

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS
PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN
FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 910583 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 910583

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁵)
C07D277/34
C07D417/12

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 07.02.1991

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 07.02.1991

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 08.08.1991

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

07.02.1990 JP 2-28023

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sankyo Company Limited, 5-1, Nihonbashi Honcho, 3-chome, Chuo-ku, Tokyo 103, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Yoshioka, Takao, Shinagawa-ku, Tokyo, JAPAN, (JP)

2 • Fujita, Takashi, Tokyo 140, JAPAN, (JP)

3 • Kanai, Tsutomu, Tokyo 140, JAPAN, (JP)

4 • Nakamura, Kanichi, Tokyo 140, JAPAN, (JP)

5 • Hirikoshi, Hiroyoshi, Tokyo 140, JAPAN, (JP)

6 • Sasahara, Kunihiro, Tokyo 140, JAPAN, (JP)

7 • Kinoshita, Takeshi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Forssén & Salomaa Oy, Lautatarhankatu 8 B, 00580 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

Tiatsolidinin johdannaiset, joilla on sokeritautia vastustava vaikutusniiden valmistus ja niiden käyttö

Derivat av tiazolidin med diabetesmotverkande effekt, deras framställning och deras användning

Tiatsolidinin johdannaiset, joilla on sokeritautia
vastustava vaikutus, niiden valmistus ja käyttö
Derivat av tiazolidin med diabetesmotverkande effekt,
5 framställning och användning av dessa

Esillä oleva keksintö liittyy joukkoon uusia tiatsolidin johdannaisia, joilla on
10 sokeritautia vastustava vaikutus nisäkkäissä ja menetelmiin ja koostumuksiin,
joissa käytetään näitä, kuten myös menetelmiin näiden valmistamiseksi.

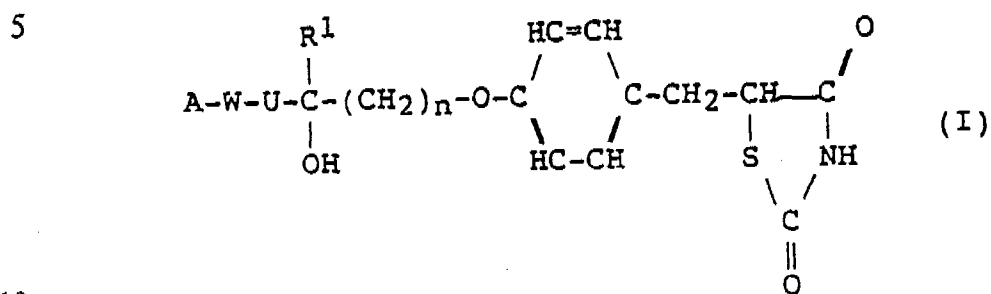
Tiatsolidin johdannaisia, joilla on kyky alentaa veren sokeriarvoja, on kuvattu
esimerkiksi japanilaisessa patenttihakemuksessa Kokai No. Sho 55-22636 (Tokko
15 No. Sho 62-42903), Euroopan patenttijulkaisuissa n:ot 139 421 ja 207 581,
japanilaisissa patenttihakemuksissa Kokai No. Sho 61-36284 ja No. Sho 62-5980
ja Y. Kawamatsu et al., Chem. Pharm. Bull., 30, 3580-3600 (1982). Kaikki nämä
tekniikan tason yhdisteet eroavat rakenteellisesti tämän keksinnön mukaisista
yhdisteistä.

20

Olemme nyt löytäneet joukon uusia tiatsolidin johdannaisia, joilla on erityisen
hyvä vaikutus, joissakin tapauksissa paljon parempi vaikutus kuin edellä viitatuil-
la tekniikan tason yhdisteillä. Erityisesti tämän keksinnön mukaisilla yhdisteillä
on merkittävä kyky estää sokerin muodostumista maksassa, jonka kyvyn odote-
25 taan johtavan nopeaan veren sokeriarvojen alentumiseen oleellisesti paremmin
kuin edellä viitatuilla tekniikan tason yhdisteillä ja tämä tekee yhdisteistä arvok-
kaita sairauksien, kuten sokeritaudin, käsittelyssä ja ennaltaehkäisyssä.

Tämä esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutus mahdollistaa
30 sokeritautiin liittyvien komplikaatioiden vähentämisen ja niitä voidaan siksi
käyttää erilaisten sellaisten sairauksien käsittelyyn ja ennaltaehkäisyyn, jotka
johtuvat korkeista veren sokeriarvoista, esimerkiksi veren runsasrasvaisuus,
sokeritauti ja niiden jälkitaudit.

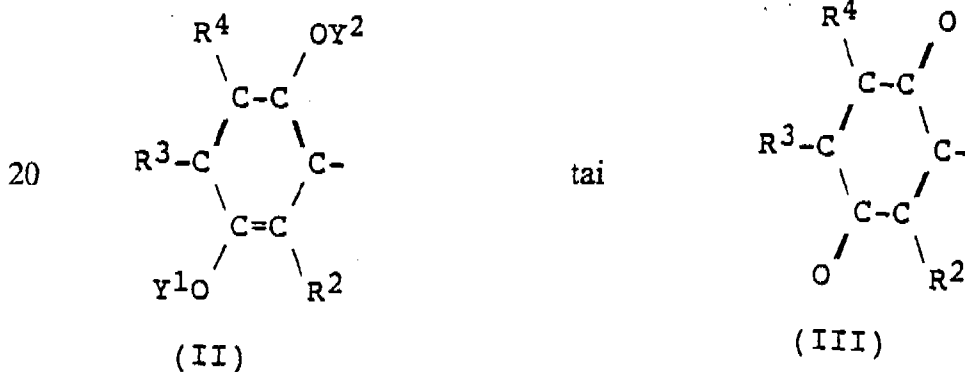
Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat kaavan (I) mukaiset yhdisteet:



jossa:

A on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä:

15



25

W on metyleeniryhmä ($>\text{CH}_2$), karbonyyliryhmä ($>\text{C}=\text{O}$) tai kaavan $>\text{C}=\text{N}-\text{OV}$ mukainen ryhmä

30 jossa V on vetyatomi, sulforyhmä, asyyliryhmä, joka määritellään seuraavassa tai alkyyliryhmä, jossa on 1-8 hiiliatomia ja joka on substituoinaton tai se on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla (a), joka määritellään seuraavassa;

U on metyleeniryhmä; tai ryhmiä W ja R^1 ei ole ja U on hiili-hiili kaksoissidos ryhmien A ja $-CR^1(OH)-$ ryhmien välillä kaavassa (I);

R^1 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-8 hiiliatomia;

5

R^2 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa vetyatomia tai alkyyliryhmää, jossa on 1-8 hiiliatomia;

R^3 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia;

10

Y^1 ja Y^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai hydroksia suojaava ryhmä, mainitun hydroksia suojaavan ryhmän ollessa edullisesti: alifaattinen asyyliryhmä, jossa on 1-25 hiiliatomia; halogenisoitu alkanoyyliryhmä, jossa on 2-6 hiiliatomia; alkoksialkanoyyliryhmä, jossa alkoksiosassa on 1-5 hiiliatomia ja alkanoyyliosassa on 2-6 hiiliatomia; alkenoyyli- tai alkynoyyliryhmä, jossa on 3-6 hiiliatomia; aromaattinen asyyliryhmä, jossa aryyliosassa on 6-14 rengashiiliatomia ja on karbosyklinen ryhmä, joka on substituimaton tai substituoitu 1-5 substituentilla (c), jotka määritellään myöhemmin; heterosyklinen ryhmä, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, joista 1 tai 2 on happi- ja/tai rikki- ja/tai typpiheteroatomeja, joka ryhmä voi olla substituimaton tai se voi olla substituoitu ainakin yhdellä substituentilla (c), jotka määritellään myöhemmin; tai happiatomilla; trisubstituoitu silyyliryhmä, jossa kaikki kolme tai kaksi tai yksi substituentaista ovat alkyyliryhmiä, joissa on 1-5 hiiliatomia, tai ei mikään, yksi tai kaksi substituentaista ovat aryylyliryhmiä, jotka määriteltiin edellä; alkoksialkyyliryhmä, jonka alkoksi- ja alkyyliosissa kaikissa on 1-5 hiiliatomia; alkoksisubstituoitu alkoksimetyyliryhmä, jonka jokaisessa alkoksiosassa on 1-5 hiiliatomia; halogenisoitu alkoksimetyyliryhmä, jonka alkoksiosassa on 1-5 hiiliatomia; halogenisoitu etyylyliryhmä; aryyliselenyyli-substituoitu etyylyliryhmä, jossa aryyliosassa on määritelty edellä; aralkyylyliryhmä jossa alkyyliosassa on 1-5 hiiliatomia ja aryyliosassa on karbosyklinen aryylyliryhmä, jossa on 6-14 rengashiiliatomia ja joka voi olla substituimaton tai sen aryyliosassa voi olla substituoitu alkyyliryhmällä, alkoksiryhmä, nitroryhmä, halogeeniatomi, syanoryhmä tai alkyleenidioksyryhmä,

20

25

30

jossa on 1-3 hiiliatomia; alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 2-7 hiiliatomia ja joka on substituimaton tai se voi olla substituoitu halogeeniatomilla tai trisubstituoidulla silyyliryhmällä, jotka määriteltiin edellä; alkenyylioksikarbonyyliryhmä, jossa alkenyyliosassa on 2-6 hiiliatomia; sulforyhmä; tai aralkyylioksikarbonyyliryhmä, jossa aralkyyliosassa on määritelty edellä;

n on 1, 2 tai 3;

mainittu asyyliiryhmä, joka sisältyy määrittelyyn V on: substituimaton alifaattinen asyyliiryhmä, joka sisältää 1-6 hiiliatomia; substituoitu alifaattinen asyyliiryhmä, joka sisältää 2-6 hiiliatomia ja joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla (b), jotka määritellään myöhemmin; aromaattinen asyyliiryhmä, jossa aryyliosassa on karboksyylinen aromaattinen rengas, jossa on 6-14 rengashiiliatomia ja joka on substituimaton tai on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla (c), jotka määritellään myöhemmin; tai heterosyklinen asyyliiryhmä, jossa on heterosyklinen rengas, joka sisältää 5 tai 6 rengasatomia, joista 1, 2 tai 3 ovat typpi- ja/tai happi- ja/tai rikkiheteroatomeja, heterosyklisen renkaan ollessa substituimaton tai se on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla (c), jotka määritellään myöhemmin, ja/tai ainakin yhdellä happiatomilla;

mainitut substituentit (a) on valittu seuraavista: alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-6 atomia, karboksiryhmät ja karbosykliset aryyliiryhmät, joissa on 6-10 rengashiiliatomia ja jotka ovat substituimattomia tai niissä on ainakin yksi substituentti, joka on valittu substitueista (c), jotka määritellään myöhemmin;

mainitut substituentit (b) on valittu seuraavista: halogeeniatomit ja alkoksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia;

mainitut substituentit (c) on valittu seuraavista: alkyyliryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, halogeeniatomit, halogenisoidut alkyyliryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, nitroryhmät, hydroksiryhmät, alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-6 hiiliatomia ja aryyliiryhmät, joissa on 6-10

rengashiiliatomia ja jotka ovat substituomattomia tai ne on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla (d), jotka määritellään myöhemmin; ja

5 mainitut substituentit (d) on valittu seuraavista: alkyyliryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, halogeeniatomit, halogenisoidut alkyyliryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, nitroryhmät ja hydroksiryhmät; ja niiden suolat.

10 Keksintö tarjoaa myös farmaseuttisen koostumuksen sokeritaudin tai veren runsasrasvaisuuden käsittelyyn tai ennaltaehkäisyyn, joka käsittää tehokkaan määrän aktiivista yhdistettä sekoitettuna farmaseuttisesti hyväksyttävään kanta-
15 jaan tai laimentimeen, jossa mainittu aktiivinen yhdiste on ainakin yksi kaavan (I) mukainen yhdiste, joka määriteltiin edellä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

Keksintö koskee lisäksi ainakin yhden kaavan (I) mukaisen yhdisteen käytön, joka määriteltiin edellä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käytön
20 terapiaan.

Lisäksi keksintö koskee ainakin yhden kaavan (I) mukaisen yhdisteen käyttöä, joka määriteltiin edellä tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan käyttöä
25 lääkkeen valmistamiseksi sokeritaudin tai veren runsasrasvaisuuden käsittelyyn tai ennaltaehkäisyyn nisäkkäissä, joka voi olla ihminen.

Keksintö koskee myös menetelmiä esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi, jotka menetelmät kuvataan yksityiskohtaisemmin jäljempänä.

30 Kun tässä viitataan substituentteihin yleisesti, mainitsematta erityisesti niiden lukumäärää, niiden lukumäärää ei periaatteessa rajoiteta, paitsi että niiden lukumäärää voi rajoittaa substituotavien asemien lukumäärä tai mahdollisesti steeriset esteet. Yleensä voidaan kuitenkin sanoa, että 1-5 sellaista substituenttia

on edullista, 1-3 edullisempaa ja 1 ollessa normaalisti edullisinta käyttää.

Keksinnön mukaisissa yhdisteissä, joissa R^1 on alkyyliryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut alkyyliketju, jossa on 1-8 hiiliatomia, ja edullisesti 1-4 hiiliatomia.

5 Esimerkkejä sellaisista alkyyliryhmistä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyli-, sek-butyli-, pentyyli-, isopentyyli-, heksyyli-, 1,3-dimetyylibutyli-, heptyli-, oktyli-, 1-metyyliheptyli- ja 2-etyyliheksyyli-ryhmät. Näistä metyyli-, etyyli- ja isobutyyliryhmät ovat edullisempia ja metyyli-ryhmä on edullisin.

10

Kun R^3 on alkyyliryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut alkyyliketju, jossa on 1-10 hiiliatomia, ja edullisesti 1-8 hiiliatomia, edullisemmin 1-4 hiiliatomia.

15 Esimerkkejä sellaisista alkyyliryhmistä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyli-, sek-butyli-, t-butyli-, pentyyli-, isopentyyli-, neopentyyli-, heksyyli-, 1,1-dimetyylibutyli-, 1,3-dimetyylibutyli-, heptyli-, oktyli-, 1-metyyliheptyli-, 2-etyyliheksyyli-, 1,1,3,3-tetrametyylibutyli-, nonyyli- ja dekyyliryhmät. Näistä pidämme edullisina metyyli- ja t-butyyliryhmiä, metyyli-ryhmän ollessa edullisin.

20 Kun R^2 tai R^4 ovat alkyyliryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut alkyyliryhmäketju, jossa on 1-8 hiiliatomia, ja edullisesti 1-3 hiiliatomia. Esimerkkejä sellaisista alkyyliryhmistä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyli-, sek-butyli-, pentyyli-, isopentyyli-, heksyyli-, 1,3-dimetyylibutyli-, heptyli-, oktyli-, 1-metyyliheptyli- ja 2-etyyliheksyyli-ryhmät. Näistä pidämme
25 edullisimpana metyyli-ryhmää.

Kun V on alkyyliryhmä, se voi olla suora tai haarautunut alkyyliryhmäketju, jossa on 1-8 hiiliatomia ja edullisesti 1-4 hiiliatomia ja siinä voi olla valinnaisesti substituentteja, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit (a), jotka on
30 määritelty edellä ja joista on esimerkkejä jäljempänä. Esimerkkejä sellaisista substituoimattomista ryhmistä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyli-, sek-butyli-, pentyyli-, isopentyyli-, heksyyli-, 1,3-dimetyy-

libutyyl-, heptyyli-, oktyyli-, 1-metyyliheptyyli- ja 2-etyyliheksyyli-ryhmät. Kun ryhmä on substituoitu, sillä on edullisesti 1-5 substituenttia (riippuen substituotavien paikkojen olemassaolosta), jotka on valittu substitueista (a), s.o.:

5 karbosykliset aryyli-ryhmät, joissa on 6-10 rengashiiliatomia ja edullisesti 6 tai 10 ja edullisimmin 6 rengashiiliatomia ja jotka voidaan valinnaisesti olla substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu seuraavista: alkyyliryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia (esim. metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyl-, sek-butyyl-, t-butyyl-, pentyyli- tai isopentyyliryhmät), halo-
10 geeniatomit (esim. kloori-, fluori-, bromi- tai jodiatomit) ja alkoksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia (esim. metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, isobutoksi-, sek-butoksi-, t-butoksi- tai pentyylioksi-ryhmät); esimerkkejä sellaisista substituoiduista ja substutoimattomista ryhmistä ovat fenyyli-, p-
metyylifenyyli-, m-kloorifenyyli- ja o-metoksifenyyli-ryhmät;

15

karboksiryhmä; ja

alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-6 hiiliatomia, kuten etoksikarbonyyli- ja t-butoksikarbonyyliryhmät.

20

Edullisia substituentteja (a) ovat alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-6 hiiliatomia ja karboksiryhmä, karboksiryhmän ollessa edullisin.

25

Näistä substituoiduista ja substutoimattomista alkyyliryhmistä metyyli-, alkoksikarbonyylimetyyli- ja karboksimetyyliryhmät ovat edullisempia, karboksimetyyli-ryhmän ollessa edullisin.

30

Kun V on asyyli-ryhmä, se voi olla suora tai haarautunut alifaattinen asyyli-ryhmäketju, joka sisältää 1-6 hiiliatomia, jos se on substituoimaton, tai 2-6 hiiliatomia, jos se on substituoitu; ja siinä on edullisesti 2-6 hiiliatomia joka tapauksessa, edullisemmin 2-4 hiiliatomia. Esimerkkejä sellaisista ryhmistä ovat asetyyli-, propionyyli-, butyryyli- ja heksanoyyli-ryhmät. Näistä asyyli-ryhmä on edullisin.

Sellainen ryhmä voi olla ja edullisesti on, substituomaton tai se voi olla substituoitu ainakin yhdellä substituentilla (b), joka on määritelty edellä ja josta on esimerkkejä jäljempänä, esim. halogeeniatomit tai alkoksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia.

5

Esimerkkejä ryhmistä ja atomeista, joita voi olla substitueissa (b), ovat:

halogeeniatomit, kuten kloori-, fluori-, bromi- ja jodiatomit; ja

10 alkoksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, kuten metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, isobutoksi-, sek-butoksi-, t-butoksi- ja pentyylioksiryhmät.

Vaihtoehtoisesti, kun V on aromaattinen asyyliryhmä, tämän aromaattinen osa on karbonyklinen aryyli-ryhmä, jossa on 6-14, ja edullisesti 6-10, vielä edullisemmin 6 tai 10 ja edullisimmin 6 rengashiiliatomia ja joka on substituomaton tai siinä on ainakin yksi substitueista (c), jotka on määritelty edellä ja joista on 15 esimerkkejä jäljempänä. Esimerkkejä sellaisista substituoiduista ja substituomattomista ryhmistä ovat bentsoyyli-, naftoyyli- (1- tai 2-naftoyyli), 3-metyylibentsoyyli-, 2,4-dimetyylibentsoyyli-, 4-etyylibentsoyyli-, 4-butyylibentsoyyli-, p-
 20 anisoyyli-, 4-etoksibentsoyyli-, 4-butoksibentsoyyli-, 3-klooribentsoyyli-, 2-bromibentsoyyli-, 4-fluoribentsoyyli-, 4-trifluorimetyylibentsoyyli-, 3-nitrobentsoyyli-, 2,4-dinitrobentsoyyli-, salisyloyyli- ja 4-hydroksibentsoyyliryhmät.

Vaihtoehtoisesti, kun V on heterosyklinen asyyliryhmä, siinä on 5 tai 6 rengasatomia, joista 1, 2 tai 3 ovat typpi- ja/tai happi- ja/tai rikkiheteroatomeja, heterosyklisen renkaan ollessa substituomaton tai ollessa substituoitu ainakin yhdellä substituentilla (c), jotka on määritelty edellä ja joista on esimerkkejä jäljempänä. Kun heterosyklisessä renkaassa on kolme heteroatomia, pidämme edullisena, että kaikki kolme olisivat typpi-atomeja tai että yksi tai kaksi (edullisesti kaksi) olisivat 25 typpi-atomeja ja vastaavasti kaksi tai yksi olisi happi- tai rikkiatomeja. Kun heterosyklisessä renkaassa on kaksi heteroatomia, nämä ovat edullisesti erilaisia tai molemmat ovat typpi-atomeja, edullisemmin yksi heteroatomeista on typpiato-

30

mi ja toinen on typpi-, happi- tai rikkiatomi, vielä edullisemmin typpi- tai happiatomi. Esimerkkejä sellaisista ryhmistä ovat 2-tenoyyli-, 3-furooyli-, pikolinoyyli-, 2-pyridiinikarbonyyli-, nikotinoyyli-, isonikotinoyyli-, 4-isoksatsolikarbonyyli-, 1-(1,2,3-triatsolyyli)karbonyyli-, 2-, 3- tai 4-piperidinyylikarbonyyli- ja
 5 1-pyrrolidinyylikarbonyyliryhmät. Sellaiset ryhmät voivat olla ja edullisesti ovat, substituomattomia tai voivat olla substituoituja yhdellä tai useammalla substituentilla (c), jotka on määritelty edellä ja joista on esimerkkejä jäljempänä. Kun ryhmä on substituoitu, substituenttien lukumäärä on edullisesti 1-5 (riippuen olemassaolevista substituotavista paikoista), edullisemmin 1-3 ja edullisimmin 1.

10

Yleisesti ottaen edulliset ryhmät ja atomit, joita V edustaa, ovat: vetyatomi; sulforyhmä; substituomaton alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia; substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, jossa substituentit ovat aryyli-ryhmiä (joissa on 6-10 rengashiiliatomia ja jotka ovat substituomattomia tai ovat substituoituja
 15 ainakin yhdellä alkyylisubstituentilla, jossa on 1-5 hiiliatomia), karboksiryhmät tai alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-6 hiiliatomia; alifaattinen karboksyylinen asyyli-ryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia; tai karbocyklinen aromaattinen karboksyylinen asyyli-ryhmä, jonka aryyliosassa on 6 tai 10 rengashiiliatomia, mainitun ryhmän ollessa substituomaton tai ollessa substituoitu ainakin yhdellä substituentilla (c), kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1.

20

Esimerkkejä ryhmistä ja atomeista, jotka voivat olla substituentteja (c), ovat:

alkyyliryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, kuten metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyli- sek-butyli-, t-butyli-, pentyli- ja isopentyyliryhmät;
 25

alkoksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, kuten metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, isobutoksi-, sek-butoksi-, t-butoksi-, pentylioksi- ja isopentylioksi-ryhmät;

30

halogeeniatomit, kuten ne, joita kuvattiin edellä substituenttien (b) yhteydessä;

halogenisoidut alkyyliryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, kuten kloorimetyyli-, fluorimetyyli-, bromimetyyli-, jodimetyyli-, dikloorimetyyli-, difluorimetyyli-, dibromimetyyli-, dijodimetyyli-, trikloorimetyyli-, trifluorimetyyli-, tribromimetyyli-, trijodimetyyli-, 2-kloorietyyli-, 2-fluorietyyli-, 2-bromietyyli-, 2-jodietyyli-, 2,2-dikloorietyyli-, 2,2-difluorietyyli-, 2,2-dibromietyyli-, 2,2-dijodietyyli-, 2,2,2-trikloorietyyli-, 2,2,2-trifluorietyyli-, 2,2,2-tribromietyyli- ja 2,2,2-trijodietyyliryhmät;

nitroryhmät ja hydroksiryhmät;

10

alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-6 hiiliatomia, joista on annettu esimerkkejä substituenttien (a) yhteydessä; ja

aryyliryhmät, jotka ovat substituomattomia tai jotka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla (d), jotka on määritelty edellä ja joista on esimerkkejä substituenttien (a) yhteydessä.

Kun yksi tai molemmat ryhmistä Y^1 ja Y^2 tarkoittaa hydroksia suojaavaa ryhmää, suojaavan ryhmän laatua ei erityisesti rajoiteta edellyttäen, että se voi toimia suojaavana ryhmänä reaktiossa yhdisteen valmistamiseksi tai toisessa reaktiossa, jolle yhdiste altistetaan, ja että, kun yhdistettä käytetään terapeuttisesti, se voidaan helposti hydrolysoida in vivo ja käyttää esilääkkeenä annostelun yhteydessä. Kun yhdistettä käytetään ei-terapeuttisiin tarkoituksiin, esim. väliaineena toisen yhdisteen valmistukseen, ei ole tietenkään välttämätöntä, valita suojaava ryhmä tämä vaatimus mielessä ja se voidaan valita yksinomaan sen käyttökelpoisuuden perusteella suojaavana ryhmänä reaktiossa. Esimerkkejä sellaisista suojaavista ryhmistä ovat:

alifaattiset asyyliryhmät, edullisesti: alkanoyyliryhmät, joissa on 1-25 hiiliatomia, edellisemmin 1-20 hiiliatomia, vielä edullisemmin 1-6 hiiliatomia ja edullisimmin 1-4 hiiliatomia, (kuten formyyli-, asetyyli-, propionyli-, butyryyli-, isobutyryyli-, pivaloyyli-, valeryyli-, isovaleryyli-, heksanoyyli-, heptanoyyli-, oktanoyyli-,

- lauroyyli-, myristoyyli-, tridekanoyyli-, palmitoyyli- ja stearoyyliryhmät, joista asetyyliryhmä on edullisin); halogenisoidut alkanoyyliryhmät, joissa on 2-6 hiiliatomia, erityisesti halogenisoidut asetyyliryhmät (kuten klooriasetyyli-, diklooriasetyyli-, triklooriasetyyli- ja trifluoriasetyyliryhmät); alemmat alkoksialkanoyyliryhmät, joiden alkoksiosassa on 1-5, edullisesti 1-3, hiiliatomia ja alkanoyliosassa on 2-6 hiiliatomia ja on edullisesti asetyyliryhmä (kuten metoksiasetyyliryhmä); ja sellaisten ryhmien tyydyttämättömät analogit, erityisesti alkenoyyli- tai alkynyoyyliryhmät, joissa on 3-6 hiiliatomia [kuten akryloyyli-, metakryloyyli-, propioloyyli-, krotonoyyli-, isokrotonoyyli- ja (E)-2-metyyli-2-butenoyyliryhmät];
- 10 aromaattiset asyyliryhmät, edullisesti aryylikarbonyyliryhmät, joiden aryyliosassa on 6-14, edullisemmin 6-10, vielä edullisemmin 6 tai 10 ja edullisimmin 6, rengashiiliatomia ja se on karbosyklinen ryhmä, joka on substituoiaton tai siinä on 1-5, edullisesti 1-3 substituenttia, jotka on valittu substitueista (c), jotka
- 15 määritellään edellä ja joista on esimerkkejä jäljempänä, edullisesti: substituoi-mattomat ryhmät (kuten bentsoyyli-, α -naftoyyli- ja β -naftoyyliryhmät); halo-genisoidut aryylikarbonyyliryhmät (kuten 2-bromibentsoyyli- ja 4-klooribentsoyy-liryhmät); alemmat alkyylisubstituoidut aryylikarbonyyliryhmät, jonka alkyylisubs-tituentissa tai jokaisessa sellaisessa on 1-5, edullisesti 1-4, hiiliatomia (kuten
- 20 2,4,6-trimetyylibentsoyyli- ja 4-toluoyyliryhmät); alemmat alkoksi-substituoidut aryylikarbonyyliryhmät, jonka alkoksisubstituentissa tai jokaisessa sellaisessa on 1-5, edullisesti 1-4, hiiliatomia (kuten 4-anisoyyliryhmä); nitro-substituoidut aryylikarbonyyliryhmät (kuten 4-nitrobentsoyyli- ja 2-nitrobentsoylliryhmät); alemmat alkoksikarbonyyli-substituoidut aryylikarbonyylihmät, jonka alkoksikar-bonyylisubstituentissa tai jokaisessa sellaisessa on 2-6 hiiliatomia [kuten 2-
- 25 (metoksikarbonyyli)bentsoylliryhmä]; ja aryyli-substituoidut aryylikarbonyyliryh-mät, joissa aryyli-substituentti on määritelty kuten edellä paitsi, että jos se substituoitu vielä yhdellä aryyli-ryhmällä, aryyli-ryhmä ei itse ole substituoitu aryyli-ryhmällä (kuten 4-fenyylibentsoylliryhmä);
- 30 heterosykliset ryhmät, joissa on 5 tai 6 rengasatomia, joista 1 tai 2 ovat happi- ja/tai rikki- ja/tai typpiheteroatomeja, edullisesti happi- tai rikkiatomeja, jotka

ryhmät voivat olla substituomattomia tai ne voi olla substituoitu ainakin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit (c), jotka on määritelty ja joista on esimerkkejä edellä, ja happiatomeja; edulliset heterosykliset ryhmät ovat täysin tyydyttyjä rengasjärjestelmiä; esimerkkejä ovat: tetrahydro-
 5 royranyyliryhmät, jotka voivat olla substituoituja tai substituomattomia, kuten tetrahydropyran-2-yyli-, 3-bromitetrahydropyran-2-yyli- ja 4-metoksitetrahydropyran-4-yyli-ryhmät; tetrahydrotiopyranyyliryhmät, jotka voivat olla substituoituja tai substituomattomia, kuten tetrahydrotiopyran-2-yyli- ja 4-metoksitetrahydrotiopyran-4-yyli-ryhmät; tetrahydrofuranyyliryhmät, jotka voivat olla substituoituja
 10 tai substituomattomia, kuten tetrahydrofuran-2-yyli-ryhmä; ja tetrahydrotienyyli-ryhmät, jotka voivat olla substituoituja tai substituomattomia, kuten tetrahydrotien-2-yyli-ryhmät;

tri-substituoidut allyyliryhmät, joissa kaikki kolme tai kaksi tai yksi substitueista ovat alkyyliryhmiä, joissa on 1-5, edullisesti 1-4, hiiliatomia, ja vastaavasti ei
 15 mikään, yksi tai kaksi substitueista ovat aryyli-ryhmiä, kuten määritellään edellä, mutta edullisesti fenyyli- tai substituoidut fenyyli-ryhmät, edullisesti: tri(alempi alkyylisilyyli)silyyli-ryhmät (kuten trimetyylisilyyli-, trietyylisilyyli-, isopropyyli-
 20 lidimetyylisilyyli-, t-butyylidimetyylisilyyli-, metyylidi-isopropyylisilyyli-, metyylidi-t-butyylisilyyli- ja tri-isopropyylisilyyli-ryhmät); ja tri(alempi alkyylisilyyli)silyyli-ryhmät, joissa yksi tai kaksi alkyyliryhmistä on korvattu aryyli-ryhmällä (kuten difenyylimetyylisilyyli-, difenyylibutyylisilyyli-, difenyyli-t-butyylisilyyli-, difenyyli-isopropyylisilyyli- ja fenyyli-
 isopropyylisilyyli- ja fenyyli-
 isopropyylisilyyli-ryhmät);

25 alkoksialkyyliryhmät, joissa alkoksi- ja alkyliosissa jokaisessa on 1-5, edullisesti 1-4, hiiliatomia, erityisesti alkoksimetyyliryhmät, ja sellaiset ryhmät, joissa on ainakin yksi, edullisesti 1-5, edullisemmin 1-3, ja edullisimmin 1, substituentti, edullisesti: alemmat alkoksimetyyliryhmät ja muut alkoksialkyyliryhmät (kuten metoksimetyyli-, 1,1-dimetyyli-1-metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, propoksimetyyli-, isopropoksimetyyli-, butoksimetyyli- ja t-butoksimetyyliryhmät); alemmat
 30 alkoksi-substituoidut alemmat alkoksimetyyliryhmät (kuten 2-metoksietoksimeetyli-ryhmä); halogenisoidut alemmat alkoksimetyyliryhmät [kuten 2,2,2-trikloorietok-

simetyyli- ja bis(2-kloorietoksi)metyyliryhmät] ja alemmat alkoksi-substituoidut etyyliryhmät (kuten 1-etoksietyyli-, 1-metyyli-1-metoksietyyli- ja 1-isopropoksietyyliryhmät);

- 5 muut substituoidut etyyliryhmät, edullisesti: halogenisoidut etyyliryhmät (kuten 2,2,2-trikloorietyyliryhmät); ja aryyliselenyyli-substituoidut etyyliryhmät, joissa aryyliosaa on määritelty kuten edellä [kuten 2-(fenyyliselenyyli)etyyliryhmät];

- 10 aralkyyli- ja alkyyliryhmät, edullisesti alkyyliryhmät, joissa on 1-4, edullisemmin 1-3 ja edullisimmin 1 tai 2, hiiliatomia, jotka on substituoitu 1-3 aryyli-ryhmällä, jotka on määritelty ja joista on esimerkkejä edellä, jotka voivat olla substituomattomia [kuten bentsyyli-, fenetyyli-, 1-fenyylityyli-, 3-fenyylipropyli-, α -naftyyli-, β -naftyyli-, difenyylimetyyli-, trifenyylimetyyli-, α -naftyyli-, 9-antryylimetyyli- ja 9-antryylimetyyliryhmät) tai substituoitu aryyliosassa alemmalla alkyyliryhmällä, alemmalla alkoksiryhmällä, nitroryhmällä, halogeeniatomilla, syanoryhmällä tai alkyleenidioksidiryhmällä, jossa on 1-3 hiiliatomia, edullisesti metyleenidioksidiryhmällä (kuten 4-metyylibentsyyli-, 2,4,6-trimetyylibentsyyli-, 3,4,5-trimetyylibentsyyli-, 4-metoksibentsyyli-, 4-metoksifenyylidifenyylimetyyli-, 2-nitrobentsyyli-, 4-nitrobentsyyli-, 4-klooribentsyyli-, 4-bromibentsyyli-, 4-syanobentsyyli-, 4-syanobentsyyli-, bis(2-nitrofenyyli)metyyli- ja piperonyyliryhmällä);

- 25 alkoksikarbonyyliryhmät, varsinkin sellaiset ryhmät, joissa on 2-7, edullisemmin 2-5, hiiliatomia ja jotka voivat olla substituomattomia (kuten metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, t-butoksikarbonyyli- ja isobutoksikarbonyyliryhmät tai substituoituja halogeeniatomilla tai tri-substituoidulla silyyliryhmällä, esim. tri(alempi alkyylisilyyli)ryhmällä (kuten 2,2,2-trikloorietoksikarbonyyli- ja 2-trimetyylisilylietoksikarbonyyliryhmällä);

- 30 alkenyylioksikarbonyyliryhmät, joiden alkenyyliosassa on 2-6, edullisesti 2-4, hiiliatomia (kuten vinyylioksikarbonyyli- ja allyylioksikarbonyyliryhmät);

sulforyhmät; ja

aralkyylioksidikarbonyyliryhmät, joiden aralkyyliosaa on määritelty kuten edellä ja joista on annettu esimerkkejä edellä, ja joissa aryyliarenkaassa, jos se on substitu-

5 oitu, on edullisesti yksi tai kaksi alemmaa alkoksi- tai nitrosubstituenttia (kuten bentsyylioksidikarbonyyli-, 4-metoksibentsyylioksidikarbonyyli-, 3,4-dimetoksibentsyylioksidikarbonyyli-, 2-nitrobentsyylioksidikarbonyyli- ja 4-nitrobentsyylioksidikarbonyyliryhmät).

10 Näistä pidämme edullisena alifaattisia asyyliryhmiä, joissa on 1-6 hiiliatomia, aromaattisia asyyliryhmiä ja sulforyhmiä; edullisempina alifaattisia asyyliryhmiä, joissa on 2-4 hiiliatomia, substituomattomia aromaattisia asyyliryhmiä ja sulforyhmää; ja edullisimpina alifaattisia asyyliryhmiä, joissa on 2-4 hiiliatomia, erityisesti asetyyliiryhmää.

15

Esimerkkejä ryhmistä ja atomeista, joita voidaan sisällyttää substituentteihin (d), ovat alkyyliryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, halogeeniatomit, halogenisoidut alkyyliryhmät, joissa on 1-3 hiiliatomia, nitroryhmät ja hydroksiryhmät, joista kaikista on esimerkkejä substituenttien (c)

20 yhteydessä.

Esillä olevan keksinnön yhdisteet sisältävät välttämättömästi ainakin yhden happaman vetyatomia (tiatsolidinirenkaan 3-asemassa) ja voi sisältää 1 tai 2 hapanta vetyatomia lisää (kun Y^1 ja/tai Y^2 on vetyatomi) ja yhdisteet voivat

25 siksi muodostaa suoloja emästen kanssa. Näiden suolojen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että kun ne on tarkoitettu terapeuttiseen käyttöön, ne ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä. Kun ne on tarkoitettu ei-terapeuttisiin tarkoituksiin, esim. välituotteiksi muiden ja mahdollisesti aktiivisempien yhdisteiden valmistukseen, tämäkään rajoitus ei päde. Esimerkkejä sellaisista suoloista

30 ovat: suolat, joissa on alkalimetalli, kuten natrium, kalium tai litium; suolat, joissa on maa-alkalimetalli, kuten barium tai kalsium; suolat, joissa on toinen metalli, kuten magnesium tai alumiini; orgaaniset emäksiset suolat, kuten suola,

joissa on disyκλοheksyyliamiini; ja suolat, joissa on emäksinen aminohappo, kuten lysiini tai arginiini. Kun katjoni on yksiarvoinen, esimerkiksi alkalimetalli, esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet voivat muodostaa mono-, di- tai tri-suoloja. Farmaseuttisesti hyväksyttäviä suoloja pidetään edullisina.

5

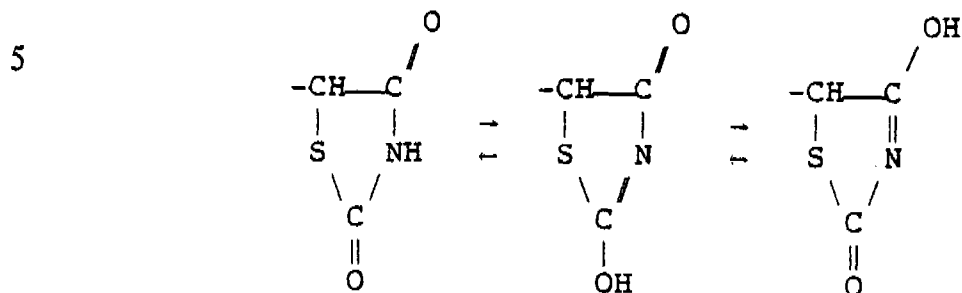
Myös kun W on kaavan $>C=N-OV$ mukainen ryhmä, tuloksena saatavat yhdisteet voivat muodostaa suoloja happojen kanssa. Näiden suolojen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että kun ne on tarkoitettu terapeuttiseen käyttöön, ne ovat farmaseuttisesti hyväksyttäviä. Kun ne on tarkoitettu ei-terapeuttisiin käyttöihin, tämäkään rajoitus ei päde. Esimerkkejä sellaisista suoloista ovat: suolat mineraalihappojen kanssa, jotka mineraalihapot varsinkin ovat vetyhalogeeneihappoja (kuten fluorivetyhappo, bromivetyhappo, jodivetyhappo tai kloorivetyhappo), typpihappo, hiilihappo, rikkihappo tai fosforihappo; suolat, alempien alkyylisulfonihappojen kanssa, kuten metaanisulfonihappo, 15 trifluorisulfonihappo tai etaanisulfonihappo; suolat aryylisulfonihappojen kanssa, kuten bentseenisulfonihappo tai p-tolueenisulfonihappo; suolat orgaanisten karboksyylihappojen kanssa, kuten etikkahappo, fumaarihappo, tartaarihappo, oksaalihappo, maleiinihappo, maliinihappo, sukkiinihappo tai sitruunahappo; ja suolat aminohappojen kanssa, kuten glutamiinihappo tai aspariinihappo.

20

Esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet sisältävät asymmetrisen hiiliatomin tiatsolidinirenkään 5-asemassa ja kun R^1 on alkyyliryhmä, hiiliatomi, johon R^1 liittyy, voi olla asymmetrinen. Yhdisteet voivat siksi muodostaa stereoisomeerejä. Vaikka kaikkia näitä esitetään tässä yhdellä ainoalla molekyylikaavalla, esillä 25 olevaan keksintöön kuuluu sekä yksittäisten, eristettyjen isomeerien että niiden seosten käyttö, mukaanlukien niiden rasemaatit. Kun käytetään stereospesifisiä synteetikniikoita tai optisesti aktiivisia yhdisteitä lähtöaineina näiden yhdisteiden valmistuksessa, yksittäiset isomeerit voidaan valmistaa suoraan; toisaalta, jos valmistetaan isomeerien seos, yksittäiset isomeerit voidaan saada tavanomaisilla 30 erottelutekniikoilla tai seosta voidaan käyttää sellaisenaan ilman erottelua.

Lisäksi kaavan (I) mukaisen yhdisteen tiatsolidiniosa voi olla seuraavassa

esitettyjen tautomeeristen isomeerien muodossa, mutta yleensä kaikkia näitä tautomeerejä esitetään tässä yhdellä ainoalla kaavalla (I):



Esillä olevan keksinnön mukaiset edulliset yhdisteet ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, joissa:

15 A on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, joka määriteltiin edellä;

W on metyleeniryhmä, karbonyyliryhmä tai kaavan $=C=N-OV$ mukainen ryhmä

jossa V on vetyatomi, substituoinaton alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai
 20 substituoitu alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia, joissa substituentit on valittu aryyliiniryhmistä, joissa 6-10 rengashiiliatomia, jotka on substituoinattomia tai on substituoitu ainakin yhdellä alkyylisubstituentilla, jossa on 1-5 hiiliatomia, karboksiryhmät ja alkoksikarbonyyliryhmät, joissa on 2-6 hiiliatomia;

25 U on metyleeniryhmä;

R^1 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^2 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alkyyliryhmä,
 30 jossa on 1-3 hiiliatomia;

R^3 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

Y^1 ja Y^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, alifaattinen asyyliiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, aromaattinen asyyliiryhmä, joka määriteltiin edellä tai sulforyhmä; ja

5 n on 1 tai 2.

Esillä olevan keksinnön vielä edullisemmat yhdisteet ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat, joissa:

10 A on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, joka määriteltiin edellä;

W on metyleeniryhmä tai kaavan $=C=N-OV$ mukainen ryhmä

15 jossa V on vetyatomi, substituoinaton alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia tai substituoitu alkyyliryhmä, jossa on ainakin yksi karboksisisubstituentti;

U on metyleeniryhmä;

20 R^1 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^2 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia;

25 R^3 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

Y^1 ja Y^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, alifaattinen asyyliiryhmä, jossa on 2-4 hiiliatomia, substituoinaton aromaattinen asyyliiryhmä tai sulforyhmä; ja

30 n on 1 tai 2.

Esillä olevan keksinnön edullisimmat yhdisteet ovat ne kaavan (I) mukaiset

yhdisteet ja niiden suolat, joissa:

A on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, joka määriteltiin edellä, varsinkin kaavan (III) mukainen ryhmä:

5

W on metyleeniryhmä tai kaavan $=C=N-OV$ mukainen ryhmä

jossa V on vetyatomi, karboksimeetyyliryhmä tai 1-karboksi-1-metyylietyyliryhmä, varsinkin vetyatomi,

10

erityisen edullisena pidämme yhdisteitä, joissa W on metyleeniryhmä;

U on metyleeniryhmä;

15 R^1 on metyyliryhmä;

R^2 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai metyyliryhmä;

20 R^3 on metyyli- tai t-butyyliryhmä, varsinkin metyyliryhmä;

Y^1 ja Y^2 ovat samanlaisia ja kumpikin tarkoittaa vetyatomia tai alifaatista asyyliiryhmää, jossa on 2-4 hiiliatomia, varsinkin vetyatomia tai asetyyliiryhmää; ja

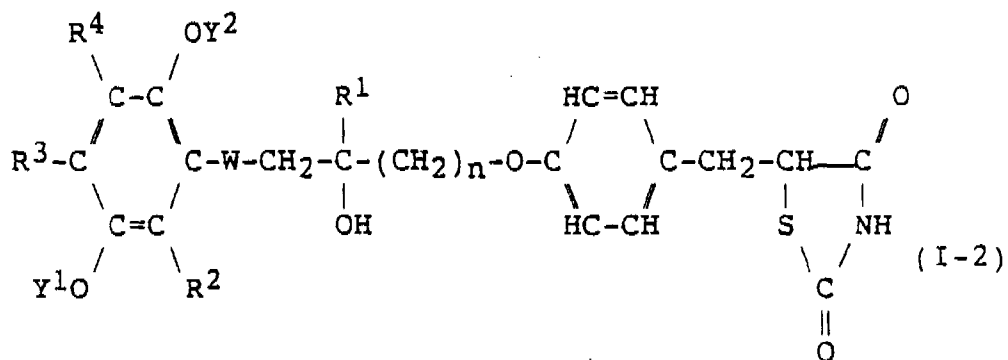
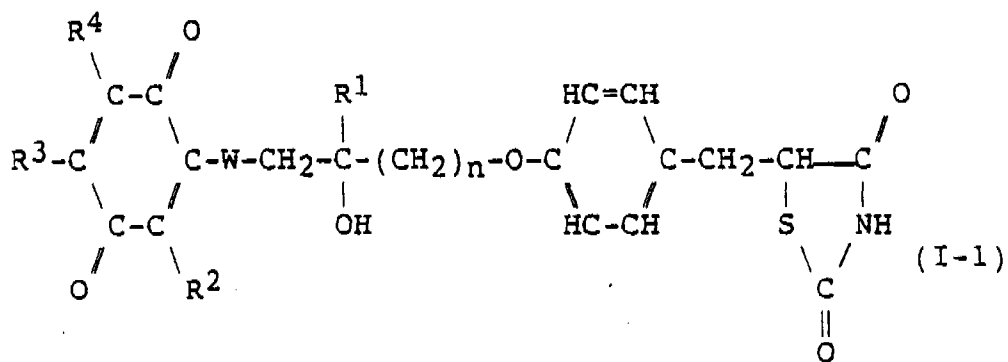
25 n on 1.

Erityisiä esimerkkejä esillä olevan keksinnön mukaisista tiatsolidinin johdannaisista ovat ne kaavan (I-1) ja (I-2) mukaiset yhdisteet, joissa substituentit on määritelty, kuten seuraavissa taulukoissa 1 ja 2, s.o. taulukko 1 liittyy kaavan (I-1) ja taulukko 2 liittyy kaavaan (I-2). Taulukossa on käytetty seuraavia lyhennyksiä:

30

	Ac	asetyyli
	Boz	bentsoyyli
	iBu	isobutytyli
	tBu	t-butytyli
5	Et	etyyli
	Me	metyyli
	Oc	oktyyli
	Ph	fennyli
	Pn	pentyyli
10	iPr	isopropyyli
	Sfo	sulfo
	Tmbh	1,1,3,3-tetrametyyliibutytyli

15



Taulukko 1

	Yhdiste n:o	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	W	n
5	1-1	Me	Me	Me	Me	CH ₂	1
	1-2	Me	Me	Me	Me	CH ₂	2
	1-3	Me	Me	Me	Me	C=O	1
10	1-4	Me	Me	Me	Me	C=NOH	1
	1-5	Me	Me	Me	Me	C=NOCOMe	1
	1-6	Me	Me	Me	Me	C=NOCOPh	1
	1-7	Me	Me	Me	Me	C=NOMe	1
	1-8	Me	Me	Me	Me	C=NOCH ₂ Ph	1
15	1-9	Me	Me	Me	Me	C=NOCH ₂ (p-MePh)	1
	1-10	Me	Me	Me	Me	C=NOCH ₂ COOH	1
	1-11	Me	Me	Me	Me	C=NOCH ₂ COOEt	1
	1-12	Me	Me	Me	Me	C=NOCMe ₂ COOH	1
	1-13	Me	H	tBu	H	CH ₂	1
20	1-14	Me	H	tBu	H	CH ₂	2
	1-15	Me	H	tBu	H	C=O	1
	1-16	Me	H	tBu	H	C=NOH	1
	1-17	Et	Me	Me	Me	CH ₂	1
	1-18	iB u	Me	Me	Me	CH ₂	1
25	1-19	iB u	Me	Me	Me	C=O	1
	1-20	Pn	Me	Me	Me	CH ₂	1
	1-21	H	Me	Me	Me	CH ₂	1
	1-22	Me	H	iPr	H	CH ₂	1
	1-23	iBu	H	tBu	H	CH ₂	1
30	1-24	Oc	Me	Me	Me	CH ₂	1
	1-25	Oc	Me	Me	Me	C=O	1
	1-26	Me	H	Tmb	H	CH ₂	1
	1-27	Me	H	Tmb	H	CH ₂	2

1-28	Me	H	Tmb	H	C=O	1
1-29	Me	H	Tmb	H	C=NOH	1
1-30	iBu	H	Tmb	H	C=NOCH ₂ COOH	1
1-31	Oc	H	Tmb	H	C=NOCH ₂ COEt	

5

Taulukko 2

10	Yhdiste n:o	Y ¹	Y ²	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	W	n
	2-1	H	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂	1
	2-2	H	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂	2
	2-3	H	H	Me	Me	Me	Me	C=O	1
15	2-4	H	H	Me	Me	Me	Me	C=NOH	1
	2-5	H	H	Me	Me	Me	Me	C=NOMe	1
	2-6	H	H	Me	Me	Me	Me	C=NOCH ₂ COOH	1
	2-7	H	H	Me	Me	Me	Me	C=NOC(Me) ₂ COOH	1
	2-8	H	H	Et	Me	Me	Me	CH ₂	1
20	2-9	H	H	Me	H	iBu	H	CH ₂	1
	2-10	H	H	H	H	H	H	CH ₂	1
	2-11	H	H	iBu	H	H	H	C=O	1
	2-12	Ac	Ac	Me	Me	Me	Me	CH ₂	1
	2-13	Ac	Ac	Me	Me	Me	Me	CH ₂	2
25	2-14	Ac	Ac	Me	Me	Me	Me	C=O	1
	2-15	Ac	Ac	Et	Me	Me	Me	C=NOH	1
	2-16	Ac	Ac	Me	Me	Me	Me	CH ₂	1
	2-17	Sfo	H	Me	Me	Me	Me	CH ₂	1
	2-18	H	Ac	Me	Me	Me	Me	CH ₂	1
30	2-19	H	Sfo	Me	Me	Me	Me	CH ₂	1
	2-20	Sfo	Sfo	Me	Me	Me	Me	CH ₂	1
	2-21	Boz	Boz	Me	Me	Me	Me	CH ₂	1

Esillä olevan keksinnön mukaisista yhdisteistä yhdisteet n:ot 1-1, 1-2, 1-4, 2-1, 2-4, 2-12, 2-13, 2-17 ja 2-19 ovat edullisia. Vielä edullisempia yhdisteitä ovat yhdisteet n:o:

5 1-1. 5-{4-[2-hydroksi-2-metyyli-4-(3,5,6-trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)butoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiini;

2-1. 5-{4-[4-(2,5-dihydroksi-3,4,6-trimetyylifenylyli)-2-hydroksi-2-metyyli]butoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiini; ja

10

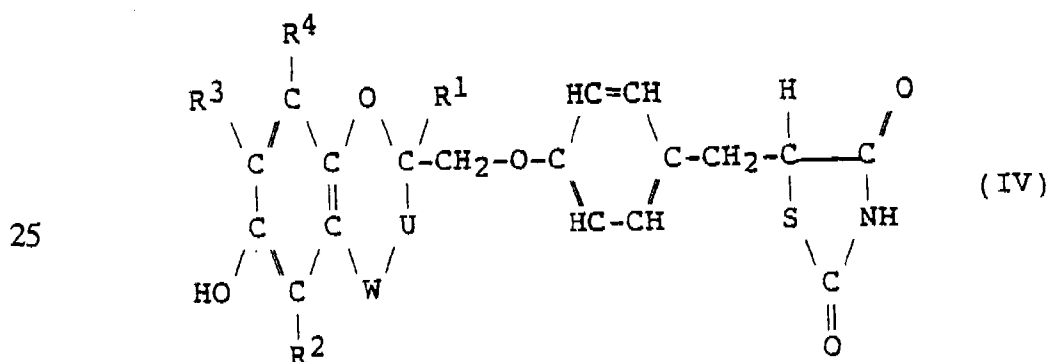
2-12. 5-{4-[4-(2,5-diasetoksi-3,4,6-trimetyylifenylyli)-2-hydroksi-2-metyyli]butoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiini.

Näistä pidämme edullisimpana yhdistettä n:o 1-1.

15

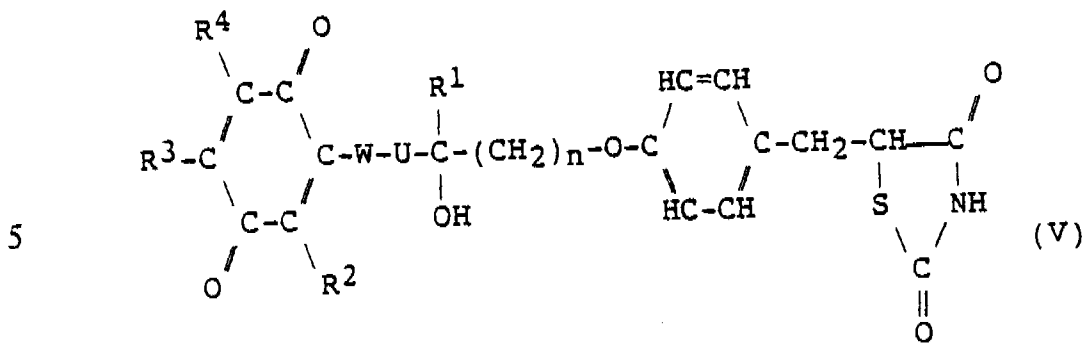
Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa erilaisilla hyvin tunnetuilla menetelmillä tämän tyyppisten yhdisteiden valmistamiseen. Yleisesti ottaen ne voidaan esimerkiksi valmistaa seuraavien vaiheiden kautta:

20 (a) hapetetaan kaavan (IV) mukainen yhdiste:



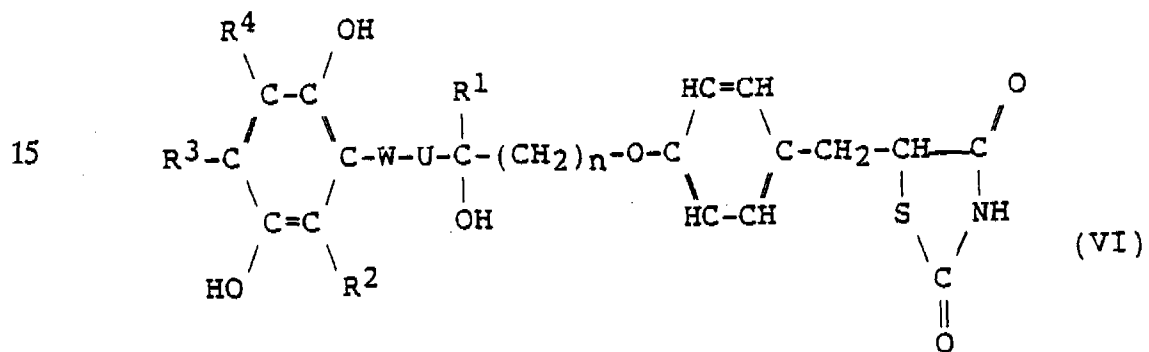
(jossa R¹, R², R³, R⁴, U, W ja n on määritelty, kuten edellä) kaavan (V) mukaisen yhdisteen saamiseksi:

30



(jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , U, W ja n on määritelty, kuten edellä);

- 10 (b) vaadittaessa pelkistetään kaavan (V) mukainen yhdiste kaavan (VI) mukaisen yhdisteen saamiseksi:



- 20 (jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , U, W ja n on määritelty, kuten edellä);

(c) vaadittaessa suojataan missä vaan vaiheessa (b), (d) tai (e) tuotetun yhdisteen hydroksiryhmät kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa yksi tai molemmat ryhmistä Y^1 ja Y^2 ovat hydroksia suojaavia ryhmiä;

25

(d) vaadittaessa muunnetaan ryhmän W edustama ryhmä missä vain vaiheessa (a), (b), (c) tai (e) saatu yhdiste joksikin muuksi näin edustetuksi ryhmäksi; ja

- 30 (e) vaadittaessa muodostetaan missä vain vaiheessa (a), (b), (c) ja (d) tuotetun yhdisteen suola.

Edellä olevan sarjan vaiheessa (a) kaavan (V) mukainen yhdiste valmistetaan

hapettamalla kaavan (IV) mukainen yhdiste. Kaavan (IV) mukainen yhdiste on tunnettu yhdiste ja on esimerkiksi kuvattu Euroopan patenttijulkaisuissa n:ot 139 421 ja 207 581 ja japanilaisessa patenttihakemuksessa Kokai n:o Sho 61-36284.

- 5 Hapetusreaktio voidaan suorittaa käyttämällä mitä vain hapetusainetta, joka tunnetaan kromaanien renkaana ⁹vaushapetukseen???? ja niihin liittyviin yhdisteisiin bentsokinoneiksi, ja esimerkkejä sellaisista hapetusaineista ovat: kolmiarvoiset rautasuolat, kuten ferrikloridi, ferribromidi tai ferrisulfaatti; kaksiarvoiset kuparisuolat, kuten kuparisulfaatti, kuparikloridi tai kupariasetaatti; ja orgaaniset
- 10 vapaat radikaalit, kuten yhdisteet, joissa on N-oksyyliryhmä, esimerkiksi 2,2,6,6-tetrametyylipiperidiini-1-oksyyli tai 2,2,6,6-tetrametyyli-4-okso-piperidiini-1-oksyyli. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti käyttämällä 0,5-15 moolia, edullisemmin 2-8 moolia hapetusainetta jokaista kaavan (IV) mukaisen lähtöaineen moolia kohden. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen
- 15 läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen liittyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit, ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: ketonit, kuten asetoni tai metyylietyyliketoni; alkoholit, kuten metanoli tai etanoli; tai minkä vain yhden tai useamman näiden
- 20 orgaanisten liuottimien seos veden kanssa. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0-50 °C, edullisemmin 15-30 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti, riippuen monesta tekijästä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu. Sillä edellytyksellä
- 25 että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, muutama minuutti - 30 tuntia, edullisemmin 3 minuuttia - 20 tuntia tavallisimmin kuitenkin riittää.

- Tuloksena saatu kaavan (V) mukainen yhdiste on esillä olevan keksinnön
- 30 mukainen yhdiste ja voi olla haluttu lopputuote. Jos kuitenkin halutaan valmistaa kaavan (I) mukainen yhdiste, jossa A on kaavan (II) mukainen ryhmä ja Y¹ ja Y² molemmat ovat vetyatomeja, s.o. kaavan (VI) mukainen yhdiste, tämä

voidaan valmistaa pelkistämällä kaavan (V) mukainen yhdiste vaiheessa (b).

Pelkistysreaktio voidaan suorittaa saattamalla kaavan (V) mukainen yhdiste kosketukseen sopivan pelkistysaineen kanssa. Käytetyn pelkistysaineen laatua ei erityisemmin rajoiteta tässä reaktiossa, ja mitä vain pelkistysainetta, joka kykenee pelkistämään bentsokinonin dihydroksibentseeniyhdisteeksi, voidaan yhtä hyvin käyttää tässä. Esimerkkejä erityisen sopivista pelkistysaineista ovat metalliboori-
 5 hydridit, varsinkin alkalimetalliboorihydridit, kuten natriumboorihydridit tai kaliumboorihydridi. Pelkistysaineen määrä ei ole kriittinen reaktiolle, vaikka taloudellisista syistä on edullista, että määrä olisi ainakin ekvimolaarinen kaavan
 10 (V) mukaisen yhdisteen suhteen. Yleensä reaktio normaalisti suoritetaan käyttämällä 1-20 moolia, ja edullisesti pelkistysaineen suurta ylimäärää jokaista kaavan (V) mukaisen yhdisteen moolia kohden. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai
 15 siihen liittyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli tai etyleeniglykolimonometyylietteri; ja eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-
 20 alueella ja täsmällinen reaktiolämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0-100 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa muutama minuutti -
 25 30 tuntia yleensä kuitenkin riittää.

Vaiheessa (b), kun W on karbonyyliryhmä, pelkistys voidaan suorittaa ilman, että karbonyyliryhmä suojataan, mutta pidämme edullisena, että karbonyyliryhmä suojataan ennen tätä reaktiota. Karbonyyliä suojaavan ryhmän laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta pelkistysreaktioon. Esimerkkejä sopivista karbonyyliä suojaavista ryhmistä ovat
 30 ne kaavan $-X-(CH_2)_p-X-$ mukaiset ryhmät (jossa X on happi- tai rikkiatomi ja

- p on 2 tai 3), esimerkiksi etyleenidioksi-, trimetyleenidioksi-, etyleeniditio- ja trimetyleeniditioryhmät. Nämä suojaryhmät voidaan johtaa vastaavista kaavan $H-X-(CH_2)_p-X-H$ mukaisista glykoleista, joita esimerkiksi ovat etyleeniglykoli, trimetyleeniglykoli, etyleeniditioglykoli tai trimetyleeniditioglykoli, happokatalysaattorin läsnäollessa, joka esimerkiksi on vetykloridi tai rikkihappo. Yhdisteet, joissa on suojattu karbonyyliryhmä, voidaan sitten pelkistää, kuten edellä on kuvattu, jonka jälkeen suojaryhmä voidaan poistaa tavanomaisin keinoin halutun kaavan (VI) mukaisen yhdisteen saamiseksi.
- 10 Kun W on kaavan $=C=N-OV$ mukainen ryhmä (jossa V on määritelty kuten edellä), haluttu kaavan (VI) mukainen yhdiste voidaan valmistaa pelkistämällä, kuten edellä on kuvattu vaiheessa (b), pitämällä kaavan $=C=N-OV$ mukainen ryhmä koskemattomana. Pidämme kuitenkin edullisena sen sijasta valmistaa vastaava kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa W on karbonyyliryhmä ja sitten
- 15 muuntaa tämä karbonyyliryhmä kaavan $=C=N-OV$ mukaiseksi ryhmäksi. Tämä voidaan saavuttaa antamalla kaavan (VI) mukainen yhdiste reagoida, jossa W on karbonyyliryhmä, oksimointiaineen kanssa, joka esimerkiksi on kaavan H_2N-OV mukainen hydroksyyliamiini (jossa V on määritelty kuten edellä) tai sen suolan kanssa, joka voi olla suola epäorgaanisen tai orgaanisen hapon kanssa. Reaktio
- 20 voidaan suorittaa menetelmällä, joka on kuvattu Euroopan patenttijulkaisussa n:o 207 581. Kaavan (VI) mukaisen yhdisteen reaktiossa, jossa W on karbonyyliryhmä, kaavan H_2N-OV mukaisen hydroksyyliamiinin kanssa (jossa V on määritelty kuten edellä), reagenssien välistä moolisuhdetta ei erityisemmin rajoiteta. Pidämme kuitenkin edullisena, että reaktio suoritettaisiin käyttämällä oksimointi-
- 25 aineen ekvimolaarista määrää tai sen ylimäärää, edullisesti suurta ylimäärää, esim. 1-50 moolia hydroksyyliamiinia jokaista kaavan (VI) mukaisen yhdisteen moolia kohden. Kun kaavan H_2N-OV mukaista hydroksyyliamiinia käytetään epäorgaanisen hapon suolan muodossa, reaktio suoritetaan edullisesti happoa sitovan aineen läsnäollessa. Esimerkkejä sopivista happoa sitovista aineista ovat:
- 30 alkalimetallihydroksidit, kuten natriumhydroksi tai kaliumhydroksidi; ja alkalimetallikarbonaatit, kuten natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti. Happoa sitovan aineen määrä edullisesti ei ylitä yhtä mooliekvivalenttia jokaista epäorgaanisen

hapon suolan moolia kohden. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen liittyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit, ainakin jossain määrin.

5 Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli tai etyleeniglykolimonometyyleetteri; eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, varsinkin dialkyyliformamidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; sulfonit, kuten sulfolaani; orgaaniset emäkset, kuten trietyyliamiini tai pyridiini; vesi; tai

10 kahden tai useamman näiden liuottimien seos. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen käytetty reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0-100 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja liuottimen laatu. Sillä

15 edellytyksellä että reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, muutama minuutti - noin 10 päivää normaalisti kuitenkin riittää.

Kaavan (VI) mukainen yhdiste, jossa W on karbonyyliryhmä, voidaan haluttaessa valmistaa käsittelemällä vastaavaa kaavan (VI) mukaista yhdistettä, jossa W on

20 kaavan $=C=N-OV$ mukainen ryhmä (jossa V on määritelty kuten edellä) hapon kanssa. Sopivia happoja ovat epäorgaaniset hapot, kuten kloorivetyhappo, bromivetyhappo tai rikkihappo. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen liittyviin

25 reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alkoholit, kuten metanoli, etanoli, propanoli, butanoli tai etyleeniglykolimonometyyleetteri; eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, varsinkin dialkyyliformamidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; sulfonit,

30 kuten sulfolaani; orgaaniset emäkset, kuten trietyyliamiini tai pyridiini; vesi; tai kahden tai useamman näiden liuottimien seos. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle.

Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 20-100 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monesta tekijästä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa muutama minuutti -
 5 muutama päivä normaalisti kuitenkin riittää.

Vaiheessa (c) yksi tai molemmat yhdisteiden hydroksiryhmät [kaava (I), jossa Y^1 ja Y^2 molemmat ovat vetyatomeja] voidaan suojata tavanomaisin keinoin. Kuten alalla hyvin tiedetään, sen reaktion laatu, jota käytetään näiden ryhmien suojaamiseksi, riippuu siihen vietävän suojaryhmän laadusta.
 10

Kun esimerkiksi hydroksia suojaava ryhmä on alifaattinen tai aromaattinen asyyliryhmä, reaktio voidaan suorittaa käyttämällä asylointiainetta, esim. kuten on kuvattu Euroopan patenttijulkaisussa n:o 207 581. Asylointi voidaan toisin sanoen suorittaa käyttämällä sen orgaanisen hapon reaktiivista johdannaista, joka vastaa asyyliryhmää, joka halutaan introdusoida, esimerkiksi sen happoanhydridiä tai happohalidia. Asylointiaineen ja lähtöaineen välistä moolisuhdetta ei erityisemmin rajoiteta, mutta reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä asylointiaineen mooliylimäärää, edullisesti 1-10 moolia asylointiainetta lähtöaineen moolia
 15 kohden. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: etteerit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani;
 20 aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; alifaattiset ja sykloalifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani, sykloheksaani tai heptaani; halogenisoidut hiilivedyt, varsinkin halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi; orgaaniset emäkset, kuten pyridiini tai trietyyliamiini; amidit, varsinkin dialkyyliformamidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; sulfonit, kuten sulfolaa-
 25 ni; vesi; tai kahden tai useamman näiden liuottimien seos. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen
 30

keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0-100 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monesta tekijästä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja liuottimien laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa
 5 muutama minuutti - noin 20 tuntia normaalisti kuitenkin riittää.

Kun hydroksia suojaava ryhmä on heterosyklinen ryhmä, kuten tetrahydropyranyyli-, tetrahydrotiopyranyyli-, tetrahydrofuranyyli- tai tetrahydrotienyyli-ryhmä, suojareaktio voidaan suorittaa antamalla lähtöaineen reagoida vastaavan heterosyklisen yhdisteen kanssa, joka esimerkiksi on dihydropyraani, dihydrotiopyraani, dihydrotiofeeni tai 4-metoksi-5,6-dihydro(2H)pyraani. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti pienen epäorgaanisen happomäärän läsnäollessa, joka esimerkiksi on kloorivetyhappo, rikkihappo, forssorihappo tai fosforioksidikloridi tai orgaanisen hapon läsnäollessa, joka esimerkiksi on *p*-tolueenisulfonihappo,
 10 trifluoretikkahappo, pikriinihappo tai bentseenisulfonihappo. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti myös liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat:
 15 eetterit, kuten tetrahydrofuraani; nitrilit, kuten asetnitrilit; halogenisoidut hiilivedyt, varsinkin halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten kloroformi ja metyleenikloridi; ja amidit, varsinkin dialkyyliformamidit, kuten dimetyyliformamidi. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa
 25 reaktio lämpötilassa 0 °C - huoneen lämpötila. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monesta tekijästä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytettyjen liuottimien laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa 30 minuuttia - noin 8 tuntia normaalisti kuitenkin riittää.

30

Kun hydroksia suojaava ryhmä on silyyli-ryhmä, suojareaktio voidaan suorittaa antamalla lähtöaineen reagoida silyyliyhdisteen kanssa, jonka laatu riippuu

introduoitavan suojaryhmän laadusta, edullisesti sen silyylihalidi, edullisemmin kloridi, kuten trimetyylisilyylikloridi, dimetyyli-t-butyylisilyylikloridi tai difenyyli-t-butyylisilyylikloridi. Reaktio suoritetaan edullisesti orgaanisen emäksen läsnäollessa, joka esimerkiksi on trietyyliamiini, dimetyyliaminopyridiini, imidatsoli tai pyridiini tai sulfidi, kuten litiumsulfidi. Reaktio suoritetaan myös normaalisti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: etteerit, kuten tetrahydrofuraani; nitriilit, kuten asetnitrili; halogenisoidut hiilivedyt, varsinkin halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten kloroformi tai metyleenikloridi; amidit, varsinkin dialkyyliformamidit, kuten dimetyyliformamidi; ja orgaaniset emäkset, kuten trietyyliamiini tai pyridiini. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio suunnilleen huoneen lämpötilassa. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monesta tekijästä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytettyjen liuottimien laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa 30 minuuttia - noin 8 tuntia normaalisti kuitenkin riittää.

Kun hydroksia suojaava ryhmä on alkoksialkyyli- tai aralkyyliryhmä, suojarreaktio voidaan suorittaa antamalla lähtöaineen reagoida alkoksialkylointi tai aralkylointiaineen kanssa. Reaktio voidaan suorittaa käyttämällä menetelmää, joka on kuvattu Euroopan patenttijulkaisussa n:o 207 581. Tämä tarkoittaa sitä, että reaktio suoritetaan käyttämällä alkoksialkyylihalidia (edullisesti bromidia), joka esimerkiksi on kloorimetyylimetyylieetteri, alkoksialkylointiaineena tai käyttämällä aralkyylihalidia (edullisesti -bromidia), joka esimerkiksi on bentsyylikloridi tai bentsyylibromidi, aralkylointiaineena. Alkoksialkylointi- tai aralkylointiaineen ja lähtöaineen välistä moolisuhdetta ei erityisemmin rajoiteta, mutta reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä alkoksialkylointi- tai aralkylointiaineen molaarista ylimäärää, edullisesti 1-10 moolia alkoksialkylointi- tai aralkylointiainetta jokaista lähtöaineen moolia kohden. Reaktio suoritetaan edullisesti emäksen läsnäollessa,

jonka laatu ei ole kriittinen sillä edellytyksellä, että se ei haitallisesti vaikuta molekyylin muihin osiin. Esimerkkejä sopivista emäksistä ovat: alkalimetallikarbonaatit tai -bikarbonaatit, esimerkiksi natriumkarbonaatti, kaliumkarbonaatti, natriumbikarbonaatti tai kaliumdikarbonaatti; alkalimetallihydroksidit tai maa-alkalimetallihydroksidit, esimerkiksi natriumhydroksidi, kaliumhydroksidi tai kalsiumhydroksidi; alkalimetallihydridit, esimerkiksi natriumhydridi tai kaliumhydridi; alkalimetallialkoksidit, esimerkiksi natriummetoksidi, natriumetoksidi tai kalium-t-butoksidi; orgaaniset litiumyhdisteet, esimerkiksi butyyllitium tai t-butyyllitium; litiumdialkyliamidit, esimerkiksi litiumdi-isopropyliamidi tai litiumdisykloheksyyliamidi; ja orgaaniset emäkset, esimerkiksi pyridiini tai trietyyliamiini. Näistä alkalimetallikarbonaatit, kuten kaliumkarbonaatti, ovat edullisia. Reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä 1-10 moolia emästä jokaista lähtöaineen moolia kohden, ja reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai reaktioon sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit, ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani, heptaani tai sykloheksaani; aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni tai ksyleeni; halogenisoidut hiilivedyt, varsinkin halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi; alkoholit, kuten metanoli, etanoli tai t-butanoli; ketonit, kuten asetoni tai metyylietyyliketoni; orgaaniset emäkset, kuten pyridiini tai trietyyliamiini; amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; sulfonit, kuten sulfolaani; vesi; tai kahden tai useamman näiden liuottimien seos. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktiolämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa -10 °C - 100 °C. Reaktiolle vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja käytettyjen reagenssien ja liuottimien laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa muutama minuutti - muutama päivä normaalisti kuitenkin riittää.

Kun hydroksia suojaava ryhmä on alkoksikarbonyyliryhmä, suojareaktio voidaan suorittaa antamalla lähtöaineen reagoida alkoksikarbonyylihalidin kanssa, joka esimerkiksi on alkoksikarbonyylikloridi. Reaktio suoritetaan edullisesti ja normaalisti orgaanisen emäksen läsnäollessa, varsinkin tertieerisen amiiniemäksen, joka esimerkiksi on trimetyyliamini, trietyyliamini tai pyridiini. Reaktio suoritetään myös normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani, heptaani tai sykloheksaani; orgaaniset emäkset, kuten pyridiini tai trietyyliamiini; amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; sulfonit, kuten sulfolaani; vesi; tai kahden tai useamman näiden liuottimien seos. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktiolämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0 °C - 50 °C. Reaktiolle vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja käytettyjen reagenssien ja liuottimien laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa muutama minuutti - muutama päivä normaalisti kuitenkin riittää.

Kun hydroksia suojaava ryhmä on sulforyhmä, suojareaktio voidaan suorittaa antamalla lähtöaineen reagoida sulfonointiaineen kanssa. Tämä reaktio voidaan suorittaa menetelmän mukaisesti, joka on kuvattu japanilaisessa patenttihakemuksessa Kokai n:o Sho 62-123186. Tämä tarkoittaa sitä, että lähtöaine saateetaan kontaktiin kloorisulfonihapon kanssa orgaanisen emäksen läsnäollessa, joka esimerkiksi on pyridiini, pikoliini, lutidiini tai trietyyliamiini. Kloorisulfonihapon ja lähtöaineen välistä moolisuhdetta ei erityisemmin rajoiteta, mutta reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä 0,5-10 moolia kloorisulfonihappoa per moolia lähtöainetta. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja

että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni tai ksyleeni; esterit, kuten etyyliasetaatti; ntriilit, kuten asetntriili; ja kahden tai useamman näiden liuottimien seokset. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktiolämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 50 °C - 100 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monesta tekijästä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja käytettyjen reagenssien ja liuottimien laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa 10 minuuttia - 2 tuntia normaalisti kuitenkin riittää.

Vaihtoehtoisesti sulfoa suojaava ryhmä voidaan tuoda esteröimällä lähtöaine käyttämällä rikkihappoa dehydratisointiaineen läsnäollessa. Esimerkkejä dehydratisointiaineista ovat: karbodi-imidit, kuten N, N-disykloheksyylikarbodi-imidi (DCC), 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-3-etyylikarbodi-imidi tai sen mineraalihapposuola, kuten hydrokloridi; näistä 1-(3-dimetyyliaminopropyli)-3-etyylikarbodi-imidi on edullinen. Esteröinnissä reaktio suoritetaan edullisesti käyttämällä 1-5 moolia, edullisemmin 1-2 moolia rikkihappoa jokaista lähtöaineen moolia kohden ja 1-10 moolia, edullisesti 3-6 moolia dehydratisointiainetta jokaista lähtöaineen moolia kohden. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta sillä edellytyksellä, että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueni tai ksyleeni; eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; halogenisoidut hiilivedyt, varsinkin halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi tai kloroformi; ntriilit, kuten asetntriili; amidit, varsinkin dialkyyliformamidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi; sulfonit, kuten sulfolaani; vesi; ja kahden tai useamman näiden liuottimien seokset; amidit ovat edullisia. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktiolämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0 °C - 50 °C. Reakti-

oon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monesta tekijästä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja käytettyjen reagenssien ja liuottimien laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa 10 minuuttia - 2 tuntia, edullisemmin 1-3 tuntia, normaalisti kuitenkin riittää.

Reaktion mentyä loppuun, halutut yhdisteet voidaan ottaa talteen reaktion seoksesta tavanomaisin keinoin. Yksi sopiva talteenottomenettely käsittää esimerkiksi: yhdiste uutetaan reaktioseoksesta lisäämällä sopiva liuotin; ja uutteen vapautetaan liuottimista tislaamalla. Tuloksena saatu tuote voidaan sitten haluttaessa edelleen puhdistaa tavanomaisin keinoin, joita esimerkiksi ovat jälleenkiteytys, jälleensaostus tai erilaiset kromatografiatekniikat, joista huomattakoon kolonnikromatografia, edullisesti silikageelin läpi.

Haluttaessa voidaan suorittaa myös yksittäisten isomeerien erottelu tavanomaisin keinoin sopivassa vaiheessa.

Esillä olevan keksinnön mukaisilla tiatsolidin yhdisteillä on kyky alentaa veren sokeriarvoja testijärjestelmän mukaan, jossa käytetään eläimiä, joilla on perinnöllisesti korkeat sokeriarvot ja niillä on aldoosireduktaasia inhiboivia vaikutuksia testijärjestelmän mukaan, joka on kuvattu artikkelissa Varma *et al.* [S.D. Varma ja H. Kinoshita, *Biochem. Pharmac.*, 25, 2505 (1976)]. Yhdisteillä on myös osoitettu olevan alhainen myrkyllisyys. Siksi keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan käyttää eri sairauksien ja tautien ennalta ehkäisyyn ja käsittelyyn, jotka johtuvat horjuneista veren sokeriarvoista nisäkkäissä, varsinkin ihmisissä, esimerkiksi ihmisen veren runsasrasvaisuus, sokeritauti ja niiden jälkitaudit, esimerkiksi sokeritautikaihi, sokeritautineuroosi ja vastaavat.

Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan annostella eri muodoissa riippuen käsiteltävästä sairaudesta ja potilaan tilasta, kuten hyvin tunnetaan alalla. Kun yhdisteitä esimerkiksi annostellaan suun kautta, ne voidaan formuloida tableteiksi, kapseleiksi, rakeiksi, pulvereiksi tai siirapeiksi; tai ruoansulatus-

kanavan ulkopuoliseen annosteluun ne voidaan formuloida ruiskuiksi (suonensisäisiksi, lihaksensisäisiksi tai ihonalaisiksi), pisarainfuusiovalmisteiksi tai puikoiksi. Sovellutuksiin, jossa käytetään silmänlimakalvoreittiä, ne voidaan formuloida silmätipoiksi tai silmävoiteiksi. Näitä formulointeja voidaan valmistaa tavanomaisin keinoin ja haluttaessa aktiivinen ainesosa voidaan sekoittaa mihinkä vain tavanomaiseen lisäaineeseen, kuten kantoaineeseen, sideaineeseen, hajottimeen, voiteluaineeseen, korjausaineeseen, solubilisointiaineeseen, suspensioapuaineeseen, emulgointiaineeseen tai päällystysaineeseen. Vaikka annos riippuu oireista, potilaan iästä ja ruumiin painosta, sairauden laadusta ja käsiteltävän tai ehkäistävän sairauden vakavuudesta, annostelureitti ja lääkkeen muoto, veren runsasrasvaisuuden ja/tai sokeritaudin tai niiden jälkisairauksien käsittelemiseksi, suositellaan päivittäistä annosta, joka on 5-5000 mg yhdistettä aikuiselle ihmispotilaalle ja tämä voidaan annostella yhtenä ainoana annoksena tai jaettuina annoksina.

15

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta kuvataan edelleen seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien avulla. Sen jälkeinen koe kuvaa keksinnön mukaisten yhdisteiden biologista vaikutusta.

20

ESIMERKKI 1

5-[4-[2-Hydroksi-2-metyyli-4-(3,4,5-trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)-butoksi]bentsyyli]-2,4-dioksotiatsolidiini

25

15 ml ferrikloridin vesiliuosta, joka oli saatu happamaksi kloorivetyhapon avulla [seos, joka sisälsi noin 65 paino-% ferrikloridia ($\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) ja noin 35 paino-% väkevää kloorivetyhappoa] lisättiin pisara kerrallaan samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen liuokseen, joka sisälsi 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)metoksi]bentsyyli]-2,4-dioksotiatsolidiinia liuotettuna 50 ml:aan asetonia ja tuloksena saadun seoksen annettiin seistä yön yli huoneen lämmössä. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin 500 ml:lla vettä ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Uutteet yhdistettiin, pestiin kyllästetyllä natriumkloridin vesiliuoksella ja

30

kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja liuotin poistettiin sitten tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin sitten kolonnikromatografialla silikageelin läpi, käyttämällä bentseenin ja etyyliasetaa-

5 pulverina, joka pehmeni lämpötilassa 55-65 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu asetonin) δ ppm:

- 1,35 (3H, singletti);
- 1,5-1,85 (2H, multiplletti);
- 10 1,97 (6H, singletti);
- 2,05 (3H, singletti);
- 2,4-2,9 (2H, ei määritelty);
- 3,11 (1H, kaksi dublettia, J = 9 & 15 Hz);
- 3,45 (1H, kaksi dublettia, J = 3 & 15 Hz);
- 15 3,85 (2H, leveä);
- 4,80 (1H, kaksi dublettia, J = 3 & 9 Hz);
- 6,90 (2H, dubletti, J = 9 Hz);
- 7,25 (2H, dubletti, J = 9 Hz).

20 **ESIMERKKI 2**

5-{4-[2-Hydroksi-4-hydroksi-imino-2-metyyli-4-(3,5,6-trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)butoksi]bentsyyli}-2,4-dioksitiatsolidiini

- 25 Esimerkin 1 mukainen menetelmä toistettiin, mutta käyttämällä 2 g 5-[4-(6-hydroksi-4-hydroksi-imino-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli)metoksi]bentsyyli]-2,4-dioksitiatsolidiiniä, 15 ml asetonin ja 5 ml ferrikloridin vesiliuosta, joka oli saatu happamaksi kloorivetyhapon avulla (seos, joka sisälsi noin 65 paino-% $\text{FeCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ja noin 35 paino-% väkevää kloorivetyhappoa), jolloin saatiin
- 30 g otsikkoyhdistettä keltaisena pulverina, joka pehmeni lämpötilassa 80-85 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)

δ ppm:

- 1,19 (3H, singletti);
- 1,79 (3H, leveä singletti);
- 5 1,84 (3H, leveä singletti);
- 1,97 (3H, singletti);
- 2,8-3,0 (2H, multipletti);
- 3,03 (1H, kaksi dublettia, $J = 9$ & 14 Hz);
- 3,25-3,4 (1H, ei määritetty);
- 10 3,53 (1H, dubletti, $J = 9$ Hz);
- 3,62 (1H, dubletti, $J = 9$ Hz);
- 4,7-4,85 (1H, leveä, hävisi, kun lisättiin deuteriumoksidia);
- 4,85 (1H, kaksi dublettia, $J = 4$ & 9 Hz);
- 6,71 (2H, dubletti, $J = 8,5$ Hz);
- 15 7,09 (2H, dubletti, $J = 8,5$ Hz);
- 11,41 (1H, singletti, hävisi, kun lisättiin deuteriumoksidia);
- 11,99 (1H, singletti, hävisi, kun lisättiin deuteriumoksidia).

ESIMERKKI 3

20

5-{4-[2,5-Dihydroksi-3,4,6-trimetyylifenyli]-2-hydroksi-2-metyyli-2-butoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiini

- 165 g natriumboorihydridiä lisättiin samalla jäähdyttäen jäällä ja sekoittaen liuokseen, joka sisälsi 1 g 5-{4-[2-hydroksi-2-metyyli-4-(3,5,6-trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)butoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiinia (joka on valmistettu kuten on kuvattu esimerkissä 1) liuotettuna 10 ml:aan etanolia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämmössä 30 minuuttia. Tämä jälkeen reaktioseos kaadettiin seokseen, joka sisälsi 100 ml jäävettä ja 0,6 ml 35 % t/t vesipitoista kloorivetyhappoa valkoisten kiteiden saostamiseksi. Kiteet kerättiin suodattamalla ja kuivattiin vakuuissa fosforipentoksidin avulla, jolloin saatiin 0,9 g otsikkoyhdistettä keltaisena pulverina, jonka sulamispiste oli 84-88 °C.
- 25
- 30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)

δ ppm:

1,24 (3H, singletti);

1,5-1,65 (2H, multiplletti);

5 2,03 (6H, singletti);

2,05 (3H, singletti);

2,58-2,65 (2H, multiplletti);

3,05 (1H, kaksi dublettia, $J = 9$ & 14 Hz);

3,25-3,35 (1H, ei määritetty);

10 3,74 & 3,78 (2H, AB-tyyppi, $J = 9$ Hz);

4,66 (1H, singletti, hävisi, kun lisättiin deuteriumoksidia);

4,86 (1H, kaksi dublettia, $J = 4$ & 9 Hz);

6,88 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);

7,15 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);

15 7,24 (1H, singletti, hävisi, kun käytettiin deuteriumoksidia);

7,26 (1H, singletti, hävisi, kun käytettiin deuteriumoksidia);

11,98 (1H, leveä singletti, hävisi, kun käytettiin deuteriumoksidia).

ESIMERKKI 4

20

5-{4-[4-(2,5-Diasetoksi-3,4,6-trimetyylifenyli)-2-hydroksi-2-metyylibutoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiini

25

0,8 g etikkahappoanhydridiä lisättiin seokseen, joka sisälsi 0,9 g 5-{4-[4-(2,5-dihydroksi-3,4,6-trimetyylifenyli)-2-hydroksi-2-metyylibutoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiiniä (valmistettu kuten on kuvattu esimerkissä 3) ja 7 ml pyridiiniä ja tuloksena saadun seoksen annettiin seistä huoneen lämmössä 3 päivää. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin 50 ml:aan vettä ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Uutteet pestiin vuorollaan 0,1 N vesipitoista kloorivetyhappoa ja kyllästetyllä

30 natriumkloridin vesiliuoksella, ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saadulle jäännökselle tehtiin sitten kolonnikromatografia silikageelin läpi käyttämällä bentseenin

ja etyyliasetaatin 7:3 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 0,3 g otsikkoyhdistettä valkoisena pulverina, joka pehmeni lämpötilassa 94-97 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi)

- 5 δ ppm:
- 1,23 (3H, singletti);
 - 1,4-1,7 (2H, leveä);
 - 1,95 (3H, singletti);
 - 1,98 (3H, singletti);
 - 10 1,99 (3H, singletti);
 - 2,22 (3H, singletti);
 - 2,3-2,7 (2H, ei määritetty);
 - 2,34 (3H, singletti);
 - 3,05 (1H, kaksi dublettia, J = 9 & 14 Hz);
 - 15 3,2-3,4 (1H, ei määritetty);
 - 3,72 (1H, dubletti, J = 9 Hz);
 - 3,79 (1H, dubletti, J = 9 Hz);
 - 4,72 (1H, singletti);
 - 4,86 (1H, kaksi dublettia, J = 4 & 9 Hz);
 - 20 6,91 (2H, dubletti, J = 9 Hz);
 - 7,15 (2H, dubletti, J = 9 Hz);
 - 11,98 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 5

25

(A) 5-{4-[4-(2-Hydroksi-5-sulfoksi-3,4,6-trimetyylifenyyli)-2-hydroksi-2-metyyli-butoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiinin monokaliumsuola

ja

30

(B) 5-{4-[4-(5-hydroksi-2-sulfoksi-3,4,5-trimetyylifenyyli)-2-hydroksi-2-metyyli-butoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiinin monokaliumsuola

0,26 g kloorisulfonihappoa lisättiin seokseen, joka sisälsi 1,0 g 5-{4-[4-(2,5-dihydroksi-3,4,6-trimetyylifenyli)-2-hydroksi-2-metyyli-butoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiiniä (valmistettu kuten on kuvattu esimerkissä 3), 0,35 g pyridiiniä ja 10 ml asetniriiliä, ja tuloksena saatua seosta kuumennettiin lämpötilassa 80 °C
 5 3 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos jäädytettiin ja kelluva osa poistettiin dekantoinnalla. Öljyinen jäännös pestiin 10 ml:lla etyyliasetaattia. Näin saatu öljy sekoitettiin 5 ml:aan vettä ja sen pH-arvoa säädettiin arvoon noin 6,5 lisäämällä noin 2 N kaliumhydroksidin vesiliuosta, jonka jälkeen etyyliasetaattia lisättiin. Etyyliasetaattiin liukeneva aine poistettiin ja sitten vesikerros lyofilisoitiin
 10 raakatuotteen saamiseksi valkoisena pulverina. Raakatuote puhdistettiin ionivaihtokromatografialla Diaion HP-20 läpi (yhtiön Mitsubishi Chemical Industries, Co. tuotteen tavaramerkki) käyttämällä veden ja asetniriilin 85:15 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin otsikkoyhdiste valkoisena pulverina.

15 Massaspektri (m/e, negatiivinen nopea atomipommitusmenetelmä käyttämällä m-nitrobentsyylialkoholia matriisina; M tarkoittaa molekyylipainoa): (M-H)⁻ = 576, (M-K)⁻ = 538.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (δ ppm, heksadeuteroidussa dimetyylisulfoksidissa) osoittaa, että näin saatu tuote on isomeerien (A) ja (B) suunnilleen 1:1 seos, spesifisiin signaaleihin perustuen: 4,80 (1H, kvartetti), 4,67 (0,5H, singletti) ja 4,45 (0,5H, singletti).

KOE

25

Aldoosireduktaasin inhibointivaikutus

Aldoosireduktaasin inhibointivaikutus on hyvin tunnettu testinä, joka osoittaa yhdisteen kyvyn alentaa sokeritaudista johtuvia komplikaatioita.

30

Aldoosireduktaasi eristettiin ja osittain puhdistettiin rotan linsseistä menetelmällä, joka on kuvattu julkaisussa Hyman ja Kinoshita [J. Biol. Chem., 240, 877

(1965)]. Entsyymivaikutukset määritettiin fotometrisesti menetelmällä, jonka on kuvannut Varma *et al.* [Biochem. Pharmac., 25, 2505 (1976)]. Aldoosireduktaasin inhibiointivaikutus määriteltiin käyttämällä jokaista testiyhdistettä eri konsentraatioissa. Esimerkin 1 yhdiste osoitti IC_{50} arvoa 0,82, kun taas tunnetun yhdisteen

5 5-[4-(6-hydroksi-2,5,7,8-tetrametyylikroman-2-yyli-metoksi)bentsyyli]-tiatsolidiini-2,4-dioni (joka on esitetty Euroopan patenttijulkaisun n:o 139 421 esimerkissä 2 ja on niiden tekniikan tason yhdisteiden joukossa, jotka ovat lähimpänä keksintöä) IC_{50} arvo oli 2,07, osoittaen huomattavasti alempaa vaikutusta.

R^2 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa vetyatomia tai alkyyliryhmää, jossa on 1-8 hiiliatomia;

R^3 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-10 hiiliatomia;

5

Y^1 ja Y^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin tarkoittaa vetyatomia tai hydroksia suojaavaa ryhmää;

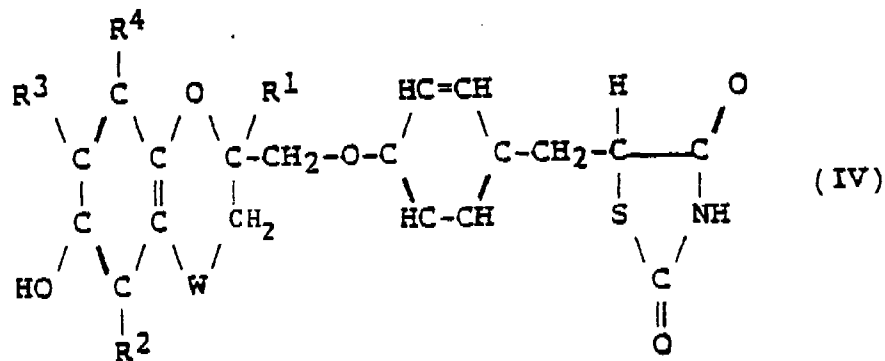
n on 1, 2 tai 3;

10

tai niiden suola, t u n n e t t u siitä, että menetelmä käsittää seuraavat vaiheet:

(a) hapetetaan kaavan (IV) mukainen yhdiste:

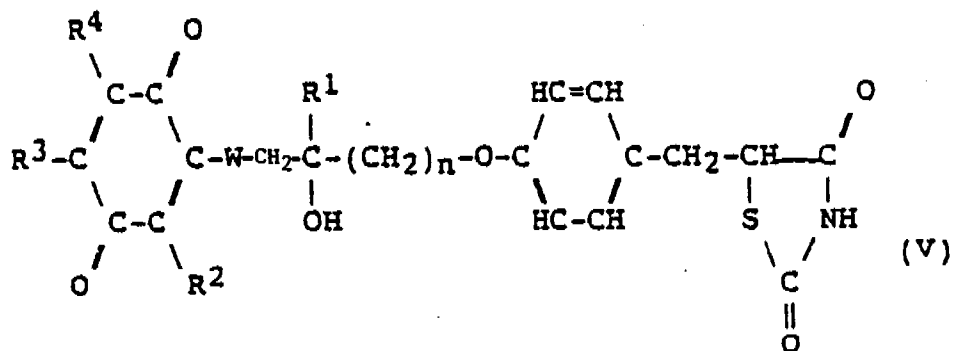
15



20

(jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W ja n on määritelty kuten edellä) kaavan (V) mukaisen yhdisteen saamiseksi:

25

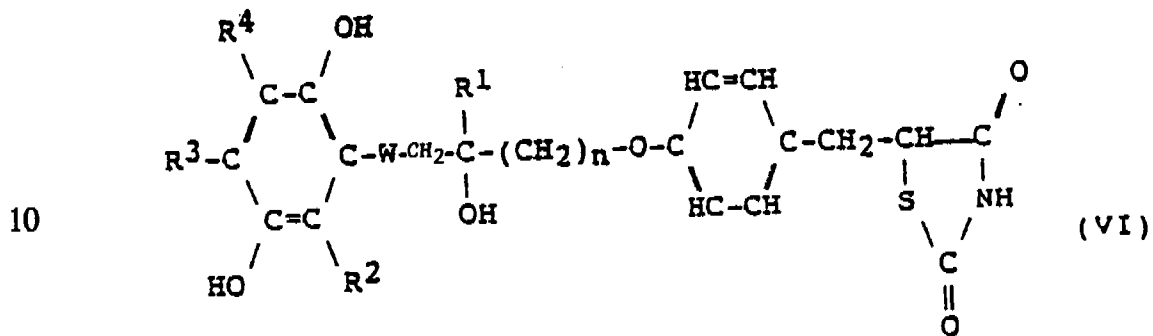


30

(jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W ja n on määritelty kuten edellä);

(b) vaadittaessa pelkistetään mainittu kaavan (V) mukainen yhdiste kaavan (VI) mukaisen yhdisteen saamiseksi:

5



15

(jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W ja n on määritelty kuten edellä);

(c) vaadittaessa suojataan hydroksiryhmät yhdisteessä, joka tuotetaan jossakin vaiheessa (b), (d) tai (e) kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa yksi tai molemmat ryhmistä Y^1 ja Y^2 on hydroksia suojaavia ryhmiä;

20

(d) vaadittaessa muutetaan ryhmän W edustama ryhmä yhdisteessä, joka tehdään jossakin vaiheessa (a), (b), (c) tai (e) joksikin muuksi näin edustetuksi ryhmäksi; ja

(e) vaadittaessa muodostetaan sen yhdisteen suola, joka on tuotettu jossakin vaiheessa (a), (b), (c) ja (d).

25

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa mainittu hydroksia suojaava ryhmä on: alifaattinen asyyliiryhmä, jossa on 1-25 hiiliatomia; halogenisoitu alkanoyyliiryhmä, jossa on 2-6 hiiliatomia; alkoksialkanoyyliiryhmä, jossa alkoksiosassa on 1-5 hiiliatomia ja alkanoyy-

30

- liosassa on 2-6 hiiliatomia; alkenoyyli- tai alkynoyyliryhmä, jossa on 3-6 hiiliatomia; aromaattinen asyyliryhmä, jossa aryyliosassa on 6-14 rengashiiliatomia ja on karbosityklinen ryhmä, joka on substituomaton tai sillä on 1-5 substituenttia, jotka on valittu substitueista (c), jotka määritellään seuraavassa; heterosyklinen
- 5 ryhmä, jossa on 5 tai 6 rengasatomia, joista 1 tai 2 ovat happi- ja/tai rikki- ja/tai typpiheteroatomeja, jotka ryhmät voivat olla substituomattomia tai ne voivat olla substituoituja ainakin yhdellä substituentilla (c), jotka määritellään seuraavassa ja/tai ainakin yhdellä happiatomilla; trisubstituoitu silyyliryhmä, jossa kaikki kolme tai kaksi tai yksi substitueista on alkyyliryhmiä, joissa on 1-5 hiiliatomia ja ei
- 10 mikään, yksi tai kaksi substitueista on aryyliryhmiä, jotka on määritelty edellä; alkoksialkyyliryhmä, jossa alkoksi- ja alkyyliosissa kummassakin on 1-5 hiiliatomia; alkoksisubstituoitu alkoksimetyyliryhmä, jossa jokaisessa alkoksiosassa on 1-5 hiiliatomia; halogenisoitu alkoksimetyyliryhmä, jossa alkoksiosassa on 1-5 hiiliatomia; halogenisoitu etyleeliryhmä; aryyliselenyyli-substituoitu etyylyliryhmä, jossa
- 15 aryyliosassa on määritelty kuten edellä; aralkyylyliryhmä, jossa alkyyliosassa on 1-5 hiiliatomia ja aryyliosassa on karbosityklinen asyyliryhmä, jossa on 6-14 rengashiiliatomia ja joka voi olla substituomaton tai joka voi olla substituoitu aryyliosassa alkyyliryhmällä, alkoksiryhmä, nitror ryhmä, halogeeniatomi, syanoryhmä tai alkyleenidioksiryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia; alkoksikarbonyyliryhmä, jossa on 2-
- 20 7 hiiliatomia ja joka voi olla substituomaton tai joka voi olla substituoitu halogeeniatomilla tai trisubstituoitu silyyliryhmä, joka on määritelty kuten edellä; alkenyylioksidikarbonyyliryhmä, jonka alkenyyliosassa on 2-6 hiiliatomia; sulforyhmä; tai aralkyylioksidikarbonyyliryhmä, jonka aralkyyliosassa on määritelty kuten edellä.
- 25 3. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R^1 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia.
- 30 4. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen

tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R^2 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia.

5 5. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R^3 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia.

10 6. Jonkin edellisen patenttivaatimuksen mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa Y^1 ja Y^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, alifaattinen asyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, aromaattinen asyyliryhmä, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1 tai sulforyhmä.

15 7. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa:

20 A on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1;

W on metyleeniryhmä, karbonyyliryhmä tai kaavan $=C=N-OH$ mukainen ryhmä;

25 R^1 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^2 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia;

30 R^3 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

Y^1 ja Y^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, alifaattinen asyyliiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, aromaattinen asyyliiryhmä, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1 tai sulforyhmä; ja

5 n on 1 tai 2.

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa:

10

A on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1;

W on metyleeniryhmä tai kaavan $=C=N-OH$ mukainen ryhmä;

15

R^1 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

R^2 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-3 hiiliatomia;

20

R^3 on vetyatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-4 hiiliatomia;

Y^1 ja Y^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi, alifaattinen asyyliiryhmä, jossa on 2-4 hiiliatomia, substituuton aromaattinen asyyliiryhmä ja sulforyhmä; ja

25

n on 1 tai 2.

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteen sellaisen valitaan kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa:

30

A on kaavan (II) tai (III) mukainen ryhmä, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1;

W on metyleeniryhmä tai kaavan $=C=N-OH$ mukainen ryhmä;

5

R^1 on metyyliiryhmä;

R^2 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai metyyliiryhmä;

10 R^3 on metyyli- tai t-butyyliryhmä, varsinkin metyyliiryhmä;

Y^1 ja Y^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai alifaattinen asyyliiryhmä, jossa on 2-4 hiiliatomia, varsinkin vetyatomi tai asetyyliiryhmä; ja

15 n on 1.

10. Patenttivaatimuksen 9 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa A on mainitun kaavan (III) mukainen ryhmä.

20

11. Patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa W on metyleeniryhmä.

25 12. Patenttivaatimuksen 9 tai 10 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa W on kaavan $=C=N-OH$ mukainen ryhmä.30 13. Jonkin patenttivaatimuksen 9-12 mukainen menetelmä, tunnettu siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa Y^1 ja Y^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai asetyyliiryhmä.

14. Jonkin patenttivaatimuksen 9-13 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa R^3 on metyyliiryhmä.

- 5 15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan sellaisen kaavan (I) mukaisen yhdisteen tai sen suolan valmistamiseksi, jossa:

A on kaavan (III) mukainen ryhmä, kuten on määritelty patenttivaatimuksessa 1;

10

W on metyleeniryhmä tai kaavan $=C=N-OH$ mukainen ryhmä;

R^1 on metyyliiryhmä;

- 15 R^2 ja R^4 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai metyyliiryhmä;

R^3 on metyyliiryhmä;

Y^1 ja Y^2 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on vetyatomi tai asetyyliiryhmä;

20 ja

n on 1.

- 25 16. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että reagenssit ja reaktio-olosuhteet valitaan seuraavien yhdisteiden valmistamiseksi:

5-{4-[2-hydroksi-2-metyyli-4-(3,5,6-trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)butoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiini;

- 30 5-{4-[4-(2,5-dihydroksi-3,4,6-trimetyylifenyyli)-2-hydroksi-2-metyylibutoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiini;

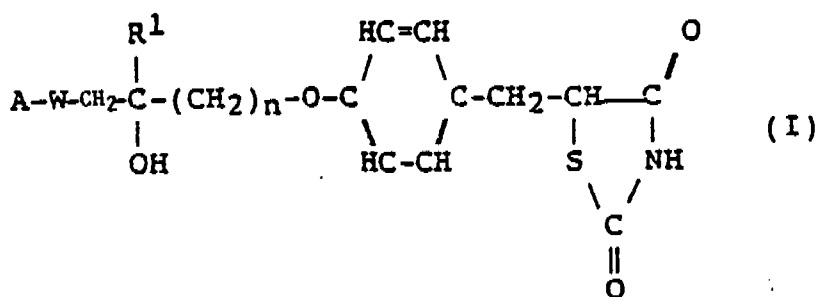
5-{4-[4-(2,5-diasetoksi-3,4,6-trimetyyli-fenyyli)-2-hydroksi-2-metyyli-butoksi]bentsyyli}-2,4-dioksotiatsolidiini;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän suolan valmistamiseksi.

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av en som läkemedel användbar förening med formeln (I):

5

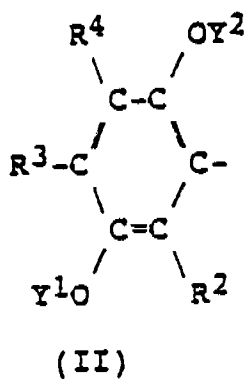


10

där:

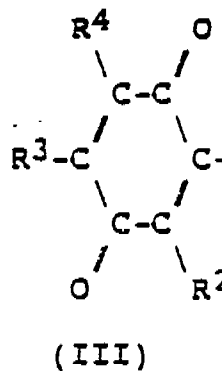
A avser en grupp med formeln (II) eller (III);

15



20

eller



25 W avser en metylengrupp, en karbonylgrupp eller en grupp med formeln $>\text{C}=\text{N-OH}$;

R^1 avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-8 kolatomer;

30 R^2 och R^4 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-8 kolatomer;

R^3 avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-10 kolatomer;

Y^1 och Y^2 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom eller en hydroxiskyddande grupp;

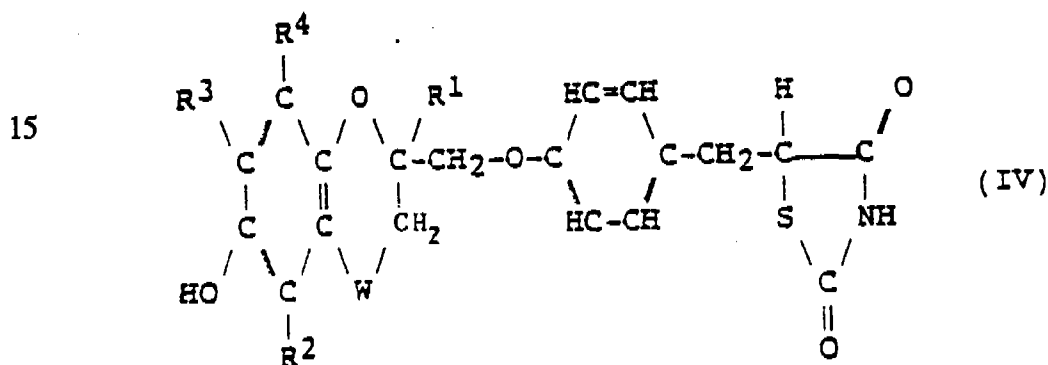
5

n är 1, 2 eller 3;

eller ett salt av denna, k ä n n e t e c k n a t därav, att förfarandet innefattar följande steg:

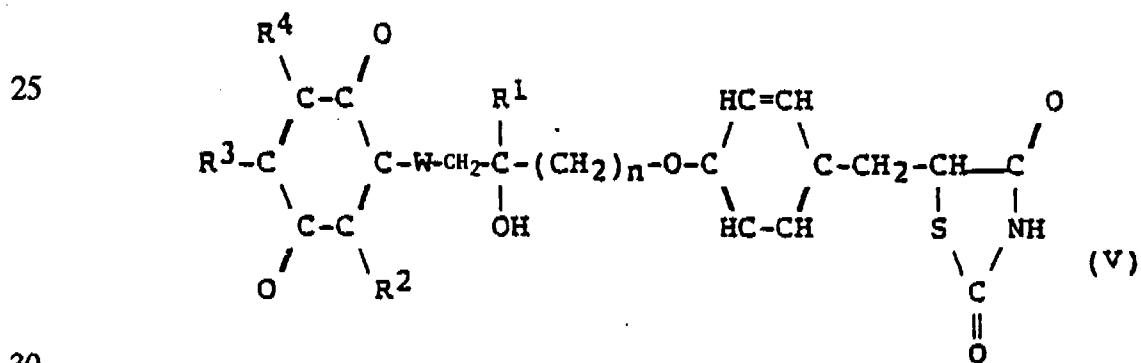
10

(a) oxidering av en förening med formeln (IV):



20

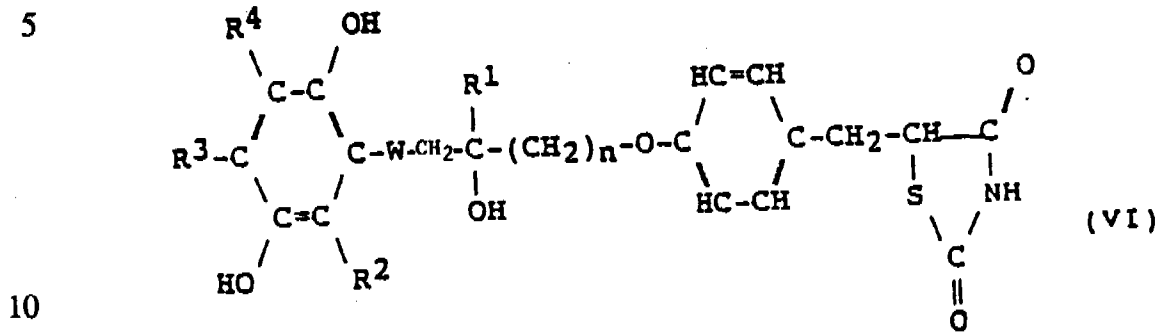
(där R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W och n är definierade som ovan) för att få en förening med formeln (V);



30

(där R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , W och n är definierade som ovan);

(b) vid behov, reducering av nämnda förening med formeln (V), för att få en förening med formeln (VI);



15 (där R¹, R², R³, R⁴, W och n är definierade som ovan);

(c) vid behov, skyddas hydroxigrupperna i föreningen som produceras i något av stegen (b), (d) eller (e) för att få en förening med formeln (I) där en eller båda av grupperna Y¹ och Y² är hydroxi-skyddande grupper;

20

(d) vid behov, omvandling av en grupp som representeras av W i föreningen som produceras i något av stegen (a), (b), (c) eller (e) till någon annan grupp som representeras sålunda; och

25 (e) vid behov, saltbildning av föreningen som produceras i något av stegen (a), (b), (c) och (d).

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där nämnda hydroxi-skyddande grupp är: en alifatisk acylgrupp med 1-25 kolatomer; en halogeniserad alkanoylgrupp med 2-6 kolatomer; en alkoxialkanoylgrupp där alkoxidelen har från 1 till 5 kolatomer och alkanoyldelen

30

- har från 2 till 6 kolatomer; en alkanoyl- eller alkynoylgrupp med 3-6 kolatomer; en aromatisk acylgrupp där aryldelen har från 6 till 14 ringkolatomer och är en karbocyklisk grupp, som är icke-substituerad eller har från 1 till 5 substituentersom väljes från substituenterna (c), som definieras nedan; en hetrocyklisk grupp med 5 eller 6 ringatomer, av vilka en eller två är syre- och/eller svavel- och/eller kväveheteroatomer, vilka grupper kan vara icke-substituerade eller substituerade med åtminstone en av substituenterna (c), som definieras nedan och/eller med åtminstone en syreatom; en trisubstituerad silylgrupp, där alla tre eller två eller en av substituenterna är alkylgrupper med 1-5 kolatomer, och ingen, en eller två av substituenterna är arylgrupper, som definieras som ovan; en alkoxialkylgrupp där alkoxi- och alkyldelarna vardera har från 1 till 5 kolatomer; en alkoxi-substituerad alkoximetylgrupp där var och en alkoxidel har från 1 till 5 kolatomer; en halogeniserad alkoximetylgrupp där alkoxidelen har från 1 till 5 kolatomer; en halogeniserad etylgrupp; en arylselenyl-substituerad etylgrupp där aryldelen är definierad som ovan; en aralkylgrupp där alkyliden har från 1 till 5 kolatomer och aryliden är en karbocyklisk arylgrupp med 6-14 ringkolatomer och kan vara icke-substituerad eller som kan vara substituerad på aryliden med en alkylgrupp, en alkoxigrupp, en nitrogrupp, en halogenatom, en cyanogrupp eller en alkylendioxigrupp med 1-3 kolatomer; en alkoxikarbonylgrupp med 2-7 kolatomer och som kan vara icke-substituerad eller som kan vara substituerad med en halogenatom eller en trisubstituerad silylgrupp som definieras som ovan; en alkenyloxikarbonylgrupp där alkenyldelen har 2-6 kolatomer; en sulfogrupp, en aralkyloxikarbonylgrupp där aralkyldelen är definierad som ovan.
- 25 3. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där R^1 avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer.
- 30 4. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en

förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där R^2 och R^4 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-3 kolatomer.

5 5. Förfarande enligt något av föregående patentkrave, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där R^3 avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer.

10 6. Förfarande enligt något av föregående patentkrav, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där Y^1 och Y^2 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom, en alifatisk acylgrupp med 1-6 kolatomer, en aromatisk acylgrupp, som definierades i patentkrav 1, eller en sulfogrupp.

15 7. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där:

20 A avser en grupp med formeln (II) eller (III), som definierades i patentkrav 1;

W avser en metylengrupp, en karbonylgrupp eller en grupp med formeln
 $=C=N-OH$;

25 R^1 avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer;

R^2 och R^4 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-3 kolatomer;

30 R^3 avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer;

Y^1 och Y^2 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom, en alifatisk acylgrupp med 1-6 kolatomer, en aromatisk acylgrupp, som definierades i patentkrav 1 eller en sulfogrupp; och

5 n är 1 eller 2.

8. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där:

10

A avser en grupp med formeln (II) eller (III), som definierades i patentkrav 1;

W avser en metylengrupp eller en grupp med formeln $=C=N-OH$;

15 R^1 avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer;

R^2 och R^4 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-3 kolatomer;

20 R^3 avser en väteatom eller en alkylgrupp med 1-4 kolatomer;

Y^1 och Y^2 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom, en alifatisk acylgrupp med 2-4 kolatomer, en icke-substituerad aromatisk acylgrupp eller en sulfogrupp; och

25

n är 1 eller 2.

9. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller

30 ett salt av denna, där:

A avser en grupp med formeln (II) eller (III), som definierades i patentkrav 1;

W avser en metylengrupp eller en grupp med formeln $=C=N-OH$;

R^1 avser en metylgrupp;

- 5 R^2 och R^4 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom eller en metylgrupp;

R^3 avser en metyl eller t-butylgrupp, i synnerhet en metylgrupp;

- 10 Y^1 och Y^2 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom eller en alifatisk acylgrupp med 2-4 kolatomer, i synnerhet en väteatom eller en acetylgrupp; och

n är 1.

- 15 10. Förfarande enligt patentkrav 9, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där A avser en grupp med formeln (III).

- 20 11. Förfarande enligt patentkrav 9 eller 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där W avser en metylengrupp.

- 25 12. Förfarande enligt patentkrav 9 eller 10, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där W avser en grupp med formeln $=C=N-OH$.

- 30 13. Förfarande enligt något av patentkraven 9-12, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där Y^1 och Y^2 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom eller en acetylgrupp.

14. Förfarande enligt något av patentkraven 9-13, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där R^3 är en metylgrupp.

- 5 15. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa en förening med formeln (I) eller ett salt av denna, där:

A avser en grupp med formeln (III), som definierades i patentkrav 1;

10

W avser en metylengrupp eller en grupp med formeln $=C=N-OH$;

R^1 avser en metylgrupp;

- 15 R^2 och R^4 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom eller en metylgrupp;

R^3 avser en metylgrupp;

- 20 Y^1 och Y^2 är likadana eller olika och vardera avser en väteatom eller en acetylgrupp; och

n är 1.

- 25 16. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att reagensen och reaktionsförhållandena väljes för att framställa:

5-{4-[2-hydroxi-2-metyl-4-(3,5,6-trimetyl-1,4-bensokinon-2-yl)butoxi]bensyl}-2,4-dioxotiazolidin;

30

5-{4-[4-(2,5-dihydroxi-3,4,6-trimetylfenyl)-2-hydroxi-2-metylbutoxi]bensyl}-2,4-dioxotiazolidin;

5-{4-[4-(2,5-diacetoxi-3,4,6-trimetylfenyl)-2-hydroxi-2-metylbutoxi]bensyl}-2,4-dioxotiazolidin;

eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt av dessa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer, utläggnings- och patentskrifter:

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

Merkitse hakemusjulkaisuun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisuun numeron eteen K ja P.

EP	EP-A 8203	LO7D 277/34
	EP-A 177353	LO7D 417/12
	EP-A 236624	LO7D 309/38
WO	EP-A 332331	LO7D 277/34
	EP-A 139421	LO7D 417/12
	EP-A 207581	LO7D 417/12
	EP-A 332352	LO7D 417/10

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

3/5-02 Lau

Allekirjoitus