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-propylphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-propylphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(4-(1,2-benzisoxazol-3-yl)-2-propylphenoxy)butoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-fluorophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-(4'-tolylsulfonamidophenoxy)phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[4-(3-(2-propyl-4-pyrazinyloxyphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-cyclopropylmethyl-4-phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-cyclopropylmethyl-4-phenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-thiazolidindion,
 5-Methyl-5-[3-(3-(2-propyl-4-cyclohexylphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion,
 5-Fluor-5-[3-(3-(2-propyl-4-cyclohexylphenoxy)propoxy)phenyl]-2,4-oxazolidindion.

14. Eine pharmazeutische Zusammensetzung, die eine Verbindung nach Anspruch 1 und einen pharmazeutisch annehmbaren Träger enthält.

15. Die Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Beeinflussung von Diabetes mellitus.

16. Die Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung oder Beeinflussung von Hyperglykämie.

17. Die Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Hyperlipidämie.

18. Die Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Fettleibigkeit.

19. Die Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Hypercholesterinämie.

20. Die Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Hypertriglyceridämie.

21. Die Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Medikaments zur Behandlung, Beeinflussung oder Prävention von Dyslipidämie.

Es folgt kein Blatt Zeichnungen