



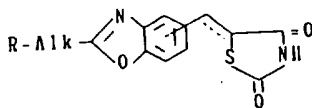
F1000091869B

**(B) (11) KUULUTUSJULKAISU
UTLAGGNINGSSKRIFT****91869****C (45) Patentti myönnetty**
Patent meddelat 25 03 1994**(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5****C 07D 417/06, 417/10, 417/14, 277/34****SUOMI-FINLAND****(FI)****Patentti- ja rekisterihallitus**
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patenttihakemus - Patentansökning	881103
(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag	09.03.88
(24) Alkuperä - Löpdag	09.03.88
(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig	19.09.88
(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. - Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad	13.05.94
(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet	
18.03.87 JP 62-65359 P	20.03.87 JP 62-67073 P

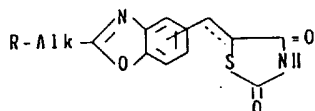
(71) Hakija - Sökande**1. Tanabe Seiyaku Co., Ltd., 2-10 Dosho-machi 3-chome, Chuo-ku, Osaka, Japan, (JP)****(72) Keksijä - Uppfinnare**

- 1. Iijima, Ikuo, No. 1-1-8-403, Ohara 7-chome, Urawa-shi, Saitama-ken, Japan, (JP)**
- 2. Ozeki, Masakatsu, No. 9-22-508, Shirako 2-chome, Wako-shi, Saitama-ken, Japan, (JP)**
- 3. Okumura, Kunihiro, No. 12-23, Kamikizaki 6-chome, Urawa-shi, Saitama-ken, Japan, (JP)**
- 4. Inamasu, Masanori, No. 4-3-407, Waseda 3-chome, Misato-shi, Saitama-ken, Japan, (JP)**

(74) Asiamies - Ombud: Keijo Heinonen Oy**(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning****Menetelmä antidiabeettisena aineena käytettävien bensoksatsolijohdannaisten
valmistamiseksi**
Förfarande för framställning av som antidiabetiskt användbara benzoxazolderivat**(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer****EP A 299620 (C 07D 417/06), WO A 86/07056 (C 07D 417/06)****(57) Tiivistelmä - Sammandrag****Keksinnön kohteena on uusi bensoksatsolijohdos, joka vastaa
kaavaa:**

jossa R on substituoitu tai substituimaton fenyyli-ryhmä,
substituoitu tai substituimaton naftyyli-ryhmä, substituoitu
tai substituimaton sykloalkyyli-ryhmä tai substituoitu tai
substituimaton heterosyklinen ryhmä; Alk on yksinkertainen
sidos, substituoitu tai substituimaton alempi alkyleeni-ryh-
mä, alempi alkenyleeni-ryhmä tai alempi alkynyleeni-ryhmä; ja
ryhmä vastaa kaavaa: -CH₂- tai -CH=, tai tämän far-
maseuttisesti hyväksyttävä suola. Tämä johdos (I) ja sen suo-
la ovat käyttökelpoisia terapeuttisia aineita diabeteksen
hoidossa.

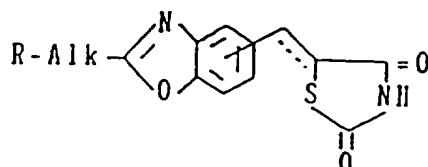
Uppfinningen innefattar ett nytt benzoxazolderivat enligt formeln:



varvid R är en substituerad eller osubstituerad fenylgrupp, en substituerad eller osubstituerad naftylgrupp, en substituerad eller osubstituerad cykloalkylgrupp eller en substituerad eller osubstituerad heterocyklisk grupp; Alk är en enkel bindning, en substituerad eller osubstituerad lägre alkylen-grupp, en lägre alkenylengrupp eller en lägre alkynylengrupp; gruppen  är en grupp enligt formeln: $-CH_2-$ eller $-CH=$, och ett farmaceutiskt godtagbart salt därav. Det nämnda derivatet och dess salt är användbara som terapeutiska ämnen för behandling av diabetes.

MENETELMÄ ANTIDIABEETTISENA AINEENA KÄYTETTÄVIEN BENSOKSATSOLIJOHDANNAISTEN VALMISTAMISEKSI

Keksinnön kohteena on menetelmä antidiabeettisena aineena käytettävien uusien bensoksatsoli johdannaisten valmistamiseksi, jotka vastaavat seuraavaa kaavaa:

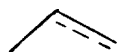


(I)

jossa R on sykloalkyyli-ryhmä, jossa on 3-8 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä; fenyyliryhmä, joka mahdollisesti on substituoitu 1-3 substituentilla, jolloin substituentit on valittu seuraavista ryhmistä: C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, C_{1-4} -alkyyli-tio, C_{1-4} -alkyyli-sulfinyyli, C_{1-4} -alkyyli-sulfonyyli, fenyyli, hydroksi, nitro, pyrrolidino, piperidino, morfolino, pyrrolyyli, di(C_{1-4} -alkyyli)amino, amino, C_{1-4} -alkanoyyliamino, C_{1-4} -alkoksikarbonyyli, fenyylioksi tai fenyyli(C_{1-4} -alkyyli)oksi tai halogeeni; tai naftyyli-ryhmä, joka voi mahdollisesti olla monosubstituoitu C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkoksi-, nitro-ryhmällä tai halogeenilla; tai 1,3-tiatsol-4-yyli, 1,3-oksatol-4-yyli, bens-1,3-oksatsol-5-yylibentso[b]furan-2-yyli, 2-tienyyli-, 6-kinolyyli- tai pyridyyli-ryhmä, valinnaisesti mono- tai disubstituoituna fenyyli-, C_{3-7} -sykloalkyyli-, C_{1-4} -alkyyli- tai C_{1-4} -alkyyli-tyri-ryhmällä,

Alk on kemiallinen sidos, etynyleeni, etenyleeni tai suorakettuinen tai haarautunut alkyleeni, jossa on 1-4 hiiliatomia ja joka voi olla substituoitu happiatomilla, hydroksi-, fenyyli- tai sykloheksyyli-ryhmällä, ja

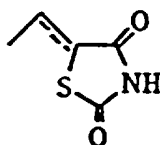
ryhmä



ja

ryhmä:

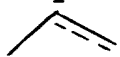
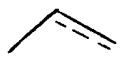
on ryhmä, jolla on kaava: $-CH_2-$ tai $-CH=$,



on substituoituna bensoksatsolyylirenkaan 5- tai 6-asemaan, ja sen farmaseuttisesti sopivat suolat.

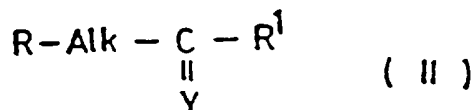
Sokeritaudin hoidossa on käytetty tähän asti lukuisia biguanidijohdannaisia ja sulfonyyliureajohdannaisia. Kuitenkin nämä anti-diabetes-aineet ovat edelleen ei-tyyydyttäviä koska biguanidi- ja sulfonyyliureayhdisteillä on sivuvaikutuksia, kuten maitohappoasidoosia ja vakavaa hypoglykemiaa, vastaavasti.

Esillä olevan keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista se, mitä on esitetty patenttivaatmuksen tunnusmerkkiosassa. Keksinnön mukaiset uudet bensoksatsolijohdannaiset (I) ja niiden suolat ovat käyttökelpoisia sokeritaudin terapeuttisessa hoitamisessa koska ne nostavat solujen insuliiniherkkyyttä ja niillä on voimakas hypoglykeminen aktiivisuus.

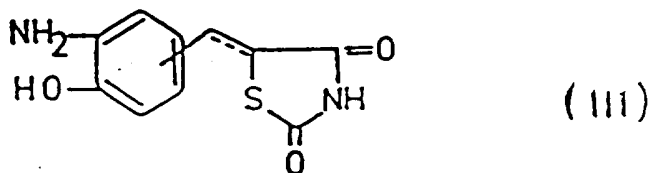
Toisaalta keksinnön mukaiset bensoksatsolijohdannaiset (I), joissa 2,4-dioksotiatsolidiini on sitoutunut bensoksatsolirenkaaseen metyleeniryhmän välityksellä (s.o. yhdisteellä, jossa ryhmä  on metyleeniryhmä) voivat esiintyä kahtena optisesti aktiivisena isomeerinä johtuen asymmetrisestä hiiliatomista. Toisaalta keksinnön mukaiset bensoksatsolijohdannaiset (I), joissa 2,4-dioksotiatsolidiini on sitoutunut bensoksatsolirenkaaseen -CH=ryhmän välityksellä (s.o. yhdisteellä, jossa ryhmä  on -CH=) voivat esiintyä kahtena geometrisenä isomeerinä. Tämän keksinnön piiriin kuuluvat kaikki nämä optiset ja geometriset isomeerit ja niiden seokset.

Keksinnön mukaan yhdiste (I) voidaan valmistaa seuraavasti:

[A]-(1) kondensoimalla yhdiste, joka vastaa kaavaa:

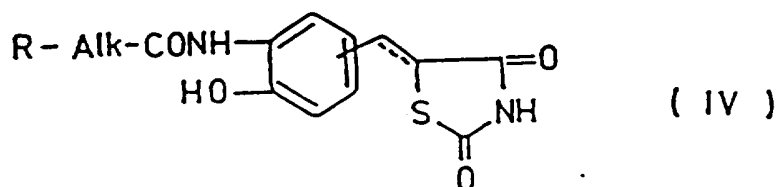


jossa R1 on hydroksiryhmä, alempi alkoksiryhmä tai reaktiivinen jäännös, Y on happiatomi tai iminoryhmä, ja R ja Alk ovat samoja kuin edellä on määritelty, tai tämän suola dioksotiat-solidiiniyhdisteen kanssa, joka vastaa kaavaa:



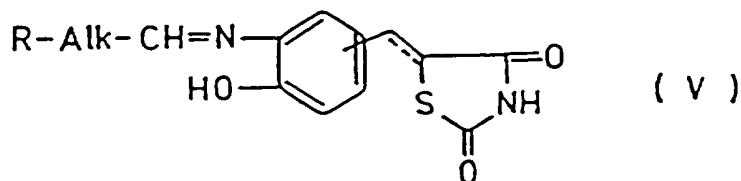
jossa symboli on edellä määritelty, tai tämän suolan kanssa,

(2) poistetaan vesi seuraavan kaavan mukaisesta amidista:

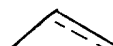


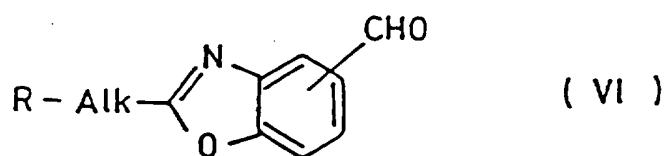
jossa symbolit ovat kuten edellä, tai tämän suolasta, tai

(3) dehydrataan seuraavan kaavan mukainen atsometiiniyhdiste:

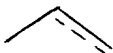


jossa symbolit ovat kuin edellä, tai tämän suola,

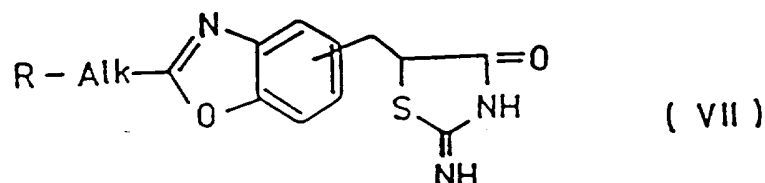
[B] kun ryhmä  on kaavan -CH= mukainen ryhmä, annetaan seuraavan kaavan mukaisen aldehydin:



jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, tai sen suolan reagoida 2,4-diokso-1,2,3,4-tetrahydropyrimidiin tai sen suolan kanssa, tai

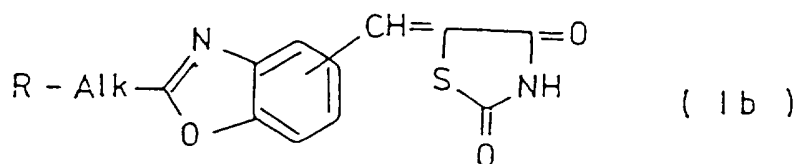
[C] kun ryhmä  on kaavan $-CH_2-$ mukainen ryhmä, joko

(1) hydrolysoidaan seuraavan kaavan mukainen iminoyhdiste:



jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, tai

(2) pelkistetään seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, ja

[D]-(1) kun saadun tuotteen R on nitrofenyyli-ryhmä, valinnaisesti pelkistetään se edelleen, jolloin saadaan yhdiste (I), jossa R on aminofenyyli-ryhmä,

(2) kun saadun tuotteen R on aminofenyyli-ryhmä, valinnaisesti asyloidaan se edelleen, jolloin saadaan yhdiste (I), jossa R on C_{1-4} -alkanoyyliaminofenyyli-ryhmä,

(3) kun saadun tuotteen R on $(C_{1-4}$ -alkyyli)tiofenyyli-ryhmä, hapetetaan se valinnaisesti edelleen, jolloin saadaan yhdiste (I), jossa R on $(C_{1-4}$ -alkyyli)sulfinyyli-ryhmä tai $(C_{1-4}$ -alkyyli)sulfonyli-ryhmä,

⋮
(4) kun saadun tuotteen R on bensyylioksifenyyli-ryhmä,

valinnaisesti debensyloidaan se edelleen, jolloin saadaan yhdiste (I), jossa R on hydroksifenyyli-ryhmä,

(5) kun saadun tuotteen Alk on C_{1-4} -alkyleeniryhmä substituotuna oksoryhmällä, valinnaisesti pelkistetään se edelleen, jolloin saadaan yhdiste (I), jossa Alk on C_{1-4} -alkyleeniryhmä substituotuna hydroksiryhmällä.

Lähtöyhdistettä (II), jossa Y on happiatomi, ja lähtöyhdisteitä (III) - (V) ja (VII), yhdistettä (I-b), ja 2,4-dioksotiatsolidiinia voidaan käyttää, haluttaessa, edellä mainittuihin reaktioihin mineraalihapposuoloina (esim. hydrokloridina), alkali-metallisuoloina tai maa-alkalimetallisuoloina. Lähtöyhdistettä (II), jossa Y on iminoryhmä ja lähtöyhdistettä (VI) voidaan, haluttaessa, käyttää edellä mainittuihin reaktioihin mineraalihappojen (esim. suolahapon) suolana.

Ryhmän Y ollessa happiatomi voidaan lähtöaineen (II) tai sen suolan ja dioksotiatsolidiiniyhdisteen (III) tai sen suolan kondensointi suorittaa joko kondensoivan aineen läsnäollessa tai ilman tätä. Suositeltavia esimerkkejä reaktiivisesta jäänöksestä (R1) ovat halogeeniatomit, kuten kloori- tai bromiatomit. Kondensoivana aineena voidaan mielellään käyttää trimetyylisilyylipolyfosfaattia, etyyli-polyfosfaattia tai vastaavia. Haluttaessa reaktio voidaan suorittaa inertissä liuottimessa, kuten diklooribentseenissä, dikloorimetaanissa, tetrahydrofuraanissa, bentseenissä tai tolueenissa. Toisaalta, Y:n ollessa iminoryhmä, voidaan lähtöaineen (II) tai sen suolan ja yhdisteen (III) kondensointi suorittaa liuottimessa. Kumpikin reaktioista voidaan suorittaa lämpötila-alueella $40 - 260^{\circ}\text{C}$.

Amidiyhdisteen (IV) tai sen suolan (veden poisto) dehydrointi voidaan suorittaa dehydroivan aineen tai hapon läsnäollessa tai ilman sitä. On suositeltavaa suorittaa reaktio jossakin edellä mainitun kaltaisessa inertissä liuottimessa; mutta jos reaktio suoritetaan ilman dehydroivaa ainetta tai happoa, ei liuottimen käyttö ole aina välttämätöntä. Suositeltavia esimerkkejä dehydroivista aineista ja hapoista ovat fosforyylikloridi,

tionyylikloridi, trimetyylisilyylipolyfosfaatti, etyylipolyfosfaatti, p-tolueenisulfonihappo ja vastaavat. Reaktion suositeltava lämpötila-alue on 50 - 250°C.

Vedyn poisto (dehydraaminen) atsometiiniyhdisteestä (V) tai sen suolasta voidaan suorittaa vetyä poistavan aineen läsnäollessa. Esimerkkejä vetyä poistavista aineista ovat lyijytetra-asetatti, nikkeli-peroksidi ja vastaavat. On suositeltavaa, että reaktio suoritetaan lämpötila-alueella 0 - 100°C liuottimessa, kuten dioksaanissa, tetrahydrofuraanissa, bentseenissä, toluenissa, vedessä, etyyliasetaatissa, etikkahapossa, pyridiinissä tai näiden seoksessa.

Aldehydyhdisteen (VI) tai sen suolan reaktio 2,4-dioksotiatso-lidiinin tai sen suolan kanssa voidaan suorittaa emäksen läsnäollessa tai ilman sitä. Emäksenä voidaan käyttää jotakin seuraavista: piperidiini, pyridiini, tri(alempi alkyyli)-amiini, natriumhydridi, natriummetylaatti, natriumetylaatti, litiumdi-isopropyyliamidi, jne. Tässä reaktiossa voidaan käyttää liuotinta, jota on käytetty yhdisteen (II), jossa Y on iminoryhmä, kondensoinnissa. Reaktion suositeltava suoritustemperatuurialue on 0 - 150°C.

Iminoyhdisteen (VII) tai sen suolan hydrolysointi voidaan suorittaa inertissä liuottimessa tavanomaisella tavalla. Esimerkiksi, hydrolyysi on suositeltavaa suorittaa käsittelemällä käsittelemällä yhdistettä (VII) hapolla, kuten kloorivety-, bromivety-, jodivety-, p-tolueenisulfoni-, trifluorietikka- tai metaanisulfonihapolla tai vastaavalla. On myöskin suositeltavaa suorittaa reaktio lämpötila-alueella 50 - 150°C:ssa. Toisaalta, olefiiniyhdisteen (I-b) tai sen suolan pelkistäminen voidaan suorittaa katalyytin läsnäollessa vetyilmakehässä. Katalyyttinä voidaan käyttää palladium-hiiltä, palladiumia, platinaoksidia tai Raney-nikkeliä. Reaktion suositeltava lämpötila-alue on 10 - 80°C. Näissä, hydrolyysissä ja pelkistyksessä, voidaan liuottimena käyttää dioksaania, tetrahydrofuraa, etanolia, metanolia, etyleeniglykolia, monometyylieetteriä, etikkahappoa ja näiden seosta.

Samanaikaisesti, keksinnön mukainen bentsoksatsolijohdannainen (I), jossa Alk on alempi alkyleeniryhmä oksoryhmällä substituotuna, voidaan muuttaa vastaavaksi bensoksatsolijohdokseksi (I), jossa Alk on hydroksi-alempi alkyyliryhmä. Tämä muutos toteutetaan pelkistämällä ensimmäinen yhdiste pelkistävällä aineella, kuten natriumborohydridillä lämpötila-alueella 0 - 100°C inertissä liuottimessa kuten metanolissa, etanolissa, tetrahydrofuraanissa tai niiden seoksessa. Toisaalta, bensoksatsolijohdannainen (I), jossa R on alempi alkyylisulfinyyli- tai alempi alkyylisulfonyylifenyyli-ryhmä, voidaan saada hapettamalla bensoksatsolijohdannainen (I), jossa R on alempi alkyylitiofenyyli-ryhmä. Tämä hapettaminen suoritetaan mieluiten käsittelemällä hapettavalla aineella kuten m-klooriperbentsoehapolla, perbentsoehapolla, peretikkahapolla lämpötilan ollessa -70 - 100°C inertissä liuottimessa kuten alemmassa alkanolissa, metyleenikloridissa, kloroformissa, tetrahydrofuraanissa, dioksaanissa, vedessä tai niiden seoksessa. Vaihtoehtoisesti bensoksatsolijohdannainen (I), jossa R on hydroksifenyyli-ryhmä voidaan saada debensyloimalla bensoksatsolijohdannainen (I), jossa R on bensyylioksifenyyli-ryhmä. Tämä debensylaatio voidaan suositeltavasti suorittaa käsittelemällä hapolla kuten kloorivety- tai bromivetyhapolla lämpötilassa 0 - 100°C inertissä liuottimessa kuten etikkahapossa.

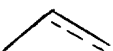
Keksinnön mukaisella bensoksatsoliyhdistyksellä (I) ja sen suolalla on voimakas hypoglykeminen aktiivisuus ja niitä voidaan käyttää sokeritaudin hoidossa ja/tai profylaksiassa erityisesti potilailla, joilla on insuliinista riippumaton sokeritauti. Yhdisteen (I) tällainen terapeuttinen aktiivisuus perustuu solujen insuliiniherkkyyden nostamiseen, ja tämän yhdisteen etuna on, toisin kuin tunnetuilla anti-diabetesaineilla, että sitä voidaan käyttää anti-diabetesaineena ilman, että se vaikuttaa potilaisiin, joilla veren glukoositaso on normaali. Edelleen, keksinnön mukaisen bensoksatsoliyhdisteen toksisuus on matala. Esimerkiksi, kun 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)-metyyli]-2-[(2-fenyylitiatsol-4-yyli)metyyli]bensoksatsolia annettiin hiirille suun kautta annoksen ollessa 100 mg/kg (CMC-suspensiona) yksikään hiiri ei kuollut 72 h tarkkailuperiodin

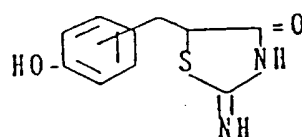
periodin aikana.

Bensoksatsolihdistettä (I) voidaan käyttää voidaan käyttää farmaseuttisiin tarkoituksiin joko vapaana tai suolana. Yhdisteen (I) farmaseuttiseen käyttöön sopivia suoloja ovat esim. farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, kuten alkalimetallisuolat (esim. natrium- ja kaliumsuolat), maa-alkalisuolat (esim. kalsium- ja magnesiumsuolat) ja happoadditiosuolat (hydrokloridit tai sulfaatit). Tällaisia suoloja voidaan saada aikaan käsittelemällä yhdistettä (I) stoikiometrisesti ekvimolaarisella määrällä happoa tai emästä tavanomaisen menetelmän mukaisesti.

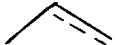
Yhdistettä (I) ja sen suolaa voidaan annostella suun kautta tai parenteraalisesti ja niitä voidaan käyttää farmaseuttisina valmisteina, jotka sisältävät tätä yhdistettä sekoitettuna farmaseuttisiin lisäaineisiin, joita voidaan käyttää suun kautta tapahtuvaan tai parenteraaliseen annostukseen. Farmaseuttiset valmisteet voivat olla kiinteässä muodossa kuten tabletteina, kapsleina tai peräpuikkoina tai nestemäisessä muodossa kuten liuoksina, suspensioina tai emulsioina. Edelleen, parenteraalisesti annosteltuna, farmaseuttista koostumusta voidaan käyttää injektoiden muodossa.

Yhdisteen (I) tai sen suolan annos voi vaihdella riippuen potilaiden iästä, kunnosta ja ruumiinpainosta, hoidettavan sairauden laadusta tai vakavuudesta ja annostelutiestä mutta on yleisesti välillä n. 0,005 - n. 100 mg/kg, mieluiten n. 0,01 - n. 10 mg/kg päivässä.

Kaikki keksinnön mukaiset lähtöaineet (III) - (VII) ovat uusia. Näistä dioksotiatsolidiiniyhdiste (III), jossa ryhmä  on metyleeniryhmä, voidaan valmistaa hydrolysoimalla yhdistettä, joka vastaa kaavaa:

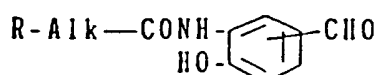


ja sitten nitraamalla tuotetta väkevöidyllä typpihapolla, minkä

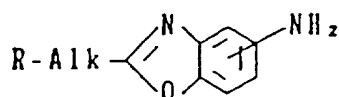
jälkeen pelkistetään pelkistimellä, kuten natriumhypofosfiitilla katalyytin, kuten palladium-hiilen läsnäollessa lämpötila-alueella 0 - 100°C. Toisaalta, dioksotiatsolidiiniyhdiste (III), jossa ryhmä  on ryhmä, joka vastaa kaavaa -CH=, voidaan valmistaa kondensoimalla 4-hydroksi-3-nitrobensaldehydiä tai 3-hydroksi-4-bensaldehydiä 2,4-dioksotiatsolidiinilla emäksen (esim. piperidiinin) läsnäollessa ja sitten käsittelemällä tuotetta pelkistimellä (esim. natriumhypofosfiitilla) katalyytin (esim. palladium-hiilen) läsnäollessa. Amidi (IV) voidaan valmistaa kondensoimalla dioksotiatsolidiiniyhdistettä (III) ja yhdistettä (II) lievissä olosuhteissa, esim. kondensoivan aineen kuten disykloheksyylikarbodiimidin läsnäollessa. Atsometiiniyhdiste (V) voidaan valmistaa kondensoimalla yhdistettä, joka vastaa kaavaa:



jossa symbolit ovat kuin edellä, tai tämän suolaa dioksotiatsolidiiniyhdisteellä (III) katalyytin (esim. kloorivetyhapon) läsnäollessa tai ilman sitä. Aldehydiyhdiste (VI) voidaan valmistaa dehydroimalla yhdistettä, joka vastaa kaavaa:



jossa symbolit ovat samat kuin edellä, tai tämän suolaa samoissa olosuhteissa kuin yhdistettä (IV) dehydroitaessa. Edelleen iminoyhdiste (VII) tai sen suola voidaan valmistaa diatsotoimalla aniliiniyhdiste, joka vastaa kaavaa:



(VIII)

jossa symbolit ovat kuin edellä, tai sen suolaa vetyhalidin läsnäollessa, antamalla tuotteen reagoida metyyliakrylaatin kanssa kuparikatalyytin (esim. kupari(I)oksidin) läsnäollessa

ja antamalla tuotteen sitten reagoida tioureaan kanssa emäksen, kuten natriumasetaatin läsnäollessa.

Kokeellista

Käytettiin geneettisesti lihavia ja sokeritautisia hiiriä, KK-AY (Tokyo Laboratory Animals Science Corp., Tokio, Japani; 1,5 - 11 kuukauden ikäisiä). Hiiret jaettiin neljän hiiren ryhmiin niin, että niiden veren glukoositaso ja ruumiinpaino olivat karkeasti samat ruokinnan jauhetulla hiirenruolla (CE-2, Clea Japan Inc) jälkeen. Hiirten annettiin syödä niin halutesaan viiden päivän aikana samaa ruokaa joka sisälsi 0,5 mg% testiyhdistettä. 5 päivän kuluttua kerättiin verta hiirten hännänpäästä. Veren glukoosi määritettiin entsymaattisesti. Testiyhdisteen hypoglykeminen aktiivisuus laskettiin seuraavasti:

$$\frac{\text{Lääkityn ryhmän veren glukoositaso}}{\text{Lääkitsemättömän ryhmän veren glukoositaso}} \times 100$$

Tulokset on esitetty taulukossa 1.

Taulukko 1

Testiyhdisteet	hypoglykeminen aktiivisuus
5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-[(2-fenyyliitiatsol-4-yyli)metyyli]bentsoksatsoli	63%
5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-[(2-fenyylioksatsol-4-yyli)metyyli]bentsoksatsoli	52%
5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-[(5-metyyli-2-sykloheksyylioksatsol-4-yyli)metyyli]bentsoksatsoli	49%
5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-[(5-metyyli-2-fenyylioksatsol-4-yyli)-metyyli]bentsoksatsoli	58%

Esimerkki 1

(1) Seos, jossa on 1,76 g natriumnitriittiä 5 ml:ssa vettä lisätään tipoittain jäähauteessa seokseen, jossa on 4,87 g 5-amino-2-fenyylibentsoksatsolia, 6 ml väkevöityä kloorivetyhappoa ja 50 ml asetonia. Seosta sekoitetaan samassa lämpötilassa 10 min ajan ja sitten siihen lisätään 12,1 g metyyliakrylaattia. Seokseen lisätään asteittain 150 mg kupari(I)oksidia lämpötilassa 40°C. Kun typpikaasun tuotanto lakkaa, lämpötilaa pidetään 35°C:ssa 20 min ajan. Vettä lisätään ja vesiliuos uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografisesti (liuottimena kloroformi) jolloin saadaan 5,13 g metyyli-3-(2-fenyylibentsoksatsol-5-yyli)-2-klooripropionaattia vaaleanruskeana öljynä.

Neat
IR $\checkmark$ (cm⁻¹): 1740
max

(2) Seosta, jossa on 5,13 g edellä saatua tuotetta, 2,30 g tioureaa, 1,50 g natriumasetaattia ja 35 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä kuumennetaan 100°C:ssa 8 h ajan. Liuotin tislataan pois ja jäännölseseen lisätään vettä ja n-heksaania. Sakkautuneet kiteet kerätään suodattamalla, pestään ja kuivataan, jolloin saadaan 4,25 g 5-[(2-imino-4-oksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-fenyylibentsoksatsolia värittömänä jauheena.

s.p. 281 - 283°C (hajoaa)

(3) 3,18 g edellä saatua tuotetta liuotetaan 50 ml:aan etyleeniglykolimonometyylietteriä, ja siihen lisätään 2,05 g tolueenisulfonihapon monohydraattia ja 6 ml vettä. Kun seosta on refluksoitu 1 tunnin 45 min ajan, liuotin tislataan pois. Jäännökseen lisätään vettä ja seos uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografisesti (liuotin: kloroformi/metanoli = 20/1) jolloin saadaan 1,83 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-fenyylibentsoksatsolia.

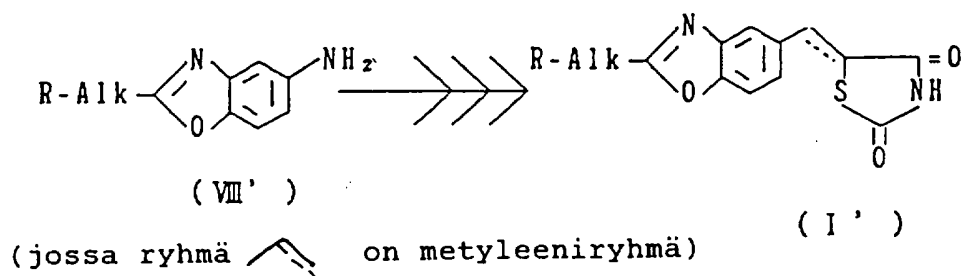
s.p. 192 - 194°C

Massa (m/e): 324 (M⁺)

Nujol
IR $\checkmark$ (cm⁻¹): 3180, 1745, 1680
max

Esimerkit 2 - 4

Vastaavia lähtöaineita käsitellään samoin kuin on kuvattu esimerkissä 1 ja saadaan yhdisteitä, jotka on esitetty taulukossa 2.

13
Taulukko 2

Esim. Nro.	Yhdiste(I')	Ominaisuuksia
	R-Alk	
2		s.p. 107 - 110 °C massa(m/e): 344 (M ⁺) IR*: 1770, 1685
3	Cl-	s.p. 209 - 212 °C massa(m/e): 358, 360 (M ⁺) IR*: 1760, 1740, 1700, 1685
4		s.p. 219 - 222 °C massa(m/e): 350 (M ⁺) IR*: 1740, 1680

Nujol

* : IR (cm⁻¹) (samoin kuin seuraavissa esimerkeissä)
max

Esimerkki 5

(1) Liuos, jossa on 2,38 g 2-fenylyli-4-tiatsoliasetyylikloridia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania lisätään tiipoittain 0°C:ssa seokseen, jossa on 3,10 g 5-(3-amino-4-hydroksibentsyyli)-2,4-dioksotiatsolidiinia, 3,63 g N,N-dimetyylianiiniä, 25 ml tetrahydrofuraania ja 5 ml dimetyyliformamidia, ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa 20 min ajan. Reaktion jälkeen seos kaadetaan veteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään, kuivataan ja haihdutetaan liuottimsen poistamiseksi. Jäännös kiteytetään etyyliasetaatista ja saadaan 3,35 g N-[5-(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli-2-hydroksifenylyli]-2-fenyylitiatsoli-4-asetamidia.

Saanto 76%

s.p. 227 - 229 °C (hajoaa)

massa(m/e): 439(M⁺), 202

Nujol

IR $\bigvee$ (cm⁻¹): 1740, 1690, 1670
max

(2) 1,5 g edellä saatua tuotetta lisätään trimetyylisilyyli-polyfosfaattiliuokseen, joka on valmistattu 3,2 g:sta fosforipentoksidia, 6,6 ml:sta heksametyylidisiloksaania, ja 12,5 ml:sta 1,2-dikloorietaania. Seosta kuumennetaan 100°C:ssa 30 min ajan. Reaktioseos kaadetaan jääveteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Jäännös kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös kiteytetään uudelleen metanolista ja saadaan 880 mg 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-[(2-fenyyli-1,3-tiatsoli-4-yyli)metyyli]bentsoksatsolia.

Saanto 61%

s.p. 86 - 89°C

massa(m/e): 421(M⁺), 305

Nujol

IR $\bigvee$ (cm⁻¹): 1750, 1690
max

Esimerkki 6

(1) Seosta, jossa on 2.03 g 2-fenyyli-4-oksatsolietikkahappoa, 2,38 g 5-(3-amino-4-hydroksibentsyyli)-2,4-dioksotiatsolidiinia, 2,06 g disykloheksyylikarbodi-imidiä, 2 ml dimetyyli-formamidia ja 20 ml tetrahydrofuraania sekoitetaan huoneen lämpötilassa 18 h ajan. Reaktion jälkeen liukenemattomat aineet suodatetaan pois. Suodos kaadetaan jääveteen ja liuos uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografialla (liuotin; kloroformi/metanoli = 10/1), ja saadaan 2,83 g N-[5-(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli-2-hydroksifenyyli]-2-fenyylioksatsoli-4-asetamidia.

Saanto 67%

s.p. 197,5 - 199,5°C

massa(m/e): 423(M⁺), 186

Nujol

IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 1740, 1690, 1670

(2) 635 mg:a edellä saatua tuotetta kuumennetaan 235°C:ssa 40 min ajan. Reaktioseoksen jäähtyttyä se puhdistetaan sili-kageelipylväskromatografisesti (liuotin; kloroformi/metanoli = 10/1) ja kiteytetään uudelleen asetonitriilistä, jolloin saadaan 383 mg 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-[(2-fenyyli-1,3-oksatsol-4-yyli)metyyli]bentsoksatsolia.

Saanto 63%

s.p. 174 - 177,5°C

massa(m/e): 405(M⁺), 289

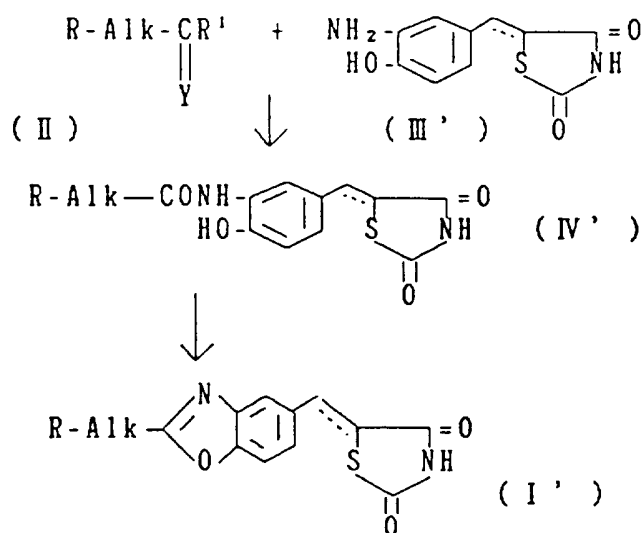
Nujol

IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 1730, 1710

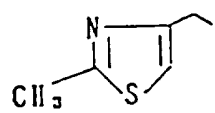
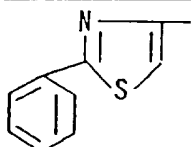
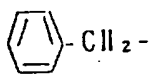
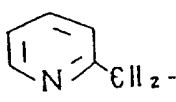
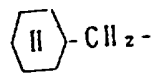
Esimerkit 7 - 30

Vastaavia lähtöaineita käsitellään samoin kuin on kuvattu esimerkissä 5-(1) ja (2) tai 6-(1) ja (2) ja saadaan yhdisteitä, jotka on esitetty taulukossa 3.

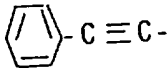
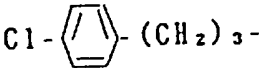
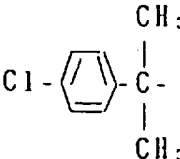
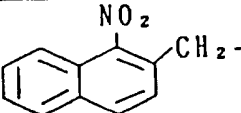
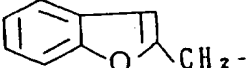
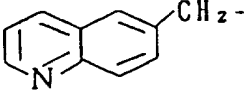
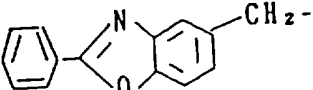
Taulukko 3



(jossa Y on happiatomi, R¹ on vetyatomi, ja ryhmä  on metyleeniryhmä)

Esim. Nro.	Yhdiste(I')	Ominaisuuksia
	R-Alk	
7		s.p. 167,5 - 168 °C massa(m/e): 359 (M ⁺) IR*: 1740, 1700
8		s.p. 239 - 242 °C massa(m/e): 407 (M ⁺), 291 IR*: 1740, 1690
9		s.p. 158 - 159 °C massa(m/e): 338 (M ⁺), 222 IR*: 1750, 1690,
10		s.p. 177 - 180 °C massa(m/e): 339 (M ⁺), 223 IR*: 1730, 1700
11		s.p. 86 - 89 °C massa(m/e): 344 (M ⁺), 262, 228 IR*: 1750, 1690

Esim. Nro.	Yhdiste(I')	Ominaisuuksia
	R-Alk	
12		s.p. 79,5 - 81,0 °C massa(m/e): 368(M ⁺) IR*:1760, 1745, 1700
13	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-$	s.p. 217 - 218 °C massa(m/e): 381 (M ⁺) IR*:1745, 1680
14	$(\text{C}_2\text{H}_5)_2\text{N}-$	s.p. 162 - 163 °C massa(m/e): 409(M ⁺) IR*:1760, 1700,
15		s.p. 229 - 232 °C massa(m/e): 407 (M ⁺) IR*:1750, 1690
16		s.p. 205 - 208 °C massa(m/e): 421(M ⁺) IR*:1750, 1690
17		s.p. 213 - 215 °C massa(m/e): 423(M ⁺) IR*:1760, 1740, 1700
18	$(\text{CH}_3)_2\text{N}-$	s.p. 161 - 171 °C massa(m/e): 381(M ⁺) IR*:1745, 1705
19		vaalean keltainen jauhe massa(m/e): 421(M ⁺) IR*:1750, 1700
20		s.p. 183 - 186 °C massa(m/e): 418(M ⁺) IR*:1750, 1700
21		s.p. 201 - 202 °C massa(m/e): 402 (M ⁺) IR*:1735, 1700
22	$\text{CH}_3\text{OCO}-$	s.p. 153 - 155 °C massa(m/e): 396(M ⁺) IR*:1740, 1725, 1705
23	C_2H_5-	s.p. 165 - 167 °C massa(m/e): 367 (M ⁺) IR*:1770, 1740, 1700

Esim. Nro.	Yhdiste(I')	Ominaisuuksia
	R-Alk	
24		s.p. 180 - 183 °C massa(m/e): 348(M ⁺) IR*:2220, 1750, 1690
25		s.p. 129 - 132 °C massa(m/e): 402, 400(M ⁺) IR*:1755, 1730, 1690
26		s.p. 154 - 156 °C massa(m/e): 402, 400(M ⁺) IR*:1755, 1730, 1690, 1670
27		s.p. 183 - 184 °C massa(m/e): 433(M ⁺) IR*:1745, 1705
28		s.p. 158 - 160 °C massa(m/e): 378(M ⁺) IR*:1750, 1730, 1690
29		s.p. 251,5 - 254 °C massa(m/e): 389 (M ⁺) IR*:1740, 1695
30		s.p. 208 - 210 °C massa(m/e): 455(M ⁺) IR*:1740, 1700

Esimerkki 31

Seosta, jossa on 4,0 g fosforipentoksidia, 10 ml heksametyyli-disiloksaania ja 20 ml 1,2-diklooribentseeniä, refluksoidaan 5 min ajan ja saadaan trimetyylisilyylipolyfosfaattiliuos. Tämän jälkeen siihen lisätään 1,52 g 2-fenyyli-5-metyyli-4-oksatsolietikkahappoa ja 2,17 g 5-(3-amino-4-hydroksibentsyyli)-2,4-dioksotiatsolidiinia ja seosta kuumennetaan 150°C:ssa 2 tunnin ajan. Reaktioseos kaadetaan jääveteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografisesti (liuottimena kloroformi/metanoli = 100/1) ja kiteytetään uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta jolloin saadaan 1,99 g

5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-[(2-fenyyli-5-metyyli-1,3-oksatsol-4-yyli)metyyli]bentsoksatsolia.

Saanto 68%

s.p. 175 - 178 °C

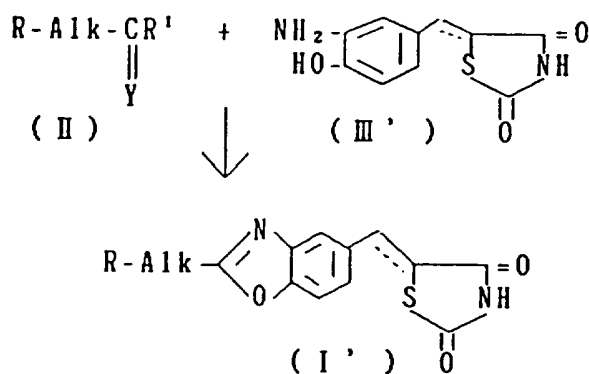
massa(m/e): 419(M⁺), 348, 303

Nujol

IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 1745, 1700, 1640

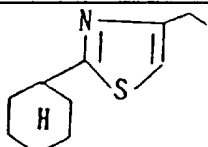
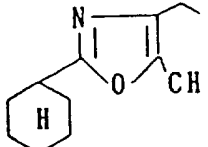
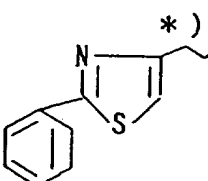
Esimerkit 32 - 72

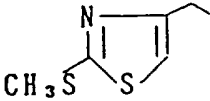
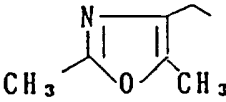
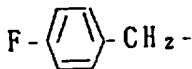
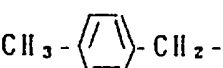
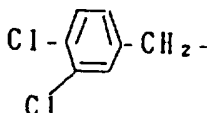
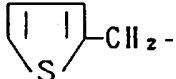
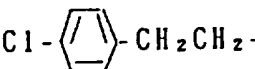
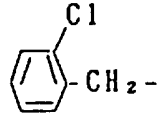
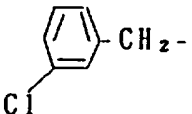
Vastaavia lähtöaineita käsitellään samoin kuin on kuvattu esimerkissä 31 ja saadaan yhdisteitä, jotka on esitetty taulukossa 4.



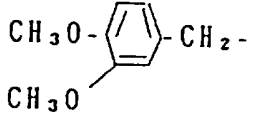
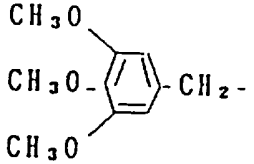
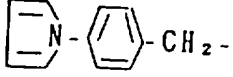
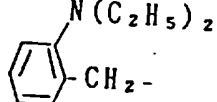
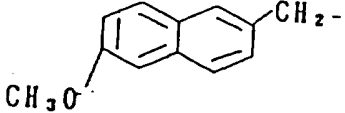
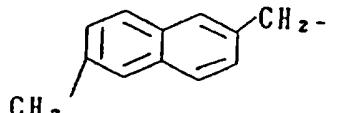
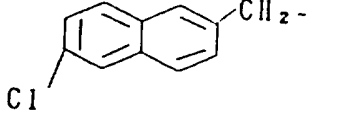
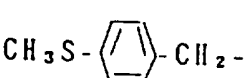
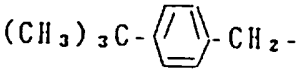
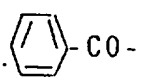
Taulukko 4

(osa 1)(jossa Y on happiatomi, R¹ on vetyatomi ja ryhmä  on metyleeniryhmä)

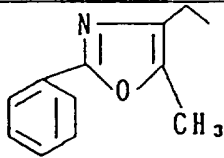
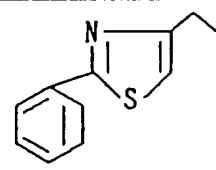
Esim. Nro.	Yhdiste(I')	Ominaisuuksia
	R-Alk	
32		s.p. 86 - 89 °C massa(m/e): 427(M ⁺), 372, 359 IR*:1770, 1690
33		s.p. 146 - 148 °C massa(m/e): 425(M ⁺) IR*:1760, 1680
34		s.p. 288 - 289 °C massa(m/e): 480(M ⁺), 458 IR*:1665, 1565

Esim. Nro.	Yhdiste(I') R-Alk	Ominaisuuksia
35		s.p. 174,5 - 176 °C massa(m/e): 391(M ⁺) IR*:1740, 1700
36		s.p. 177 - 179 °C massa(m/e): 357(M ⁺) IR*:1770, 1740, 1700
37		s.p. 183 - 186 °C massa(m/e): 356(M ⁺) IR*:1740, 1690
38		s.p. 143 - 146 °C massa(m/e): 368(M ⁺) IR*:1760, 1740, 1710
39		s.p. 180 - 183 °C massa(m/e): 352(M ⁺) IR*:1760, 1740, 1710
40		s.p. 173 - 174 °C massa(m/e): 406(M ⁺) IR*:1750, 1730, 1690
41		s.p. 156,5 - 159,5 °C massa(m/e): 406, 408, 410(M ⁺) IR*:1740, 1700,
42		s.p. 139 - 141 °C massa(m/e): 344 (M ⁺) IR*:1750, 1690
43		s.p. 118 - 121 °C massa(m/e): 383(M ⁺) IR*:1720, 1700
44		s.p. 75 - 78 °C massa(m/e): 386, 388(M ⁺) IR*:1750, 1690
45		s.p. 139 - 141 °C massa(m/e): 372, 374(M ⁺) IR*:1740, 1700
46		s.p. 170,5 - 172 °C massa(m/e): 372, 374(M ⁺) IR*:1745, 1700

47		s.p. 194 - 197 °C massa(m/e): 414(M ⁺) IR*:1745, 1680
48		s.p. 150 - 152,5 °C massa(m/e): 388 (M ⁺) IR*:1745, 1690
49		s.p. 208,5 - 210,5 °C massa(m/e): 388(M ⁺) IR*:1745, 1680
50		väritön jauhe massa(m/e): 420 (M ⁺) IR*:1750, 1690
51		väritön jauhe massa(m/e): 420(M ⁺) IR*:1750, 1695
52		väritön jauhe massa(m/e): 414(M ⁺) IR*:1750, 1690
53		s.p. 175 - 178 °C massa(m/e): 428(M ⁺) IR*:1740, 1690
54		väritön jauhe massa(m/e): 416, 414(M ⁺) IR*:1750, 1695
55		s.p. 137 - 140 °C massa(m/e): 368(M ⁺) IR*:1745, 1705
56		s.p. 165 - 168 °C massa(m/e): 382 (M ⁺) IR*:1745, 1705
57		s.p. 155 - 157 °C massa(m/e): 410(M ⁺) IR*:1750, 1690
58		s.p. 122 - 123 °C massa(m/e): 430(M ⁺) IR*:1745, 1690
59		s.p. 138 - 141 °C massa(m/e): 444(M ⁺) IR*:1745, 1685

Esim. Nro.	Yhdiste(I') R-Alk	Ominaisuuksia
60		s.p. 163 - 166 °C massa(m/e): 398(M ⁺) IR*:1745, 1700
61		s.p. 190 - 193 °C massa(m/e): 428(M ⁺) IR*:1750, 1700
62		s.p. 183 - 185 °C massa(m/e): 403(M ⁺) IR*:1750, 1700
63		vaahto massa(m/e): 409 (M ⁺) IR*:1750, 1700
64		s.p. 203 - 205,5 °C massa(m/e): 418(M ⁺) IR*:1750, 1700
65		s.p. 225,5 - 227,5 °C massa(m/e): 402(M ⁺) IR*:1745, 1685
66		s.p. 214 - 216 °C massa(m/e): 424, 422(M ⁺) IR*:1750, 1680
67		s.p. 144 - 147 °C massa(m/e): 384(M ⁺) IR*:1740, 1700
68		s.p. 159 - 162 °C massa(m/e): 394(M ⁺) IR*:1760, 1740, 1700
69		s.p. 188 - 189 °C massa(m/e): 352(M ⁺) IR*:1740, 1710, 1680

(osa 2)(jossa Y on happiatomi, R¹ on vetyatomi ja rynma  on metiini-ryhmä)

Esim. Nro.	Yhdiste(I') R-Alk	Ominaisuuksia
70		s.p. 261,5 - 263 °C massa(m/e): 417 (M ⁺) IR*:1740, 1720, 1700
71		s.p. 221 - 222,5 °C massa(m/e): 419(M ⁺) IR*:1740, 1705
72	Cl-  -CH ₂ -	s.p. 218 - 219,5 °C massa(m/e): 372, 370(M ⁺) IR*:1735, 1705

Huom. *) on natriumsuola.

Esimerkki 73

Seosta, jossa on 500 mg 5-(3-amino-4-hydroksibentsyyli)-2,4-dioksotiatsolidiinia, 405 mg 2-fenyyli-4-formyyli-tiatsolia ja 30 ml etanolia refluksoitiin 20 min ajan ja liuotin tislattiin pois. Raakatuotteena saatu 840 mg 4-(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli-2-[(fenyyli-tiatsol-4-yyli)metylideeni]-aminofenolia liuotettiin 40 ml:aan bentseeniä ja siihen lisättiin 1,26 g lyijytetra-asettaattia. Kun seosta oli sekoitettu huoneen lämpötilassa 15 min ajan liuotin tislattiin pois. Etyyliasettaattia ja vettä lisättiin jäännökseen ja etyyliasettaattikerros pestiin vedellä, kuivattiin ja haihdutettiin liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (liuottimena kloroformi/metanolli = 100/1) jolloin saatiin 400 mg 5[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(2-fenyyli-1,3-tiatsol-4-yyli)bentsoksatsolia. Tuotteen massa ja IR-arvot ovat identtiset esimerkin 8 tuotteen kanssa.

Esimerkki 74

(1) 9,47 g N-(5-amino-2-hydroksifenyyli)-2-(4-kloorifenyyli)-asetamidia käsiteltiin samoin kuin on esitetty esimerkissä 1-(1) - (3) ja saatiin 5,64 g N-[5-(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli-2-hydroksifenyyli]-2-(4-kloorifenyyli)asetamidia vaaleankeltaisena jauheena.

s.p. 207 - 209 °C

massa(m/e): 392, 390(M⁺)

Nujol
IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 1750, 1720

(2) 5,64 g edellä saatua tuotetta kuumennetaan 220°C:ssa 50 min ajan. Jäähdytyksen jälkeen tuotteet puhdistetaan silika-geelipylväskromatografisesti (liuottimena kloroformi/metanoli = 50/1) ja kiteytetään uudelleen eetteristä jolloin saadaan 4,0 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(4-klooribentsyyli)bentsaoksatsolia.

s.p. 169,5 - 170,5°C

massa(m/e): 374, 372(M⁺)

Nujol
IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 1750, 1690

Esimerkki 75

N-(5-amino-2-hydroksifenyyli)-4-hydroksi-3,5-di(tertbutyyli)bentsamidia käsitellään samoin kuin on esitetty esimerkissä 74 ja saadaan 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-[4-hydroksi-3,5-di(tertbutyyli)fenyyli]bentsoksatsolia.

s.p. 213 - 216 °C

massa(m/e): 452(M⁺)

Nujol
IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 1750, 1700

Esimerkki 76

N-(4-amino-2-hydroksifenyyli)-2-(4-kloorifenyyli)asetamidia käsitellään samoin kuin on esitetty esimerkissä 74 ja saadaan 6-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-[4-klooribentsyyli]bentsoksatsolia.

s.p. 219,5 - 220,5 °C

massa(m/e): 374, 372(M⁺)

Nujol

IR_{max} (cm⁻¹): 1740, 1695

Esimerkki 77

3,48 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(4-nitrobentsyyli)bentsoksatsolia liuotetaan seokseen, jossa on 70 ml tetrahydrofuraania ja 70 ml metanolia, ja siihen lisätään 2,5 g 10% palladium-hiiltä. Seosta hydrogenoidaan katalyyttisesti vetyilmakehässä atmosfäärissä paineessa. Liukenemattomat aineet suodatetaan pois ja suodos kondensoidaan. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografisesti. (liuottimena kloroformi/metanoli = 20/1) ja kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista jolloin saadaan 1,86 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(4-aminobentsyyli)bentsoksatsolia.

s.p. 180 - 183 °C

massa(m/e): 353(M⁺)

Nujol

IR_{max} (cm⁻¹): 1735, 1700

Esimerkki 78

Seosta, jossa on 0,99 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(4-aminobentsyyli)bentsoksatsolia, 2 ml asetanhydridiä ja 10 ml pyridiiniä sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli. Siihen lisätään 10%:sta kloorivetyhappoa ja seos uuteaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä, kuivataan ja

haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista jolloin saadaan 0,56 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(asetamidobentsyyli)-bentsoksatsolia.

s.p. 233 - 236 °C

massa(m/e):395(M⁺)

Nujol

IR $\checkmark_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 1745, 1690

Esimerkki 79

Seosta, jossa on 1,0 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(4-metyyllitiobentsyyli)bentsoksatsolia, 0,58 g 80%:sta m-klooriperbentsoehappoa ja 25 m metyleenikloridia sekoitetaan huoneen lämpötilassa 10 min ajan. Liuotin tislataan pois ja jäännökseen lisätään etyyliasetaatia. Etyyliasetaattiliuos pestään, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografisesti (liuottimena kloroformi/metanoli = 20/1), jolloin saadaan 0,67 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(4-metyyllisulfinyylibentsyyli)bentsoksatsolia värittömänä vaahtona.

Saanto 64%

massa(m/e):400(M⁺)

Nujol

IR $\checkmark_{\text{max}}$ (cm⁻¹): 1750, 1690

Esimerkki 80

Seosta, jossa on 1,2 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(4-metyyllitiobentsyyli)bentsoksatsolia, 2,1 g 80%:sta m-klooriperbentsoehappoa ja 30 ml metyleenikloridia sekoitetaan huoneen lämpötilassa 20 min ajan. reaktioseosta käsitellään samoin kuin on esitetty esimerkissä 79, ja kiteytetään uudelleen tetrahydrofuraanin ja n-hekseenin seoksesta, jol-

loin saadaan 1,2 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(4-metyylisulfonyylibentsyyli)bentsoksatsolia värittömänä jauheena.

Saanto 69%

s.p. 168 - 169 °C

Esimerkki 81

1,3 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(bentso-yyli)bentsoksatsolia liuotetaan seokseen, jossa on 30 ml metanolia ja 6 ml tetrahydrofuraania, ja siihen lisätään 0,14 g natriumborohydridiä. Kun seosta on sekoitettu huoneen lämpötilassa 5 min ajan, siihen lisätään vettä. Liuos uutetaan etyyliasetaatilla ja uute haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös kiteytetään eetteristä jolloin saadaan 0,64 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(α -hydroksibentsyyli)bentsoksatsolia värittöminä kiteinä.

s.p. 210 - 212 °C (hajoaa)

Esimerkki 82

Seosta, jossa on 0,95 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(4-bensyylioksibentsyyli)bentsoksatsolia, 10 ml 25%:sta vetybromidiliuosta etikkahapossa ja 10 ml etikkahappoa sekoitetaan huoneen lämpötilassa yön yli. Reaktioseokseen lisätään etyyliasetaattia ja vettä. Etyyliasetaattikerros pestään vedellä, kuivataan haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös kiteytetään n-heksaanista ja kiteytetään uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta jolloin saadaan 0,42 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(4-hydroksibentsyyli)bentsoksatsolia värittöminä neulasina.

Saanto 55%

s.p. 201 - 204 °C

massa(m/e): 354(M⁺)

Nujol

IR $\nu_{\max}$ (cm⁻¹): 3340, 1730, 1690

Esimerkki 83

(1) 5-(3-amino-4-hydroksibentsyyli)-2,4-dioksotiatsolidiinia ja 4-(N,N-dimetyyliamino)fenyyliasetyylikloridia, valmistettuna 4(N,N-dimetyyliamino)fenyylietikkahaposta ja oksalyyli-kloridista käsitellään samoin kuin on esitetty esimerkissä 5 - (1) ja saadaan N-[5-(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli-2-hydroksifenyyli]-2-(4-dimetyyliaminofenyyli)asetamidia.

s.p. 215,5 - 217,5 °C

(2) Seosta, jossa on 6,0 g edellä saatua tuotetta, 0,3 g p-tolueenisulfonihappomonohydraattia ja 35 ml dietyylianiiliinia refluksoidaan 1,5 tunnin ajan. Seoksen jäähtyttyä sakkautuneet kiteet kerätään suodattamalla. Kiteet pestään ja kiteytetään uudelleen tetrahydrofuraanin ja metanolin seoksesta jolloin saadaan 4,9 g 5-[(2,4-dioksotiatsolidin-5-yyli)metyyli]-2-(4-dimetyyliaminobentsyyli)bentsoksatsolia.

Saanto 78%

s.p. 217 - 218 °C

Lähtöaineiden valmistus

Valmistus 1

(1) Liuosta, jossa on 6,16 g 2-amino-4-nitrofenolia ja 4,77 g bentsaldehydiä etanolissa, refluksoidaan. Reaktioliuos kondensoidaan ja jäähdytetään. Kiteinen sakka kerätään suodattamalla ja saadaan 2-bentsylideeniamino-4-nitrofenolia. Edellä saadun tuotteen bentseenisuspensioon lisätään 15,5 g lyijytetra-asetaattia ja seosta sekoitetaan. Reaktion jälkeen liukenemattomat materiaalit suodatetaan pois. Suodos pestään ja kondensoidaan. Jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografisesti ja kiteytetään uudelleen etanolista jolloin saadaan 5,08 g 5-nitro-2-fenyylibentsoksatsolia.

s.p. 169 - 171,5°C

(2) Edellä saadun tuotteen 8,85 g etikkahappoliuokseen lisätään 3 g 10%:sta palladium-hiiltä, ja seosta hydrogenoidaan katalyyttisesti vetykaasuilmakehässä. Liukenemattomat aineet suodatetaan pois ja suodos kondensoidaan. Jäännös kiteytetään uudelleen kloroformin ja n-heksaanin seoksesta jolloin saadaan 7,02 g 5-amino-2-fenyylibentsoksatsolia.

s.p. 150,5 - 153°C

Valmistus 2

(1) 16,0 g (metyylisykloheksyyli)karbonyylikloridia lisätään tipoitain 14,7 g:n 2-amino-4-nitrofenolin ja 12,1 g:n N,N-dimetyylianiiliinin tetrahydrofuraaniliuokseen jäähauteessa ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa. Reaktioseokseen lisätään 10% kloorivetyhappoa ja kiteet kerätään suodattamalla. Kiteet lisätään 260 ml:aan tionyylikloridia, ja seosta refluksoidaan. Reagoimaton tionyylikloridi tislataan pois ja jäännös puhdistetaan silikageelipylväskromatografialla jolloin saadaan 21,7 g 2-(1-metyylisykloheksyyli)-5-nitrobentsoksatsolia.

s.p. 57 - 59°C

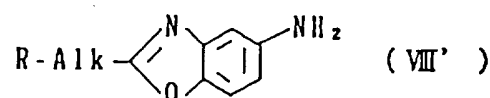
(2) Edellä saatua tuotetta käsitellään samoin kun on kuvattu valmistamisessa 1-(2) ja saadaan 5-amino-2-(1-metyylisykloheksyyli)bentsoksatsolia värittömänä öljynä.

massa(m/e):230(M⁺)

Valmistamiset 3 ja 4

Vastaavia lähtöaineita käsitellään samoin kuin on kuvattu valmistamisissa 1 ja 2 ja saadaan yhdisteitä, jotka on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5



Valm. Nro.	Yhdiste(VIII')	Ominaisuudet
	R-Alk-	
3	Cl- 	s.p. 177 - 180°C
4	 -CH=CH-	s.p. 148 - 150,5°C

Valmistus 5

Kuumennetaan seosta, jossa on 8,55 g 4-kloorifenyylietikka-happoa ja 35 ml tionyylikloridia. Reaktion jälkeen tionyylikloridi tislataan pois. Jäännös lisätään 7,70 g:n 2-amino-4-nitrofenolin ja 6,65 g:n N,N-dimetyylianiiliinin tetrahydrofuraaniliuokseen ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa.

Liuotin tislataan pois ja laimennettu kloorivetyhappo lisätään jäännökseen. Tämän jälkeen kiteet serätään suodattamalla jolloin saadaan 14,2 g N-(5-nitro-2-hydroksifenyyli)-2-(4-kloorifenyyli)asetamidia.
s.p. 250 - 252°C (hajoaa)

(2) 13,93 g edellä saatua tuotetta lisätään tina(II)kloridin etanoli-etyyliasetaatissuspensioon ja seosta kuumennetaan. Reaktion jälkeen liuotin tislataan pois ja jäännös neutraloidaan natriumhydroksidilla. Seos uutetaan etyyliasetaatilla. Uute haihdutetaan liuottimen poistamiseksi ja jäännös kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista, jolloin saadaan 9,86 g N-(5-amino-2-hydroksifenyyli)-2-(4-kloorifenyyli)asetamidia.
s.p. 164 - 167°C

Valmistus 6

4-hydroksi-3,5-di(tertbutyyli)bentsoehappoa ja 2-amino-4-nitrofenolia käsitellään samoin kuin on kuvattu valmistus 5-(1):ssa ja valmistus 1-(2):ssa ja saadaan N-(5-amino-2-hydroksifenyyli)-4-hydroksi-3,5-di(tertbutyyli)bentsamidia.
s.p. 222 - 225°C (hajoaa)

Valmistus 7

(1) 4-aminofenolia käsitellään samoin kuin on kuvattu esimerkiksi 1-(1) - (3) ja saadaan 5-(4-hydroksibentsyyli)-2,4-diokso-tiatsolidiinia.
s.p. 157 - 158,5°C

(2) 5,19 g edellä saatua tuotetta lisätään 50 ml:aan 70%:sta typpihappoa jäähauteessa ja seosta sekoitetaan 5 min ajan. Reaktioseos kaadetaan jääveteen ja uutetaan etyyliasetaatilla. Uute pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös kiteytetään uudelleen etyyliasetaatista ja n-heksaanin seoksesta jolloin saadaan 4,85 g 5-(4-hydroksi-3-nitrobentsyyli)-2,4-diokso-tiatsolidiinia.

Saanto 78%

s.p. 141 - 143,5°C

(3) Edellä saadun tuotteen 1,0 g:n dimetyyliformamidiliuokseen lisätään 10% palladium-hiiltä, 4M:sta natriumhypofosfiitin vesiliuosta ja vettä ja seosta sekoitetaan huoneen lämpötilassa. Reaktion jälkeen liukenemattomat aineet suodatetaan pois. Suodokseen lisätään vettä ja liuos uutetaan etyyliasetaatilla. Uute haihdutetaan liuottimen poistamiseksi ja jäänös kiteytetään uudelleen isopropyylialkoholista jolloin saadaan 755 mg 5-(3-amino-4-hydroksibentsyyli)-2,4-dioksotiatsolidiinia.

s.p. 215 - 217,5°C (hajoaa)

Valmistus 8

(1) Seosta, jossa on 18,0 g 4-hydroksi-3-nitrobentsaldehydiä, 12,74 g 2,4-dioksotiatsolidiinia, 2,2 ml piperidiiniä ja 180 ml dioksaania refluksoidaan 13 h ajan. Seoksen jäähtyttyä siihen lisätään 100 ml vettä ja 10 ml 10% kloorivetyhappoa. Kiteinen sakka kerätään suodattamalla, kuivataan ja kiteytetään uudelleen tetrahydrofuraanin ja n-hekseenin seoksesta jolloin saadaan 14,8 g 5-(4-hydroksi-3-nitrobentsylideeni)-2,4-dioksotiatsolidiinia.

Saanto 52%

s.p. 256,5 - 258°C

(2) 12,85 g:aa edellä saatua tuotetta käsitellään samoin kuin on kuvattu valmistuksessa 7-(3) ja suodos kaadetaan veteen. Kiteinen sakka kerätään suodattamalla ja saadaan 10,86 g 5-(3-amino-4-hydroksibentsylideeni)-2,4-dioksotiatsolidiinia.

Saanto 95%

s.p. 260,5 - 261,5°C

Valmistus 9

(1) Liuosta, jossa on 13,3 g L-4-hydroksi-3-nitrofenylalaninia ja 35 g kaliumbromidia 170 ml:ssa 3N rikkihapon vesiliuosta jäähdytetään jäähauteessa. Tämän jälkeen seokseen lisätään tipoittein 30 min aikana liuos, jossa on 4,95 g natriumnitriittiä 10 ml:ssa vettä. Reaktion jälkeen samassa lämpötilassa 10 min aikana seos uutetaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi, jolloin saadaan 15,2 g 2-bromo-3-(4-hydroksi-3-nitrofenyyli)propionihappoa ruskeana kiinteänä aineena.

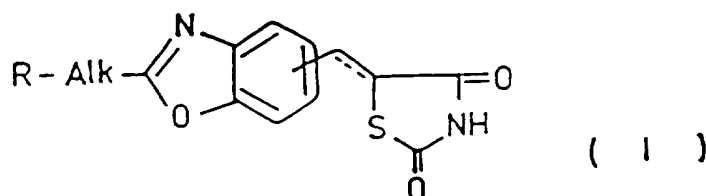
(2) Seosta, jossa on 15,1 g edellä saatua tuotetta, 6,14 g tioureaa, 5,51 g natriumasetaattia ja 150 ml etanolia refluksoidaan 3 h ajan. Liuotin tislataan pois ja vettä lisätään jäännökseen. Sakka kerätään suodattamalla, pestään ja kuivataan jolloin saadaan 12,2 g 5-(4-hydroksi-3-nitrobentsyyli)-2-imino-4-okso-2,4-dioksotiatsolidiinia keltaisena jauheena.
s.p. 221 - 223°C (hajoaa)

(3) Seosta, jossa on 12,1 g edellä saatua tuotetta, 15,6 ml väkevöityä kloorivetyhappoa, 125 ml etyleeniglykolimonomeetylieetteriä ja 12,5 ml vettä refluksoidaan 4 h ajan. Reaktioseos kondensoidaan ja jäännös uutetaan etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestään vedellä, kuivataan ja haihdutetaan liuottimen poistamiseksi. Jäännös kiteytetään uudelleen etyyliasetaatin ja n-heksaanin seoksesta ja saadaan 10,4 g 5-(4-hydroksi-3-nitrobentsyyli)-2,4-dioksotiatsolidiinia keltaisena jauheena.
s.p. 141 - 143,5°C

(4) 10,3 g edellä saatua tuotetta liuotetaan 170 ml:aan tetrahydrofuraanin ja metanolin seosta ja siihen lisätään 2,5 g 10% palladium-hiiltä. Seosta hydrogenoidaan katalyyttisesti normaalissa atmosfäärissä paineessa. Katalyytti suodatetaan pois ja suodos kondensoidaan. Jäännökseen lisätään isopropyylialkoholia ja saadaan 8,77 g 5-(3-amino-4-hydroksibentsyyli)-2,4-dioksotiatsolidiinia vaaleankeltaisena jauheena.
s.p. 215 - 217,5°C

PATENTTIVAATIMUKSET

1. Menetelmä bensoksatsolijohdannaisen valmistamiseksi, joka on käyttökelpoinen antidiabeettisena aineena ja jolla on kaava:

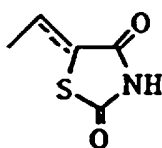


jossa,

R on sykloalkyyli-ryhmä, jossa on 3-8 hiiliatomia ja joka mahdollisesti on substituoitu C_{1-4} -alkyyli-ryhmällä; fenyyliryhmä, joka on mahdollisesti substituoitu 1-3 substituentilla, jolloin substituentit on valittu seuraavista ryhmistä: C_{1-4} -alkyyli, C_{1-4} -alkoksi, C_{1-4} -alkyyli-tylio, C_{1-4} -alkyyli-sulfinyyli, C_{1-4} -alkyyli-sulfonyyli, fenyyli, hydroksi, nitro, pyrrolidino, piperidino, morfolino, pyrrolyyli, di(C_{1-4} -alkyyli)amino, amino, C_{1-4} -alkanoyyliamino, C_{1-4} -alkoksikarbonyyli, fenyylioksi tai fenyyli(C_{1-4} -alkyyli)oksi tai halogeeni; tai naftyyli-ryhmä, joka voi mahdollisesti olla monosubstituoitu C_{1-4} -alkyyli-, C_{1-4} -alkoksi-, nitro-ryhmällä tai halogeenilla; tai 1,3-tiatsol-4-yyli-, 1,3-oksatsol-4-yyli-, bents-1,3-oksatsol-5-yylibentso-[b]furan-2-yyli-, 2-tienyyli-, 6-kinolyyli- tai pyridyyli-ryhmä valinnaisesti mono- tai disubstituoituna fenyyli-, C_{3-7} -sykloalkyyli-, C_{1-4} -alkyyli- tai C_{1-4} -alkyyli-tyli-ryhmällä,

Alk on kemiallinen sidos, etynyleeni, etenyleeni tai suoraketjuinen tai haarautunut alkyleeni, jossa on 1-4 hiiliatomia ja joka voi olla substituoitu happiatomilla, hydroksi-, fenyyli- tai sykloheksyyli-ryhmällä, ja

ryhmä on ryhmä, jolla on kaava: $-CH_2-$ tai $-CH=$, ja ryhmä:

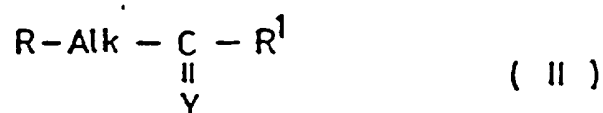


on substituoituna bensoksatsolirenkaan 5- tai 6-asemaan, ja sen

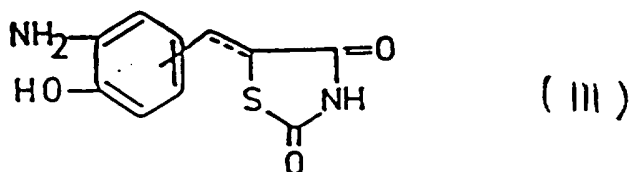
farmaseuttisesti sopiva suola,

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

[A]-(1) kondensoidaan seuraavan kaavan mukainen yhdiste:

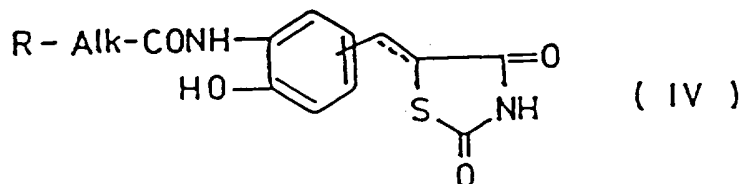


jossa R^1 on hydroksiryhmä, alempi alkoksiryhmä tai reaktiivinen jäännös, Y on happiatomi tai iminoryhmä, ja R ja Alk ovat samoja kuin edellä on määritelty, tai sen suola seuraavan kaavan mukaisen dioksoatiatsolidiiniyhdisteen kanssa:



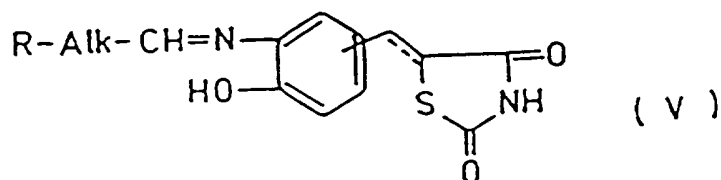
jossa symboli on sama kuin edellä on määritelty, tai sen suolan kanssa,

(2) poistetaan vesi seuraavan kaavan mukaisesta amidista:

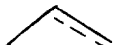


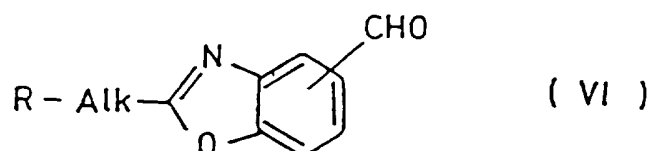
jossa symbolit ovat samoja kuin edellä on määritelty, tai sen suolasta,

(3) dehydrataan seuraavan kaavan mukainen atsometiiniyhdiste:

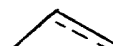


jossa symbolit ovat samoja kuin edellä on määritelty, tai sen suola,

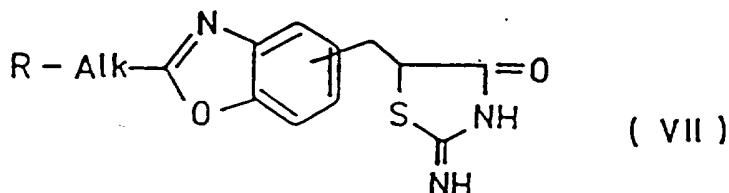
[B] kun ryhmä  on kaavan: $-\text{CH}=\text{}$ mukainen ryhmä, annetaan seuraavan kaavan mukaisen aldehydin:



jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, tai sen suolan reagoida 2,4-dioksotiatsolidiinin tai sen suolan kanssa, tai

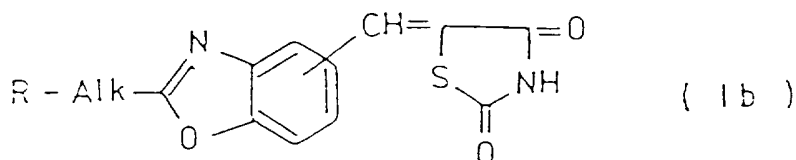
[C] kun ryhmä  on kaavan: $-\text{CH}_2-$ mukainen ryhmä, joko

(1) hydrolysoidaan seuraavan kaavan mukainen iminoyhdiste:



jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, tai

(2) pelkistetään seuraavan kaavan mukainen yhdiste:



jossa symbolit ovat samat kuin edellä on määritelty, tai sen suola, ja

[D]-(1) kun saadun tuotteen R on nitrofenyyli-ryhmä, valinnaisesti pelkistetään se edelleen, jolloin saadaan yhdiste (I),

jossa R on aminofenyyyliryhmä,

(2) kun saadun tuotteen R on aminofenyyyliryhmä, valinnaisesti asyloidaan se edelleen, jolloin saadaan yhdiste (I), jossa R on C_{1-4} -alkanoyyliaminofenyyyliryhmä,

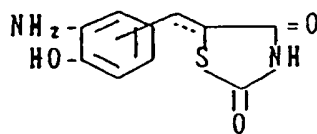
(3) kun saadun tuotteen R on (C_{1-4} -alkyyli)tiofenyyyliryhmä, valinnaisesti hapetetaan se edelleen, jolloin saadaan yhdiste (I), jossa R on (C_{1-4} -alkyyli)sulfinyylifenyyliryhmä tai (C_{1-4} -alkyyli)sulfonylifenyyliryhmä,

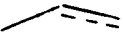
(4) kun saadun tuotteen R on bensyylioksifenyyyliryhmä, valinnaisesti debentsyloidaan se edelleen, jolloin saadaan yhdiste (I), jossa R on hydroksifenyyyliryhmä,

(5) kun saadun tuotteen Alk on C_{1-4} -alkyleeniryhmä substituotuna oksoryhmällä, valinnaisesti pelkistetään se edelleen, jolloin saadaan yhdiste (I), jossa Alk on C_{1-4} -alkyleeniryhmä substituotuna hydroksiryhmällä,

[E] ja edelleen tarvittaessa muutetaan tuote farmaseuttisesti sopivaksi suolakseen.

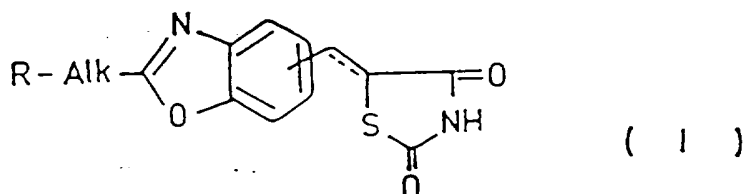
2. Yhdiste, joka vastaa kaavaa:



jossa ryhmä  vastaa kaavaa $-CH_2-$ tai $-CH=$, tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola.

PATENTKRAV

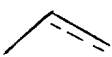
1. Förfarande för framställning av benzoxazolderivat, som är användbart som antidiabetiskt medel och har formeln

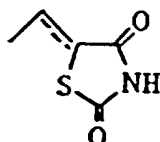


vari,

R är en cykloalkylgrupp, som har 3-8 kolatomer och som är möjligen substituerad med en C₁₋₄-alkylgrupp; en fenylgrupp, som är möjligen substituerad med 1-3 substitut, varvid substituten valts från följande grupper; C₁₋₄-alkyl, C₁₋₄-alkoxi, C₁₋₄-alkyltio, C₁₋₄-alkylsulfinyl, C₁₋₄-alkylsulfonyl, fenyl, hydroxi, nitro, pyrrolidino, piperidino, morfolino, pyrrolyl, di(C₁₋₄-alkyl)-amino, amino, C₁₋₄-alkanoylamino, C₁₋₄-alkoxikarbonyl, fenyloxi eller fenyl(C₁₋₄-alkyl)oxi eller halogen; eller en nafetylgrupp, som kan möjligen vara monosubstituerad med en C₁₋₄-alkyl-, C₁₋₄-alkoxi-, en nitrogrupp eller halogen; eller 1,3-tiazol-4-yl-, 1,3-oxazol-4-yl, benz-1,3-oxazol-5-ylbenzo[b]furan-2-yl, 2-tienyl-, 6-kinolyl- eller en pyridylgrupp valbart mono- eller disubstituerad med en fenyl-, C₃₋₇-cykloalkyl-, C₁₋₄-alkyl- eller en C₁₋₄-alkyltiogrupp,

Alk är en kemisk förbindning, etynylen, etenylen eller en linjär eller förgrenad alkylen, som har 1-4 kolatomer och som kan vara substituerad med en syreatom, hydroxi-, fenyl- eller en cyklohexylgrupp, och,

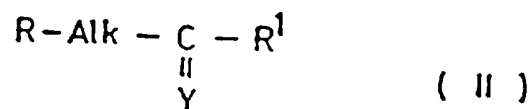
gruppen  är en grupp, som har formeln -CH₂- eller -CH=; och gruppen:



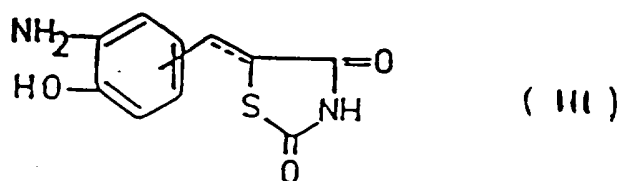
är substituerad i benzoxazolringens 5- eller 6 -position, och ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav,

k ä n n e t e c k n a d av att, metoden omfattar följande skeden:

[A]-(1) en förening enligt följande formel kondenseras:

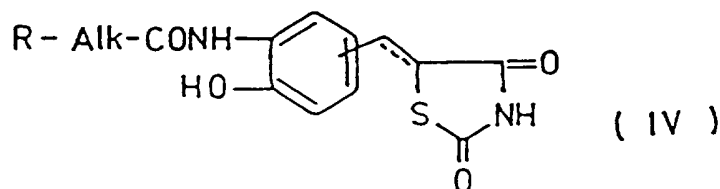


vari R^1 är en hydroxigrupp, en lägre alkoxigrupp eller en reaktiv rest, Y är en syreatom eller en iminogrupp, och R och Alk är samma som definierats ovan, eller dess salt, tillsammans med en dioxotiazolidinförening enligt följande formel:



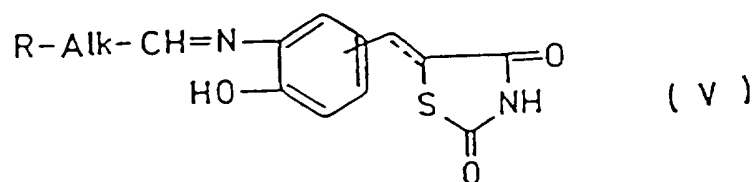
vari symbolen är densamma som definierats ovan, eller med dess salt,

(2) vattnet avlägsnas från en amid enligt följande formel:

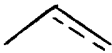


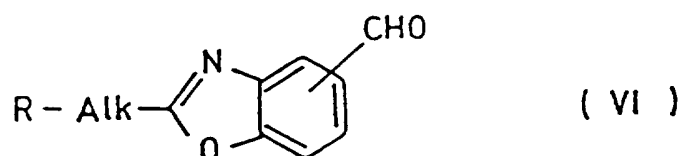
vari symbolerna är desamma som definierats ovan, eller av dess salt,

(3) en azometinförening enligt följande formel dehydreras:

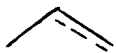


vari symbolerna är desamma som definierats ovan, eller dess salt,

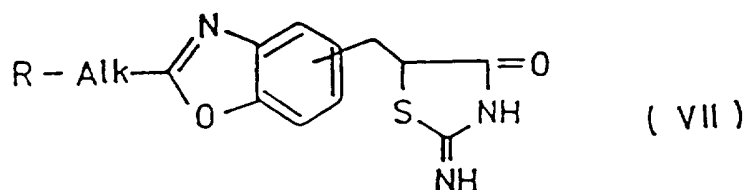
[B] då gruppen  är en grupp enligt formeln:
-CH=, låter man en aldehyd enligt följande formel:



vari symbolerna är desamma som ovan definierats, eller dess salt reagera med 2,4-dioxotiazolidin eller dess salt, eller

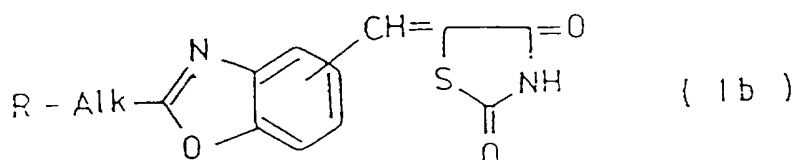
[C] då gruppen  är en grupp enligt formeln: -CH₂-,
antingen

(1) hydrolyseras en iminoförening enligt följande formel:



vari symbolerna är desamma som ovan definierats, eller

(2) reduceras en förening enligt följande formel:



vari symbolerna är desamma som ovan definierats, eller dess salt, och

[D]-(1) då den erhållna produktens R är en nitrofenylgrupp, reduceras den alternativt vidare, varvid erhålles en förening (I), där R är en aminofenylgrupp,

(2) då den erhållna produktens R är en aminofenylgrupp, acyleras den alternativt vidare, varvid erhålles en förening (I), där R är en C_{1-4} -alkanoylaminofenylgrupp,

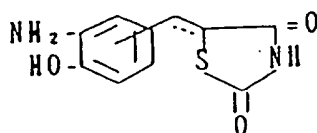
(3) då den erhållna produktens R är en (C_{1-4} -alkyl)tiofenylgrupp, oxideras den valbart vidare, varvid erhålles en förening (I), där R är en (C_{1-4} -alkyl)sulfinylfenylgrupp eller en (C_{1-4} -alkyl)sulfonylfenylgrupp,

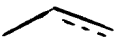
(4) då den erhållna produktens R är en bensyloxifenylgrupp, debenzyleras den valbart vidare, varvid erhålles en förening (I), där R är en hydroxifenylgrupp,

(5) då den erhållna produktens Alk är en C_{1-4} -alkylengrupp substituerad med en oxogrupp, reduceras den valbart vidare, varvid erhålles en förening (I), där Alk är en C_{1-4} -alkylengrupp substituerad med en hydroxigrupp,

[E] och vidare vid behov transformeras produkten till sitt farmaceutiskt lämpliga salt.

2. En förening som har formeln:



vari gruppen  motsvarar formeln $-CH_2-$, eller $-CH=$, eller ett farmaceutiskt acceptabelt salt därav.