

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) FI 945762 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **945762**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D279/16
C07D417/06
C07D417/12
C07F 9/38
C07F 9/40
C07F 7/18**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **08.12.1994**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **08.12.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **10.06.1995**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **13.06.2019**

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

09.12.1993 JP 5-309131

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 •Santen Pharmaceutical Co., Ltd, 3-9-19, Shimoshinjo, Higashiyodogawa-ku, Osaka 533-8651, JAPANI, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 •Kawashima, Yoichi, Kyoto 610-11, JAPANI, (JP)

2 •Ota, Atsutoshi, Japan, JAPANI, (JP)

3 •Morikawa, Yuko, Japan, JAPANI, (JP)

4 •Mibu, Hiroyuki, Japan, JAPANI, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Berggren Oy Ab, Antinkatu 3 C, 00100 Helsinki

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

Uudet 3-okso-1,4-bentsotiazinijohdannaiset

Nya 3-oxo-1,4-benzotiazinderivat

Uusia 3-okso-1,4-bentsotiatsiini johdannaisia - Nya 3-oxo-1,4-benzotiatsinderivat

- 5 Tämä keksintö koskee uusia 3-okso-1,4-bentsotiatsiini johdannaisia, joilla on proteiinia stabiloiva vaikutus ja lipidiperoksidin muodostusta vähentävä vaikutus ja jotka ovat hyödyllisiä harmaakaihin jne hoidossa.
- 10 Harmaakaihi on vaikeasti hoidettava silmäsairaus, joka aiheuttaa mykiön samenemista ja johtaa näkö tarkkuuden menetykseen. Erilaisia tutkimuksia harmaakaihin aiheuttavista tekijöistä ja mekanismeista ja sen hoitomenetelmistä on tämän vuoksi tehty. Tällä hetkellä on kuitenkin olemassa hyvin vähän lääkkeitä, jotka ovat tehokkaita harmaakaihin.
- 15

On raportoitu, että peroksidimäärän kasvu mykiössä on yhteydessä harmaakaihin syihin ja että kemiallinen aine, jolla on lipidiperoksidin muodostusta vähentävä vaikutus, on tehokas harmaakaihin hoidossa (Current Eye Res., 5, 37 (1986)).

20 On myös raportoitu, että proteiinien denaturoitumista on havaittu harmaakaihi potilaiden mykiöissä (Ophthalmology, 19, 1283 (1971)).

- 25 Raporeteista voidaan olettaa, että kemiallinen aine, jolla on lipidiperoksidin muodostusta vähentävä vaikutus yhdessä proteiineja stabiloivan vaikutuksen kanssa, on erityisen hyödyllinen harmaakaihin hoidossa. Yhdistettä, jolla on molemmat edellä mainitut vaikutukset, ei ole kuitenkaan tutkittu ja
- 30 tällaisen yhdisteen kehittämistä on toivottu.

Tuloksena tarkasta tutkimuksesta yhdisteen löytämiseksi, jolla on lipidiperoksidin muodostusta vähentävä vaikutus yhdessä proteiinia stabiloivan vaikutuksen kanssa, keksijät havaitsivat, että 3-okso-1,4-bentsotiatsiini johdannaisilla, joissa 2-

35

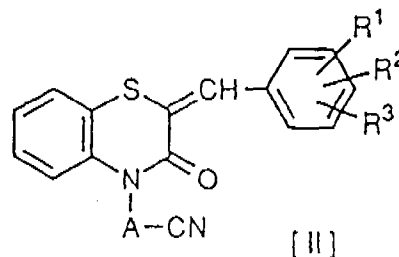
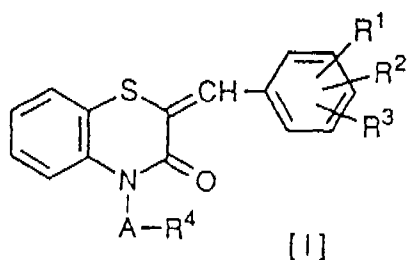
asema substituoitiin betnsylideeniryhmällä ja 4-asema substituoitiin happamalla ryhmällä, joka on tetratsolyyli-, fosfonyyli- tai sulfonyyliryhmä ja joissa mainitun bentsyylideeniryhmän fenyylirengas substituoi edelleen hydroksi- tai alemmilla alkyyliryhmillä, oli molemmat vaikutukset.

Joidenkin 3-okso-1,4-bentsotiatsiinijohdannaisien, joissa on bentsylideenisubstituentti 2-asemassa ja joiden kemiallinen rakenne on yhteinen tämän keksinnön yhdisteen perusrakenteen kanssa, ilmoitettiin soveltuvan rikkaruohomyrkyksi (U.S. patentti nro 3 923 709), rauhoituslääkkeeksi (japanilainen patenttijulkaisu nro 10671/1974) tai bentsotiatsepiinijohdannaisien synteettiseksi välituotteeksi (japanilainen tarkastamaton patenttijulkaisu nro 72875/1985). Näissä julkaisuissa oleva kuvaus rajoittuu bentsotiatsiinijohdannaisiin, joissa bentsotiatsiinirenkaan 4-asema on substituoitu aminoalkyyli- tai karboksialkyyliryhmällä. Mitään bentsotiatsiinijohdannaisia, joissa on hapan substituentti karboksiryhmää lukuunottamatta, ei ole raportoitu. Edelleen aikaisemmassa tekniikassa ei ole paljastettu enempää proteiineja stabiloivaa vaikutusta kuin lipidiperoksidin muodostusta vähentävääkään vaikutusta.

Japanilaisessa tarkastamattomassa patenttijulkaisussa nro 287077/1989 paljastetaan 2-bentsylideeni-3-okso-1,4-bentsotiatsiinijohdannaisia, joilla on aktiivista happea poistava vaikutus tai lipidiperoksidin muodostusta vähentävä vaikutus. Tässä julkaisussa 4-asemassa oleva substituentti on kuitenkin rajoitettu alempaan alkyyliryhmään eikä proteiineja stabiloivaa vaikutusta ole paljastettu lainkaan.

Viime aikoina aldoosireduktaasia ehkäisevien aineiden käyttökelpoisuus harmaakaihin hoidossa on vetänyt huomiota puoleensa. Tämän keksinnön yhdisteellä on myös aldoosireduktaasia ehkäisevä vaikutus ja se on erittäin hyödyllinen harmaakaihin hoidossa.

Tämä keksintö koskee kaavan (I) yhdisteitä ja niiden suoloja (jäljempänä kutsutaan tämän keksinnön yhdisteiksi), niiden farmaseuttista käyttöä harmaakaihin hoitamiseksi ja kaavan (II) synteettisiä välituotteita (jäljempänä kutsutaan tämän keksinnön välituotteiksi).



joissa

R^1 on hydroksiryhmä, joka voi olla suojattu suojaavalla ryhmällä;

R^2 on alempi alkyyliryhmä;

R^3 on vetyatomi, alempi alkyyliryhmä, hydroksiryhmä, joka voi olla suojattu suojaavalla ryhmällä, tai alempi alkoksiryhmä ja mainittu alempi alkyyliryhmä voi olla substituoitu hydroksiryhmällä, joka voi olla suojattu suojaavalla ryhmällä, amino- tai alemmalla alkyyliaminoryhmällä;

R^4 on tetratsolyyli-, fosfonyyliryhmä tai sen alempi alkyyliesteri tai sulfonyyliryhmä tai sen alempi alkyyliesteri, ja

A on alkyleeniryhmä.

Samaa sovelletaan jäljempänä tässä esityksessä.

Edellä mainitut termit selvitetään yksityiskohtaisesti seu-

raavassa.

Termin "alempi alkyyliryhmä" tarkoitetaan merkitsevän suoraa tai haarautunutta alkyyliryhmää, jossa on 1 - 6 hiiliatomia ja josta esimerkkinä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, heksyyli-, isopropyyli-, tert.-butyyli- ja (dimetyyli)etyyliryhmät.

Termin "alempi alkoksiryhmä" tarkoitetaan merkitsevän suoraa tai haarautunutta alkoksiryhmää, joissa on 1 - 6 hiiliatomia ja josta esimerkkinä ovat metoksi-, etoksi-, propoksi-, heksyylioksi-, isopropoksi- ja tert.-butoksiryhmät.

Termin "alkyleeniryhmä" tarkoitetaan merkitsevän alkyleeniryhmää, jossa on 1 - 10 hiiliatomia ja josta ovat esimerkkinä metyleeni-, etyleeni-, propyleeni-, tetrametyleeni-, heksametyleeni-, heptametyleeni-, dekametyleeni-, (dimetyyli)metyleeni- ja (dietyyli)metyleeniryhmä.

Termi hydroksiryhmää "suojaava ryhmä" tarkoittaa ryhmää, jota yleisesti käytetään hydroksiryhmän suojaamiseen, esimerkiksi alkyylisulfonyyliryhmä, josta esimerkkinä on metaanisulfonyyliryhmä; aryylisulfonyyliryhmä, josta esimerkkinä ovat fenyylisulfonyyli- ja p-tolueenisulfonyyliryhmät; alempi alkanoyyliryhmä, josta esimerkkinä ovat asetyyli-, propionyyli- ja pivaloyyliryhmät; alempi alkoksimetyyliiryhmä, josta esimerkkinä on metoksimetyyliiryhmä; bentsooyliryhmä; bentsyylioksimetyyliiryhmä; tetrahydropyranyyliryhmä tai trimetyylisilyyli-ryhmä.

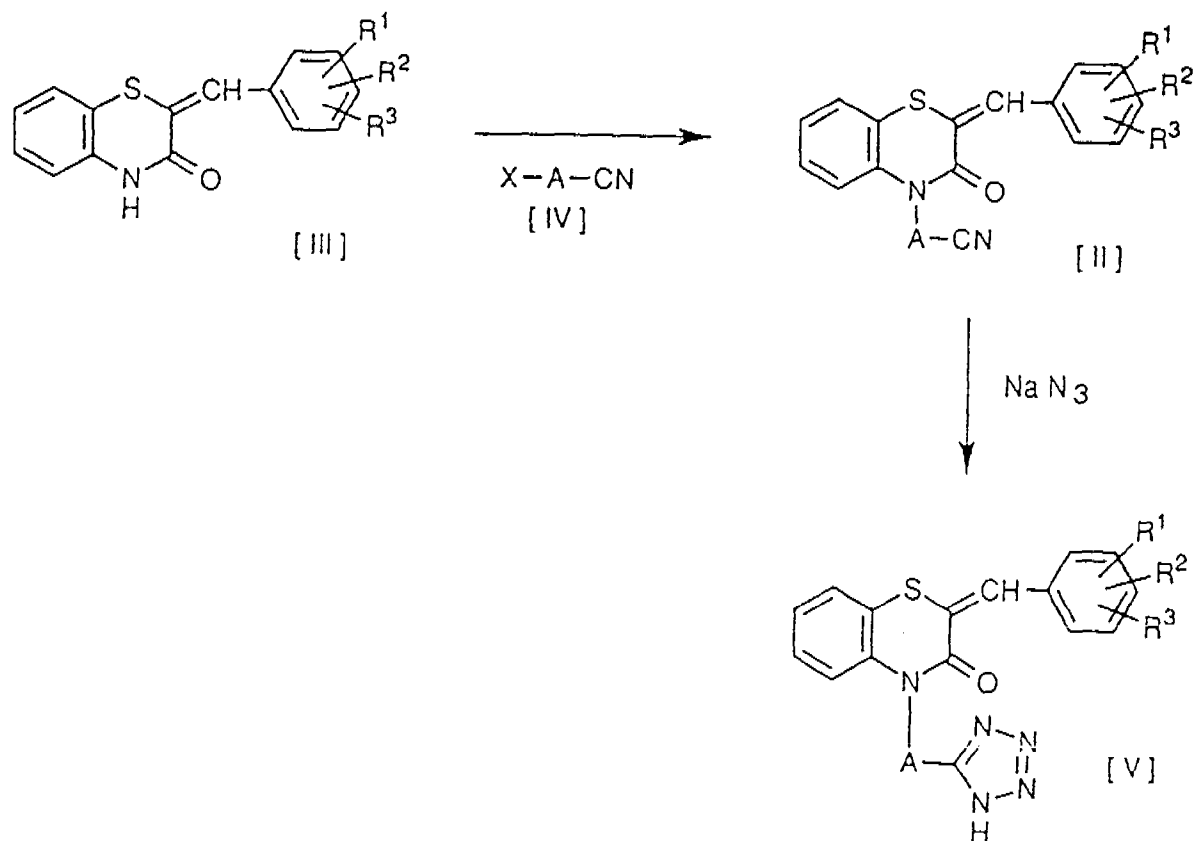
Termin "aryyli" tarkoitetaan merkitsevän aromaattista hiilivetyryhmää, josta esimerkkinä ovat fenyyli-, tolyyli-, ksylyyli- ja mesityyli-ryhmät.

Esimerkkejä tämän keksinnön farmaseuttisesti hyväksyttävistä

suoloista ovat alkalimetallisuolat tai maa-alkalimetallisuolat, joista esimerkkeinä ovat natrium-, kalium- ja kalsiumsuolat, ammoniumsuola, orgaaniset amiinisuolat, joista
 5 esimerkkeinä ovat dietyyliamiini- ja trietanoliamiinisuolat tai epäorgaanisen hapon suolat, joista esimerkkinä ovat kloorivetyhapon, rikkihapon ja typpihapon suolat.

Tämän keksinnön yhdisteiden tyypilliset synteesimenetelmät esitetään seuraavassa kohdissa 1) - 3).

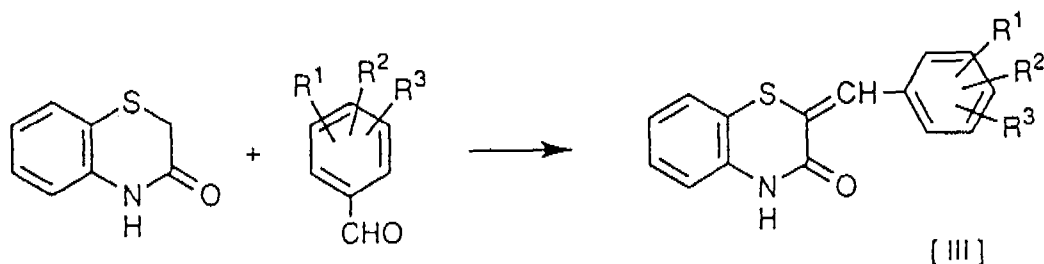
10 1) Yhdisteen synteesi, jossa substituenttina R⁴ on tetratsolyyli-ryhmä.



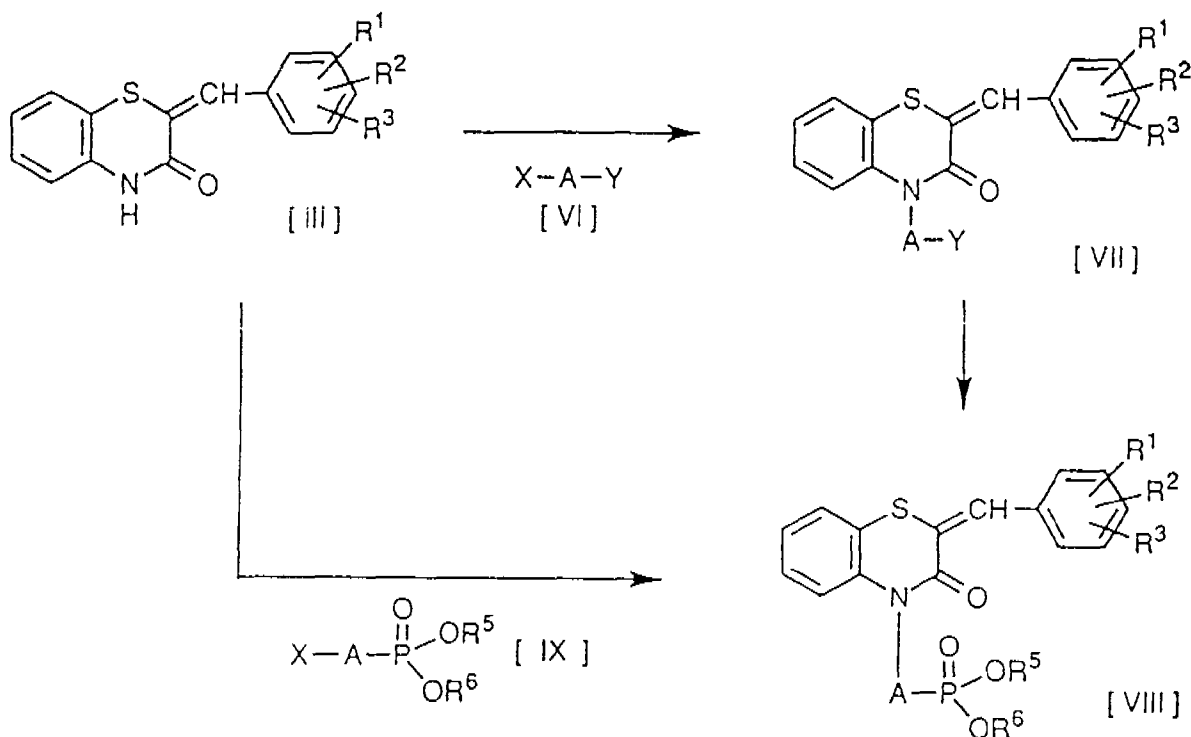
35 joissa X on halogeeniatomi, alkyyli-sulfonyyli- tai aryyli-sulfonyyli-ryhmä. Samaa sovelletaan jäljempänä tässä esityksessä.

Kaavan (II) yhdiste voidaan valmistaa kaavan (III) yhdisteen reaktiolla yhdisteen (IV) kanssa. Kaavan (II) yhdisteen annetaan reagoida edelleen natriumatsidin kanssa kaavan (V) esittämän tämän keksinnön yhdisteen saamiseksi, jossa R^4 on tetratsolyyliryhmä. Kaavan (II) yhdiste on myös uusi yhdiste, joka on erityisen hyödyllinen synteettisenä välituotteena tetratsolyyliryhmän liittämiseksi ryhmään R^4 .

Toisella tavalla kaavan (III) yhdiste voidaan syntetisoida menetelmän mukaisesti, jota on kuvattu japanilaisessa tarkastamattomassa patenttijulkaisussa nro 287077/1989. Tyypillinen synteetin kulku esitetään seuraavassa.



2) Yhdisteen synteesi, jossa substituenttina R^4 on fosfonyyliryhmä tai sen alempi alkyyliesteri.

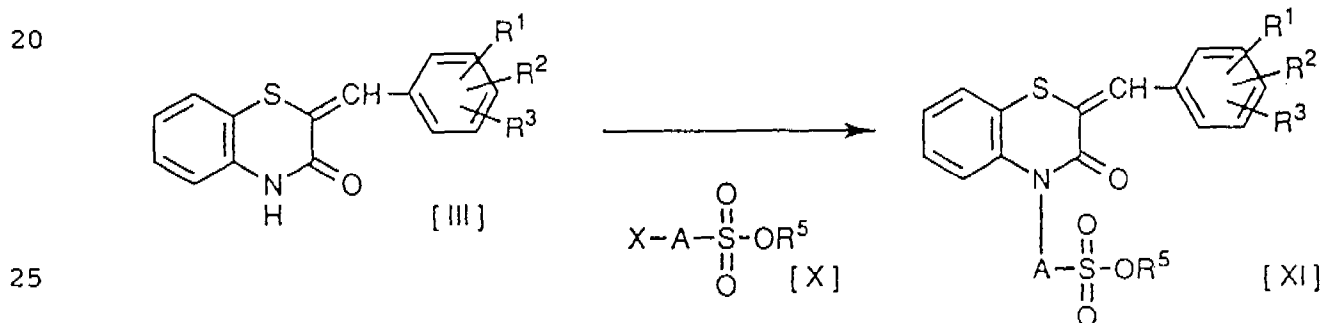


jiossa Y on alempi alkoksiryhmä ja R^5 tai R^6 on sama tai eri ryhmä ja kukin on vetyatomi tai alempi alkyyliryhmä.

5 Kaavan (VII) yhdiste voidaan valmistaa antamalla kaavan (III) yhdisteen reagoida kaavan (VI) yhdisteen kanssa emäksen läsnäollessa. Kaavan (VII) yhdisteen annetaan reagoida trimetyyllisilyylihalidin kanssa ja sitä seuraa reaktio trialkyylifosfiitin kanssa, jolloin saadaan tämän keksinnön yhdiste, jossa
10 R^4 on fosfonyyliryhmä tai sen alempi alkyylilesteri, ja jota esittää kaava (VIII).

Toisella tavalla kaavan (VIII) esittämä tämän keksinnön yhdiste voidaan valmistaa kaavan (III) yhdisteen reaktiolla
15 kaavan (IX) yhdisteen kanssa emäksen läsnäollessa.

3) Yhdisteen synteesi, jossa substituenttina R^4 on sulfonyyliryhmä tai sen alempi alkyylilesteri.



Tämän keksinnön yhdiste, jossa R^4 on sulfonyyliryhmä tai sen
30 alempi alkyylilesteri ja jota esittää kaava (XI), voidaan valmistaa kaavan (III) yhdisteen reaktiolla kaavan (X) yhdisteen kanssa.

Hydroksiryhmä, joka on substituoitu bentsylideeniryhmän fe-
35 nyylirenkaaseen, voidaan suojata edellä mainitulla suojaaval-

la ryhmällä tavallisella menetelmällä ennen edellä mainittua synteosiprosessia tai sen jälkeen ja suojaava ryhmä voidaan poistaa tavallisella menetelmällä.

5 Bentsotiatsiinin 4-asemaan substituoitu fosfonyyli- tai sulfonyyliryhmä voidaan konvertoida alemmaksi alkyylilesteriksi ennen edellä mainittua synteosiprosessia tai sen jälkeen tavallisella menetelmällä.

10 Toisaalta alempi alkyylilesteri voidaan hydrolysoida fosfonihapoksi tai sulfonihapoksi tavallisella menetelmällä.

Edellä mainituilla menetelmillä valmistetut yhdisteet voidaan konvertoida niiden edellä mainituiksi suoloiksi tavallisella
15 menetelmällä.

Tämän keksinnön yhdisteillä ja välituotteilla on stereoisomeereja tai optisia isomeereja ja nämä isomeerit sisältyvät myös tähän keksintöön. Tämän keksinnön yhdisteillä ja
20 välituotteilla on esimerkiksi Z-muoto tai E-muoto johtuen bentsylideeniryhmän olemassaolosta ja nämä muodot sisältyvät tähän keksintöön.

Yhdisteen, jolla on lipidiperoksidin muodostusta vähentävä
25 vaikutus yhdessä proteiineja stabiloivan vaikutuksen kanssa, voidaan olettaa olevan erityisen hyödyllinen harmaakaihin hoitoon. Yhdistettä, jolla on molemmat edellä mainitut vaikutukset, ei ole kuitenkaan tutkittu ja tällaisen yhdisteen kehittämistä on toivottu.

30 Perustuen tietoon, että 3-okso-1,4-bentsotiatsiinijohdannaisilla, joissa on bentsylideenisubstituentti 2-asemassa, on lipidiperoksidin muodostusta vähentävä vaikutus (japanilainen tarkastamaton patenttijulkaisu nro 287077/1989), keksinnön
35 tekijät keskittivät huomion yhdisteisiin, joilla on 2-bentsy-

lideeni-3-okso-1,4-bentsotiatsiini perusrakenteena ja aloittivat tutkimuksen edellä mainitun ongelman ratkaisemiseksi.

5 Ensiksi keksijät kiinnittivät huomiota tietoon, että tolu-
eenijohdannaisilla, joissa oli substituoituja hydroksi- ja
tert.-butyyyliryhmiä, oli hapetusta estävä vaikutus. Hpaetuk-
senestoaine osoittaa lipidiperoksidin muodostusta vähentävää
vaikutusta. Tästä johtuen keksijät tutkivat, millaista osaa
10 substituentit näyttelevät lipidiperoksidin muodostusta vähen-
tävässä vaikutuksessa liittämällä erilaisia substituentteja,
kuten alkyyli- ja hydroksiryhmiä betsylideeniryhmän fenyyli-
renkaaseen. Tutkimuksen tuloksena havaittiin, että yhdiste,
jolla on erinomainen lipidiperoksidin muodostusta vähentävä
vaikutus, voitiin saada liittämällä hydroksi- tai alempia
15 alkyyliryhmiä betsylideeniryhmän fenyylirenkaaseen. Kuiten-
kaan 2-betsyliideeni-3-okso-1,4-bentsotiatsiiniyhdisteellä,
joka oli substituoitu alemmalla alkyyliryhmällä 4-asemasta,
ei ollut proteiineja stabiloivaa vaikutusta, joka on toinen
välttämätön ominaisuus tässä keksinnössä. Tämän vuoksi oival-
20 lettiin, että 4-asemassa olevalla substituentilla oli merki-
tystä proteiineja stabiloivaan vaikutukseen.

Tästä johtuen keksijät syntetisoivat uusia yhdisteitä, joissa
oli erilaisia substituentteja 1,4-bentsotiatsiinin 4-asemas-
25 sa, ja suorittivat tutkimusta yhdisteen löytämiseksi, jolla
on proteiineja stabiloiva vaikutus. Tutkimuksen tuloksena
keksijät havaitsivat, että yhdisteellä, johon oli liitetty 4-
asemaan alkyyliryhmä, joka oli edelleen substituoitu tetrat-
solyyli-, fosfonyyli- tai sulfonyyliryhmällä, oli proteiineja
30 stabiloiva vaikutus.

Näistä tutkimuksista keksijät havaitsivat, että 2-bentsyli-
deeni-3-okso-1,4-bentsotiatsiiniyhdiste, jonka 4-asema oli
substituoitu alkyyliryhmällä, jossa oli hapan puolisko, ts.
35 tetratsolyyli-, fosfonyyli- tai sulfonyyliryhmä ja bentsyli-

deeniryhmän fenyylirengas oli edelleen substituoitu hydroksi- ja alemmilla alkyyliryhmillä, osoitti erinomaista lipidipe- roksidin muodostusta vähentävää vaikutusta yhdessä proteiine- ja stabiloivan vaikutuksen kanssa. Toisin sanoen tämän kek-
 5 sinnön yhdisteen ratkaiseva komponentti on se, jossa 3-okso- 1,4-bentsotiatsiinin 4-asema on substituoitu alkyyliryhmällä, jossa on hapan puolisko, ts. tetratsolyyli-, fosfonyyli- tai sulfonyyliryhmä ja 2-asema on substituoitu bentsylideeniryh- mällä ja bentsylideeniryhmän fenyylirengas on edellen substi-
 10 tuoitu vähintään yhdellä hydroksiryhmällä ja yhdellä alemmal- la alkyyliryhmällä.

Lääkeaineen kyseessä ollen sovelletaan yleisesti keinoa, jol- la konvertoidaan fosfonyyliryhmä tai sulfonyyliryhmä esterik-
 15 si tai suojataan hydroksiryhmä sopivalla suojaavalla ryhmäl- lä, lääkkeiden esiasteiden valmistamiseksi tarkoituksena pa- rantaa absorptiota tai pidentää kestoaikaa elävässä kehossa tai tehdä yhdisteen muodostuminen stabiiliksi. Sitäpaitsi tällaista tekniikkaa käytetään yleisesti lääkkeiden valmis-
 20 tukseen. Toisin sanoen tällaista johdettua yhdistettä käyte- tään yleisesti synteettisenä välituotteena. Tämän vuoksi täs- sä keksinnössä hydroksiryhmä voidaan suojata yleisesti käyte- tyllä hydroksiryhmää suojaavalla ryhmällä ja fosfonyyliryhmä tai sulfonyyliryhmä voidaan konvertoida esteriksi.

Tämän keksinnön yhdisteen tunnusomainen rakenne on edellä
 25 selostettu, mutta edullista esimerkkiä bentsylideeniryhmän fenyylirengaan substituentista selostetaan seuraavasti: hyd- roksiryhmä substituoii 4-aseman ja edullisemmin alemmat alky-
 30 yliryhmät substituoivat ainakin toisen hydroksisubstituentin viereisistä asemista. Toisin sanoen on toivottavaa, että ale- mmat alkyyliryhmät substituoivat 3-aseman tai sekä 3- että 5- aseman. Edullisempi esimerkki alemmasta alkyyliryhmästä on metyyli- tai tert.-butyyli-ryhmä.

Tämän keksinnön yhdisteen vaikutuksen tutkimiseksi suoritettiin aivan ensiksi koe proteiineja stabiloivan vaikutuksen tutkimiseksi käyttäen naudan seerumialbumiinia.

5 Yksityiskohdat on esitetty Pharmacological Test-julkaisun artikkelissa. Keksijät havaitsivat, että tämän keksinnön yhdisteellä oli erinomainen proteiineja stabiloiva vaikutus, mutta yhdisteellä, jossa on erilaiset substituentit huolimatta samasta perusrakenteesta kuin tämän keksinnön yhdisteellä, 10 nimittäin 1,4-bentsotiatsiinijohdannaisella, jossa on alempi alkyylisubstituentti 4-asemassa ja jota on kuvattu japanilaisessa tarkastamattomassa patenttijulkaisussa nro 287077/1989, ei ollut proteiineja stabiloivaa vaikutusta.

15 Toiseksi tämän keksinnön yhdisteen lipidiperoksidin muodostusta vähentävän vaikutuksen tutkimiseksi suoritettiin koe käyttäen rotan maksan mikrosomeja. Tämän kokeen tuloksena havaittiin, että tämän keksinnön yhdisteellä oli erinomainen lipidiperoksidin muodostusta vähentävä vaikutus.

20 Edellä esitettyjen farmakologisten kokeiden tuloksena havaittiin, että tämän keksinnön yhdisteellä oli lipidiperoksidin muodostusta vähentävä vaikutus yhdessä proteiineja stabiloivan vaikutuksen kanssa ja se oli hyödyllinen harmaakaihin hoidossa.

25 Lisäksi on myös raportoitu, että kemiallista ainetta, jolla on lipidiperoksidin muodostusta vähentävä vaikutus tai proteiineja stabiloiva vaikutus, voidaan käyttää tulehduksien estoon (Lancet, 1, 169 (1965), Biochem. Biophys. Acta, 489, 163 (1977)). Tämän vuoksi on odotettavissa, että tämän keksinnön yhdiste on hyödyllinen myös tulehduksien estossa.

35 Tämän lisäksi suoritettiin koe sen raportin mukaisesti, jonka ovat esittäneet Kato et al. (Chem. Pharm. Bull., 33 (1) 74 -

83 (1985)) ja havaittiin, että tämän keksinnön yhdisteellä oli aldoosireduktaasia ehkäisevä vaikutus. Tämä tulos tukee edelleen sitä, että tämän keksinnön yhdiste on erinomainen terapeuttinen aine harmaakaihin hoitoon ja sen odotetaan myös

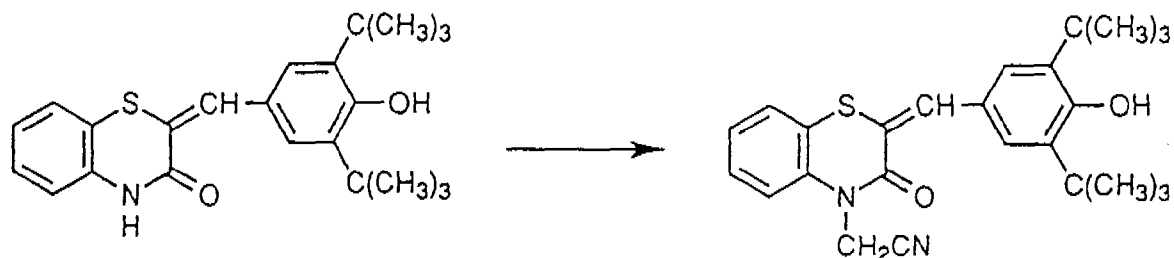
Tämän keksinnön yhdistettä voidaan antaa potilaalle suun kautta tai ruoansulatuskanavan ulkopuolisesti. Esimerkkejä annostusmuodoista ovat tabletti, kapseli, rae, jauhe, ruiske, silmätipat jne. Valmisteet voidaan valmistaa tavallisella menetelmällä. Esimerkiksi suun kautta annettavat valmisteet, kuten tabletti, kapseli, pehmeä kapseli tai rae voidaan tarvittaessa valmistaa lisäämällä laimenninta, kuten laktoosia, tärkkelystä, kiteistä selluloosaa tai kasviöljyä, voiteluainetta, kuten magnesiumstearaattia tai talkkia; sideainetta, kuten hydroksipropyyliselluloosaa tai polyvinyylipyrrolidonia; hajotusainetta, kuten kalsiumkarboksimeytyyliselluloosaa tai pinnoitusainetta, kuten hydroksipropyylimetyyliselluloosaa. Silmätippoja voidaan valmistaa lisäämällä lihasjännitysainetta, kuten natriumkloridia, puskuria, kuten natriumfosfaattia; liuotusainetta, kuten polysorbaatti 80:a tai säilytysaineita, kuten bentsalkoniumkloridia.

Annos säädetään riippuen oireista, iästä, annostusmuodosta jne, mutta suun kautta annettavien valmisteiden kyseessä olleen tavallinen päivittäinen annostus on 1 - 5000 mg, edullisesti 1 - 1000 mg, joka voidaan antaa yhtenä tai muutamana jaettuna annoksena. Silmätippojen kyseessä olleen annostus on 0,001 - 10 %, edullisesti 0,01 - 3 % ja yksi tai useita tippoja voidaan tiputtaa päivässä.

Esimerkkejä tämän keksinnön yhdisteiden valmisteista ja kokoonpanoista esitetään seuraavassa. Nämä esimerkit eivät rajoita tämän keksinnön suojapiiriä, vaan niiden tarkoituksena on tehdä tämä keksintö selvemmin ymmärrettäväksi.

Esimerkki

Esimerkki 1



2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksiebensylideeni)-4-syanome-
tyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro
1 - 1).

15 Suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (60 %:nen suspensio
parafiininesteessä, 0,22 g) tetrahydrofuraanissa (2 ml), li-
sättiin 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-
dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiinia (0,83 g) liuotettuna
20 tetrahydrofuraaniin (6 ml) tipoittain jäällä jäähdyttäen ja
argonatmosfäärissä. Seosta sekoitettiin 15 minuuttia huoneen-
lämpötilassa. Bromiasetonitriiliä (0,17 ml) liuotettuna tet-
rahydrofuraaniin (2 ml) lisättiin seokseen ja seosta sekoit-
tettiin yli yön huoneenlämpötilassa. Seokseen lisättiin 0,5-N
25 kloorivetyhappoa ja koko seos uutettiin etyyliasetaatilla.
Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuok-
sella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöi-
ttiin alipaineessa. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piidiok-
sidigeelipylväskromatografialla, jolloin saatiin 0,26 g (28,4
30 %) otsikon yhdistettä.

sp. 152,6 - 153,4 °C (bentseeni-di-isopropyylieetteri).

IR (KBr, cm⁻¹) 3630, 2961, 2243, 1666, 1593, 1485, 1421, 1363,
35 1263, 1226, 1198, 905, 756.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkki 1.

2-[5-tert.-butyyli-3-[1,1-dimetyyli-2-(tetrahydropyran-2-yylioksi)etyyli]-4-hydroksibentsylideeni]-4-syanometyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 1 - 2).

IR (KBr, cm^{-1}) 3206, 2951, 2872, 2250, 1655, 1590, 1486, 1422, 1390, 1263, 1203, 1122, 1035, 749.

2-(4-asetoksi-3,5-di-isopropyylibentsylideeni)-4-syanometyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 1 - 3).

sp. 175,7 - 177,1 °C.

IR (KBr, cm^{-1}) 2962, 2203, 1756, 1658, 1595, 1486, 1445, 1363, 1264, 1211, 1164, 1120, 918, 747.

2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-4-(3-syanopropyyli)-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 1 - 4).

2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-4-(7-syanoheptyyli)-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 1 - 5).

2-(3-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-4-syanometyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 1 - 6).

4-syanometyyli-3,4-dihydro-2-(4-hydroksi-3,5-dimetyylibentsylideeni)-3-okso-1H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 1 - 7).

4-syanometyyli-3,4-dihydro-2-(4-hydroksi-5-metoksi-3-metyyli-bentsylideeni)-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 1 -

8).

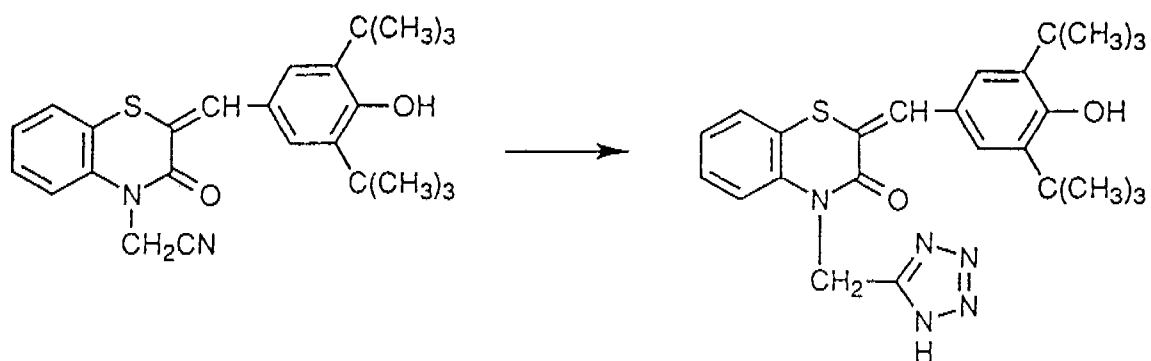
2-(5-tert.-butyyli-4-hydroksi-3-dimetyyliamiometyyli-bentsyli-
deeni)-4-syanometyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsi-
sikini (yhdiste nro 1 - 9).

2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-metoksimetoksibentsylideeni)-4-sy-
anometyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste
nro 1 - 10).

2-(4-bentsyylioksimetoksi-3,5-di-tert.-butyylibentsylideeni)-
4-syanometyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yh-
diste nro 1 - 11).

2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-trimetyylisilyylioksimetoksibentsylidee-
ni)-4-syanometyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini
(yhdiste nro 1 - 12).

Esimerkki 2



2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-
3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini
(yhdiste nro 2 - 1).

Liuokseen, jossa oli 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibent-
sylideeni)-4-syanometyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentso-

tiatsiinia (yhdiste nro 1 - 1, 0,335 g) dimetyyliformaldehydissä (5 ml), lisättiin natriumatsidia (0,078 g) ja ammoniumkloridia (0,064 g). Seosta sekoitettiin yli yön 105 °C:ssa typpiatmosfäärissä. Seokseen lisättiin vettä ja koko seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Öljymäiseen jäännökseen lisättiin 1-N natriumhydroksidin vesiliuosta. Seos pestiin dietyylieetterillä, hapotettiin 2-N kloorivetyhapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaattilla ja väkevöitiin alipaineessa. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piidioksidigeelipylväskromatografialla, jolloin saatiin 0,21 g (56,9 %) otiskon yhdistettä.

IR (KBr, cm^{-1}) 3619, 2958, 1644, 1588, 1485, 1438, 1422, 1364, 1265, 1198, 750.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkki 2.

2-[5-tert.-butyyli-4-hydroksi-3-[1,1-dimetyyli-2-(tetrahydropyran-2-yylioksi)etyyli)bentsylideeni]-3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yyli)metyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 2 - 2).

IR (KBr, cm^{-1}) 3213, 2949, 1651, 1588, 1486, 1423, 1389, 1264, 1203, 1122, 1036, 748.

2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-[3-(1H-tetratsol-5-yyli)propyyli]-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 2 - 3).

2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-[7-(1H-tetratsol-5-yyli)heptyyli]-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 2 - 4).

siini (yhdiste nro 2 - 4).

5 2-(3-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 2 - 5).

10 3,4-dihydro-2-(4-hydroksi-3,5-dimetyyllibetsylideeni)-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 2 - 6).

3,4-dihydro-2-(4-hydroksi-5-metoksi-3-metyyllibentsylideeni)-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 2 - 7).

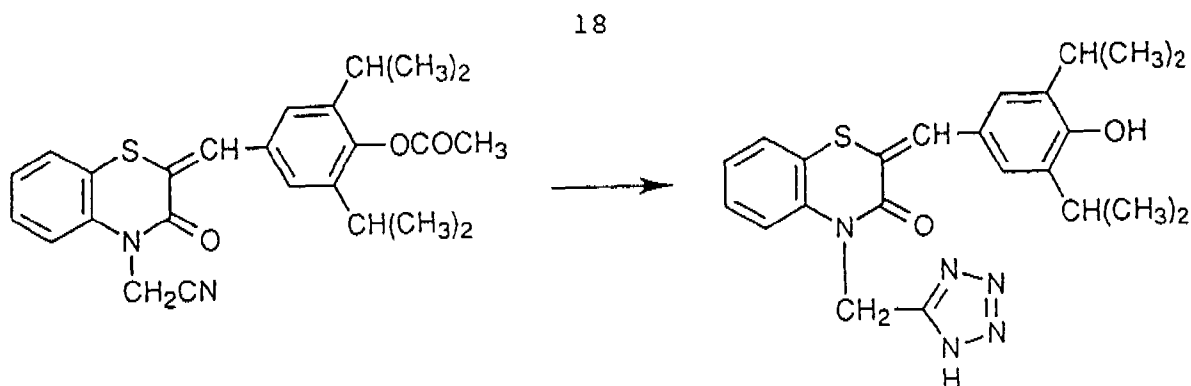
15 2-(5-tert.-butyyli-4-hydroksi-3-dimetyylliaminometyyllibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 2 - 8).

20 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-metoksimetoksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste 2 - 9).

25 2-(4-bentsyylioksimetoksi-3,5-di-tert.-butyylibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 2 - 10).

30 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-trimetyyllisilyylioksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 2 - 11).

Esimerkki 3



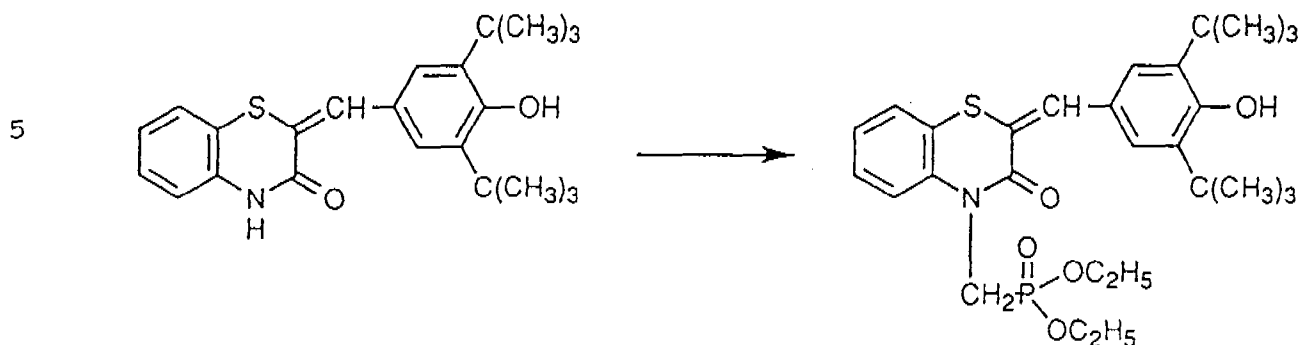
3,4-dihydro-2-(4-hydroksi-3,5-di-isopropylibentsylideeni)-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 3 - 1).

Liuokseen, jossa oli 2-(4-asetoksi-3,5-di-isopropylibentsylideeni)-4-syanometyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiinia (yhdiste nro 1 - 3, 0,47 g) dimetyyliformaldehydissä (5 ml), lisättiin natriumatsidia (0,21 g) ja ammoniumkloridia (0,17 g). Seosta sekoitettiin yli yön 105 °C:ssa typpi-atmosfäärissä. Seokseen lisättiin 1-N kloorivetyhappoa sen hapottamiseksi. Kyllästettyä natriumkloridiliuosta lisättiin seokseen ja koko seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Jäännökseen lisättiin 1-N natriumhydroksidin vesiliuosta ja koko seos pestiin dietyylieetterillä. 5,8-N kloorivetyhappoa lisättiin vesikerrokseen sen hapottamiseksi ja koko seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piidioksidi-pylväskromatografialla, jolloin saatiin 0,36 g (76,4 %) otsikon yhdistettä.

Sp. 189,2 - 190,1 °C (di-isopropyylieetteri-etyyliasetaatti).

IR (KBr, cm⁻¹) 3452, 2959, 2607, 1649, 1591, 1467, 1442, 1367, 1317, 1279, 1261, 1223, 1179, 1135, 918, 762.

Esimerkki 4



2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-4-dietoksi-
fosforyylimetyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini
(yhdiste nro 4 - 1).

Menetelmä 1:

Suspensioon, jossa oli natriumhydroksidiä (60 %:nen suspensio
mineraaliöljyssä, 0,42 g) tetrahydrofuraanissa (20 ml), li-
sättiin tipoittain 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsy-
lideeni)-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiinia (2,00 g)
liuotettuna tetrahydrofuraaniin (20 ml) jäähdyttäen jäällä ja
typpi-atmosfäärissä. Seosta sekoitettiin 40 minuuttia huoneen-
lämpötilassa. Seokseen lisättiin tipoittain (kloorimetyy-
li)metyylieetteriä (0,51 g) liuotettuna tetrahydrofuraaniin
(10 ml) ja seosta sekoitettiin edelleen 15 tuntia huoneenläm-
pötilassa. Vettä lisättiin seokseen ja koko seos uutettiin
etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä
natriumkloridiliuoksella kuivattiin vedettömällä natriumfos-
faatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Öljymäinen jäännös puh-
distettiin piidioksidigeelipylväskromatografialla, jolloin
saatiin 0,61 g (27,2 %) 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksi-
bentsylideeni)-3,4-dihydro-4-metoksimetyyli-3-okso-2H-1,4-
bentsotiatsiinia.

Sp. 138,9 - 139,4 °C.

IR (KBr, cm^{-1}) 3552, 2953, 1653, 1590, 1559, 1441, 1364, 1253, 1207, 1116, 1071, 744.

Menetelmä 2:

5 Liuokseen, jossa oli menetelmällä 1 valmistettua 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-4-metoksimetyyli-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiinia (1,00 g) kloroformissa (10 ml), lisättiin tipoittain typpi-atmosfäärissä trimetyyllisilyylijodidia (0,43 ml). Seosta sekoitettiin 3 tuntia huoneenlämpötilassa. Seokseen lisättiin trietyylifosfiittia
10 (4,01 ml) ja seosta sekoitettiin edelleen 20 minuuttia huoneenlämpötilassa. Vettä lisättiin seokseen ja koko seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä
15 magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piidioksidigeelipylväskromatografialla, jolloin saatiin 0,33 g (26,3 %) otsikon yhdistettä.

Sp. 94,0 - 95, 3 °C.

20 IR (KBr, cm^{-1}) 3396, 2956, 1649, 1589, 1484, 1438, 1265, 1232, 1026, 752.

25 Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkki 4.

4-dietoksifosforyylimetyyli-3,4-dihydro-2-(4-hydroksi-3,5-diisopropyylibentsylideeni)-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 4 - 2).

30 Sp. 144,8 - 146,0 °C.

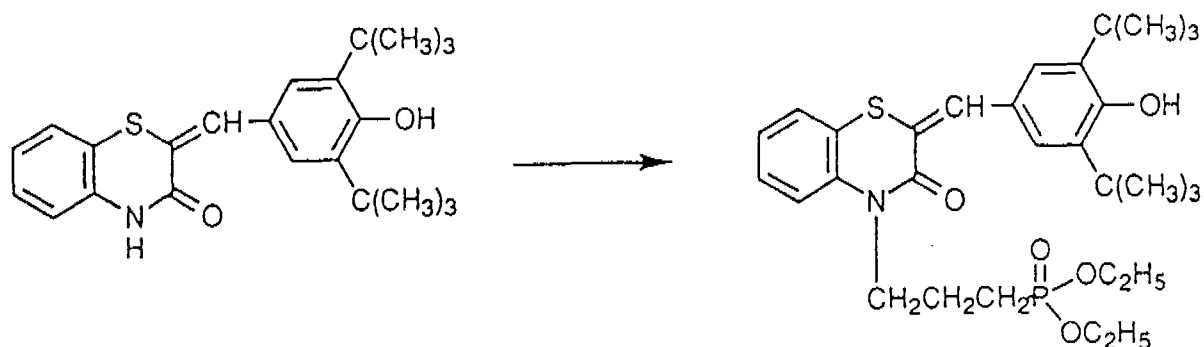
IR (KBr, cm^{-1}) 3298, 2959, 1641, 1590, 1569, 1468, 1445, 1358, 1326, 1283, 1264, 1241, 1193, 1049, 1016.

2-(3-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-4-dietoksifosforyylimettyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 4 - 3).

5 4-dietoksifosforyylimettyyli-3,4-dihydro-2-(4-hydroksi-3,5-dimetyyllibentsylideeni)-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 4 - 4).

10 2-(5-tert.-butyyli-4-hydroksi-3-dimetyyliaminometyyllibentsylideeni)-4-dietoksifosforyylimettyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 4 - 5).

Esimerkki 5



2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-4-(3-dietok-
sifosforyyllipropyyli)-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsi-
15 siini (yhdiste nro 5 - 1).

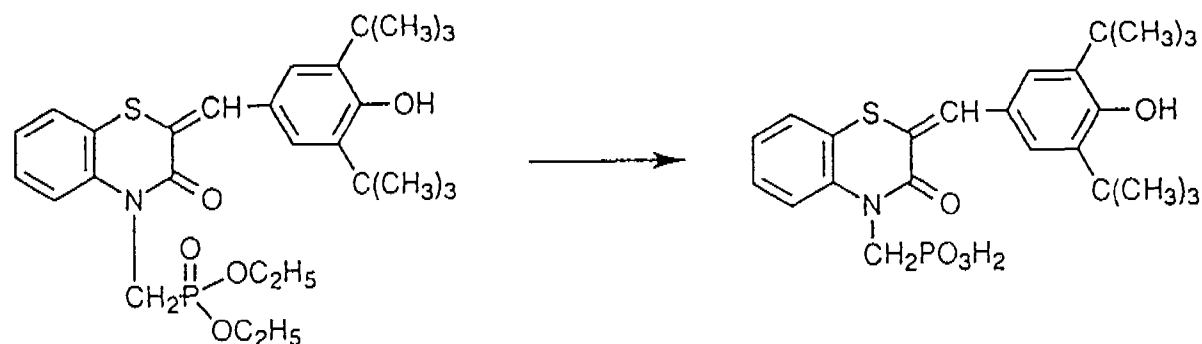
Suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (60 %:nen suspensio
parafiininesteessä, 0,06 g) tetrahydrofuraanissa (2 ml), li-
sättiin tipoittain 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsy-
20 lideeni)-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiinia (0,27 g)
liuotettuna tetrahydrofuraaniin (4 ml) jäällä jäähdyttäen ja
typpi-atmosfäärissä. Seosta sekoitettiin 15 minuuttia huoneen-
lämpötilassa. Seokseen lisättiin dietyyli-3-klooripropyyli-
fosfaattia (0,23 g) liuotettuna tetrahydrofuraaniin (2 ml) ja
25 seosta sekoitettiin yli yön 40 °C:ssa. Kyllästettyä ammonium-
kloridin vesiliuosta lisättiin seokseen ja koko seos uutet-
tiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettö-
mällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä. Öljymäi-
nen jäännös puhdistettiin piidioksidipylväskromatografialla,
30 jolloin saatiin otsikon yhdistettä.

Seuraava yhdiste voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä
kuin esimerkki 5.

35 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-4-(7-dietok-

sifosforyyliheptyyli)-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 5 - 2).

Esimerkki 6



2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-fosfonometyyli-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 6 - 1).

2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-4-dietoksi-fosforyylimetyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiinia (yhdiste nro 4 - 1, 0,35 g) liuotettiin seokseen, jossa oli dioksaania (6 ml) ja 5,8-N kloorivetyhappoa (6 ml). Seosta refluksoitiin 50 minuuttia. Kun seos oli jäähdytetty huoneenlämpötilaan, siihen lisättiin 1-N kloorivetyhappoa ja koko seos uutettiin kloroformilla. Orgaaninen kerros pestiin kylästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Di-isopropyylieetteriä ja sykloheksaania lisättiin öljymäisen jäännöksen kiteyttämiseksi, jolloin saatiin 0,14 g (43,5 %) otsikon yhdistettä.

Sp. 232,5 - 233,0 °C (n-heksaani-etyyliasetatti, hajoaa).

IR (KBr, cm^{-1}) 3607, 2960, 1630, 1593, 1434, 1367, 1217, 1144,

940.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa samanlaisella menetelmällä kuin esimerkki 6.

5

2-(4-hydroksi-3,5-di-isopropyylibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-fosfonometyyli-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 6 - 2).

10

IR (kalvo, cm^{-1}) 3421, 2962, 1633, 1587, 1469, 1372, 1266, 1199, 1174, 908, 733.

15

2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-(3-fosfonopropyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 6 - 3).

20

2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-(7-fosfonoheptyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 6 - 4).

2-(3-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-fosfonometyyli-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 6 - 5).

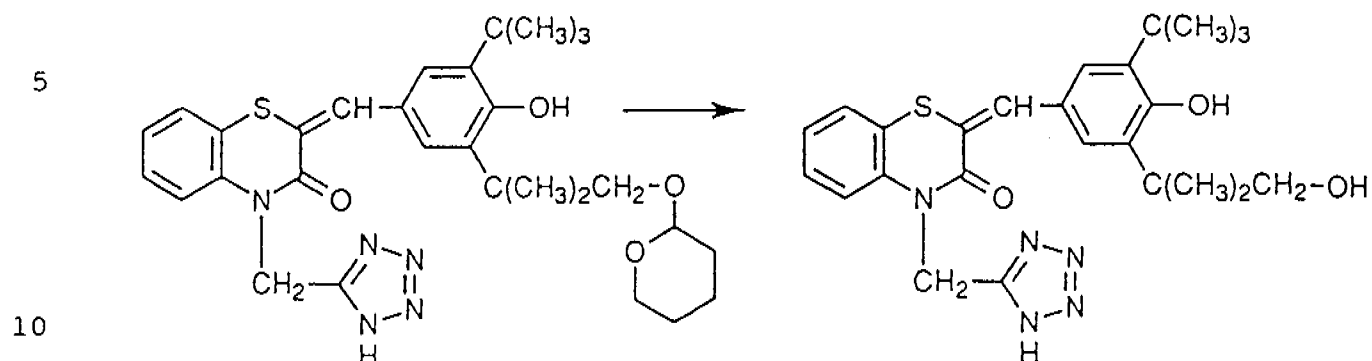
25

3,4-dihydro-2-(3,5-dimetyyli)-4-hydroksibentsylideeni)-3-okso-4-fosfonometyyli-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 6 - 6).

30

2-(5-tert.-butyyli-4-hydroksi-3-dimetyyliaminometyylibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-fosfonometyyli-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 6 - 7).

Esimerkki 7



15 2-[5-tert.-butyyli-3-(2-hydroksi-1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksibentsylideeni]-3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yyylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 7 - 1).

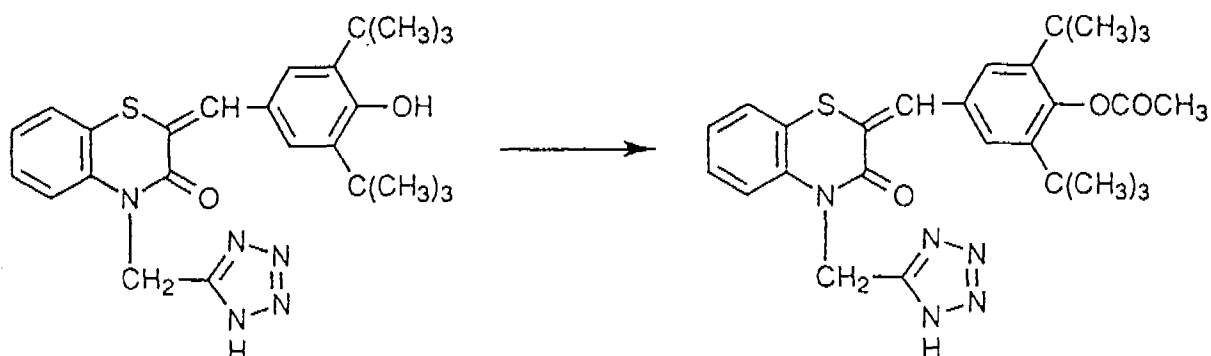
20 2-[5-tert.-butyyli-4-hydroksi-3-[1,1-dimetyyli-2-(tetrahydropyran-2-yylioksi)etyyli]bentsylideeni]-3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yyylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiinia (yhdiste nro 2 - 2, 0,31 g) liuotettiin metanolin (5 ml) ja kloroformin (1 ml) seokseen. Seokseen lisättiin p-tolueenisulfonihapon monohydraattia (0,05 g) ja seosta sekoitettiin 3 tuntia 60 °C:ssa. Kyllästettyä natriumkloridiliuosta lisättiin seokseen ja koko seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen

25 kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piidioksidigeelipylväskromatografialla, jolloin saatiin 0,16 g (60,7 %) otsikon yhdistettä.

30

IR (KBr, cm^{-1}) 3106, 2961, 1629, 1586, 1486, 1422, 1369, 1265, 1190, 1047, 750.

Esimerkki 8



2-(4-asetoksi-3,5-di-tert.-butyylibentsylideeni)-3,4-dihydro-
3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini
(yhdiste nro 8 - 1).

Etikkahappoanhydridiä (5,8 ml) ja trietyyliamiinia (2,1 ml)
lisättiin 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-
3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-
bentsotiatsiini (yhdiste nro 2 - 1, 0,32 g) ja seosta refluk-
soitiin yli yön. Seokseen lisättiin laimeaa kloorivetyhappoa
ja koko seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros
kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin
alipaineessa. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piidioksidi-
geelipylväskromatografialla, jolloin saatiin otsikon yhdis-
tettä.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa samanlaisella menetel-
mällä kuin esimerkki 8.

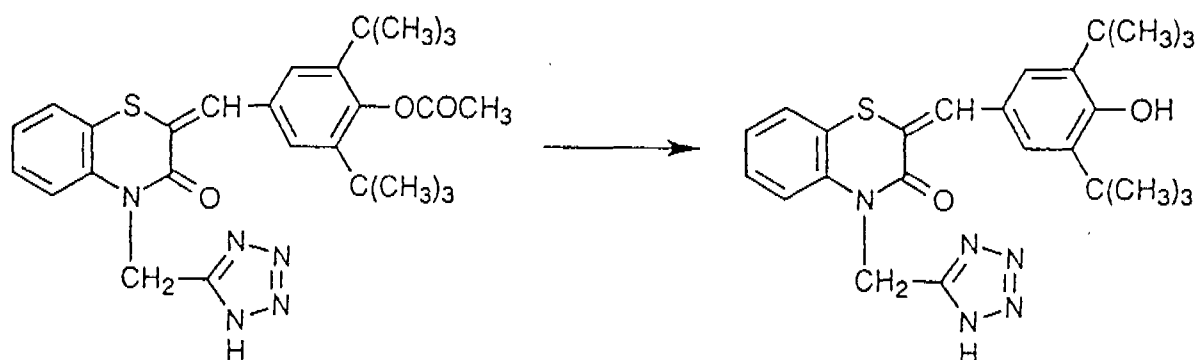
2-(4-bentsoyylioksi-3,5-di-tert.-butyylibentsylideeni)-3,4-
dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentso-
tiatsiini (yhdiste nro 8 - 2).

2-(4-asetoksi-3,5-di-tert.-butyylibentsylideeni)-3,4-dihydro-

3-okso-4-fosfonometyyli-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 8 - 3).

2-(4-bentsoyylioksi-3,5-di-tert.-butyylibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-fosfonometyyli-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 8 - 4).

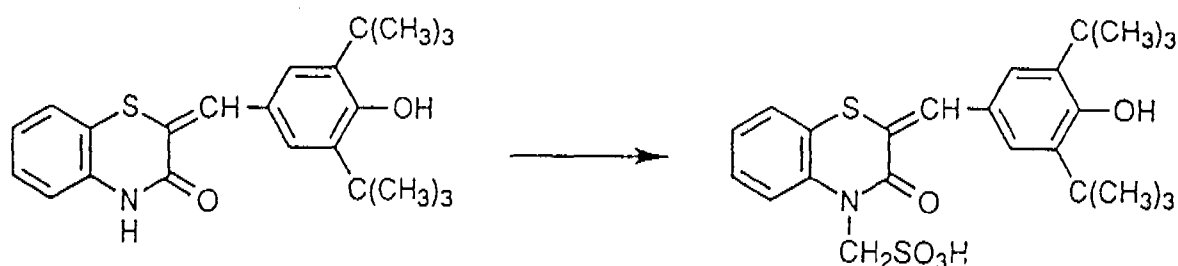
Esimerkki 9



2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 2 - 1).

Liuokseen, jossa oli 2-(4-asetoksi-3,5-di-tert.-butyylibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiinia (yhdiste nro 8 - 1, 0,19 g) etanolissa (10 ml), lisättiin kaliumhydroksidia (0,58 g) liuotettuna veteen (10 ml). Seosta refluksoititiin yli yön. 6-N-kloorivetyhappoa lisättiin seokseen sen hapottamiseksi. Seos väkevöitiin alipaineessa ja uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa. Öljymäinen jäännös puhdistettiin piidioksidigeelipylväskromatografiolla, jolloin saatiin otsikon yhdistettä. Edellä saadun yhdisteen fysikaalinen ominaisuus oli sama kuin esimerkissä 2 valmistetulla yhdisteellä (nro 2 - 1).

Esimerkki 10



2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-sulfometyyli-2H-1,4-bentsotiatsiini (yhdiste nro 10 - 1).

15 Suspensioon, jossa oli natriumhydridiä (60 %:nen suspensio parafiininesteessä, 0,042 g) dimetyyliformaldehydissä (1 ml), lisättiin tipoittain 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiinia (0,20 g) liuotettuna dimetyyliformaldehydin (2 ml) jäällä jäähdyt-

20 täen ja typpiatmosfäärissä. Seosta sekoitettiin 40 minuuttia huoneenlämpötilassa. Seokseen lisättiin tipoittain kalium(kloori)metaanisulfonaattia (0,096 g) liuotettuna dimetyyliformaldehydiin (2 ml) ja seosta sekoitettiin 1 vrk huoneenlämpötilassa. 1-N kloorivetyhappoa lisättiin seokseen ja koko seos uutettiin etyyliasetaatilla. Orgaaninen kerros pestiin kyllästetyllä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja väkevöitiin alipaineessa.

25 Öljymäinen jäännös puhdistettiin piidioksidigeelipylväskromatografialla, jolloin saatiin otsikon yhdistettä.

30

Kokoonpano

Esimerkkejä tämän keksinnön kokoonpanoista esitetään seuraavassa.

Tabletti

	Tämän keksinnön yhdiste	1 mg
	Laktoosi	131 mg
5	Kiteinen selluloosa	35 mg
	Hydroksipropyyliselluloosa	2 mg
	Magnesiumstearaatti	<u>1 mg</u>
	Yhteensä	170 mg
10	Tämän keksinnön yhdiste	50 mg
	Laktoosi	140 mg
	Kiteinen selluloosa	45 mg
	Polyvinyylipyrrolidoni	3 mg
	Magnesiumstearaatti	<u>2 mg</u>
15	Yhteensä	240 mg

Rae

	Tämän keksinnön yhdiste	100 mg
	Laktoosi	390 mg
20	Polyvinyylipyrrolidoni	8 mg
	Magnesiumstearaatti	<u>2 mg</u>
	Yhteensä	500 mg

Silmätipat

25	Tämän keksinnön yhdiste	0,5 g
	Väkevä glyseroli	1,5 g
	Hydrattu risiiniöljy	1,0 g
	Bentsalkoniumkloridi	0,005 g
	Natriumedetaatti	0,01 g
30	Laimea kloorivetyhappo	q.s.
	Natriumhydroksidi	q.s.
	Steriili puhdistettu vesi	<u>q.s.</u>
	Yhteensä	100 ml

	Tämän keksinnön yhdiste	3,0 g
	Väkevä glyseroli	1,0 g
	Polysorbate 80	7,0 g
5	Bentsalkoniumkloridi	0,005 g
	Natriumedetaatti	0,01 g
	Laimea kloorivetyhappo	q.s.
	Natriumhydroksidi	q.s.
	Steriili puhdistettu vesi	<u>q.s.</u>
10	Yhteensä	100 ml

	Tämän keksinnön yhdiste	0,01 g
	Väkevä glyseroli	2,0 g
	Polysorbate 80	0,5 g
15	Bentsalkoniumkloridi	0,005 g
	Natriumedetaatti	0,01 g
	Laimea kloorivetyhappo	q.s.
	Natriumhydroksidi	q.s.
	Steriili puhdistettu vesi	<u>q.s.</u>
20	Yhteensä	100 ml

Silmävoide

	Tämän keksinnön yhdiste	1,0 g
	Nestemäinen parafiini	10,0 g
25	Valkoinen vaseliini	<u>89,0 g</u>
	Yhteensä	100,0 g

Farmakologinen koe

30 Tämän keksinnön yhdisteiden käyttökelpoisuuden selvittämiseksi tutkittiin proteiineja stabiloivaa vaikutusta ja lipidi-peroksidin muodostusta vähentävää vaikutusta.

1. Proteiineja stabiloiva vaikutus

35 Proteiineja stabiloivan vaikutuksen tutkimusmenetelmänä tunnetaan menetelmä, jossa mitataan yhdisteen vaikutus naudan

seerumialbumiinin stabiilisuuteen lämpökoaguloitumista vastaan (Lancet, 1, 169 (1965)).

Tämän keksinnön yhdisteen proteiineja stabiloiva vaikutus
5 tutkittiin edellä mainitussa julkaisussa kuvatun menetelmän mukaisesti.

Kokeellinen menetelmä

Jäillä jäähdyttäen naudan seerumialbumiinia (Sigma Chemical
10 Company) liuotettiin 0,2-M kalliumpfosfaattipuskuriliuokseen (pH 5,3) pitoisuuden säätämiseksi 0,75 %:iin. 2,7 ml:aan tätä albumiiniliuosta lisättiin 0,3 ml koeyhdisteen liuosta dime-
tyylisulfoksidissa ja sekoitettiin. Reaktioseoksen annettiin
15 seistä 15 minuuttia huoneenlämpötilassa. Sen jälkeen, kun liuosta oli ravisteltu 2 minuuttia 67 °C:ssa olevalla vesi-
hauteella, reaktio päätettiin jäillä jäähdyttäen. Reak-
tioseoksen lämpötila nostettiin huoneenlämpötilaan ja absor-
banssi, joka riippui lämpökoaguloitumisen aiheuttamasta vesi-
liukoisen proteiinin valkoisesta sameudesta, mitattiin 660
20 nm:n aallonpituudella. Tämän keksinnön yhdisteen proteiineja stabiloiva vaikutus laskettiin seuraavalla kaavalla.

Vertailuyhdsiteenä käytettiin 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hyd-
roksibentsylideeni)-3,4-dihydro-4-metyyli-3-okso-2H-1,4-bent-
25 sotiatsiinia, jota kuvattiin japanilaisessa tarkastamattomas-
sa patenttijulkaisussa nro 287 077/1989.

$$\text{Proteeiineja stabiloiva vaikutus (\%)} = \frac{A_0 - A_1}{A_0} \times 100$$

30 A_0 = absorbanssi tapauksessa, jossa koeyhdistettä ei ole
läsnä

A_1 = absorbanssi tapauksessa, jossa koeyhdistettä on läsnä

Tulos

Koetulokset esitetään taulukossa 1.

<u>Koeyhdiste</u>	<u>Koeyhdisteen pitoisuus</u>	<u>Proteiineja stabiloiva vaikutus</u>
Vertailuyhdiste	10^{-4} -M	- 30,1 %
Yhdiste nro 2 - 1	10^{-4} -M	84,8 %
Yhdiste nro 6 - 1	10^{-4} -M	98,8 %

Tämän keksinnön yhdisteet ehkäisivät merkittävästi proteiinin lämpökoaguloitumista ja osoittivat erinomaista proteiinia stabiloivaa vaikutusta. Vertailuyhdiste ei kuitenkaan osoittanut proteiinia stabiloivaa vaikutusta ja havaittiin proteiinin lämpökoaguloitumista kiihdyttävää taipumusta.

2. Lipidiperoksidin muodostusta vähentävä vaikutus**Kokeellinen menetelmä**

0,04-M tris-puskurissa (joka sisälsi 0,09-M kaliumkloridia, pH 7,4), joka sisälsi koeyhdistettä, rotan maksan mikrosomien annettiin reagoida ADP:n (13,2-mM), Fe^{2+} :n (0,9-nM) ja askorbiinihapon (0,5-mM) kanssa 15 minuuttia 37 °C:ssa. Muodostuneen lipidiperoksidin määrä mitattiin TBA-menetelmällä (Yaki et al., Biochem. Med., 15, 212 (1976)).

Tulos

Koetulokset esitetään taulukossa 2.

Taulukko 2

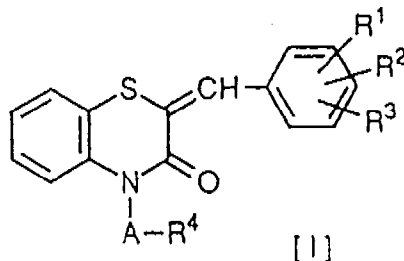
<u>Koeyhdiste</u>	<u>Koeyhdisteen pitoisuus</u>	<u>Lipidiperoksidin muodostusta vähentävä vaikutus</u>
Yhdiste nro 2 -1	10^{-5} -M	100,0 %
Yhdiste nro 6 - 1	10^{-5} -M	100,0 %

Kuten taulukko 2 osoittaa kumpikin tämän keksinnön yhdiste osoitti erinomaista lipidiperoksidin muodostusta vähentävää vaikutusta.

- 5 Kuten edellä esitettyjen farmakologisten kokeiden tulokset osoittavat tämän keksinnön yhdisteellä on sekä proteiineja stabiloiva vaikutus että lipidiperoksidin muodostusta vähentävä vaikutus ja on odotettavissa, että tämän keksinnön yhdisteellä on erinomainen harmaakaihia parantava vaikutus.

Patenttivaatimukset

1. Yhdiste ja sen suolat, t u n n e t t u siitä, että sillä on seuraava kaava (I)



jossa

R¹ on hydroksiryhmä, joka voi olla suojattu suojaavalla ryhmällä;

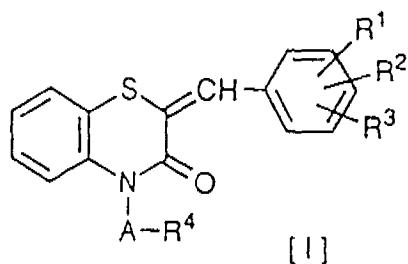
R² on alempi alkyyliryhmä;

R³ on vetyatomi, alempi alkyyli-, hydroksi-, joka voi olla suojattu suojaavalla ryhmällä, tai alempi alkoksiryhmä ja mainittu alempi alkyyliryhmä voi olla substituoitu hydroksiryhmällä, joka voi olla suojattu suojaavalla ryhmällä, amino- tai alemmalla alkyyliaminoryhmällä;

R⁴ on tetratsolyyli-, fosfonyyli- tai sen alempi alkyyliesteri tai sulfonyyliryhmä tai sen alempi alkyyliesteri ja

A on alkyleeniryhmä.

2. Yhdiste ja sen suolat, t u n n e t t u siitä, että sillä seuraava kaava (I)



jossa

R¹ on hydroksi-, alempi alkyylisulfonyylioksi-, aryylisulfonyylioksi-, alempi alkanoyylioksi-, alempi alkoksimetyylioksi-, bentsoyylioksi-, bentsyylioksimetyylioksi-, tetrahydropyranyylioksi- tai trimetyyllisilyylioksisiryhmä;

R² on alempi alkyyliryhmä;

R³ on vetyatomi, alempi alkyyli-, hydroksi-, alempi alkyylisulfonyylioksi-, aryylisulfonyylioksi-, alempi alkanoyylioksi-, bentsoyylioksi-, alempi alkoksimetyylioksi-, bentsyylioksimetyylioksi-, tetrahydropyranyylioksi-, trimetyyllisilyylioksi- tai alempi alkoksiryhmä ja mainittu alempi alkyyliryhmä voi olla substituoitu hydroksi-, alemmalla alkyylisulfonyylioksi-, aryylisulfonyylioksi-, alemmalla alkanoyylioksi-, bentsoyylioksi-, alemmalla alkoksimetyylioksi-, bentsyylioksimetyylioksi-, tetrahydropyranyylioksi-, trimetyyllisilyylioksi-, amino- tai alemmalla alkyyliaaminoryhmällä;

R⁴ on tetratsolyyli-, fosfonyyli- tai sen alempi alkyyliesteri tai sulfonyyliryhmä tai sen alempi alkyyliesteri, ja

A on alkyleeniryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste ja sen suolat, t u n n e t t u siitä, että R¹ on hydroksiryhmä.

4. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste ja sen suolat, t u n n e t t u siitä, että R¹ on hydroksiryhmä; R³ on alempi alkyyli- tai hydroksi-alempi alkyyliryhmä.

5. Patenttivaatimuksen 2 mukainen yhdiste ja sen suolat, t u n n e t t u siitä, että R¹ on hydroksiryhmä; R³ on alempi alkyyli- tai hydroksi-alempi alkyyliryhmä; R⁴ on tetratsolyy-

li-, fosfonyyli- tai sulfonyyliryhmä.

6. 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-fosfonometyyli-2H-1,4-bentsotiatsiini.

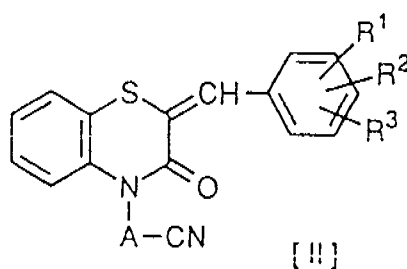
7. 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini.

8. 2-[5-tert.-butyyli-3-(2-hydroksi-1,1-dimetyylietyyli)-4-hydroksibentsylideeni]-3,4-dihydro-3-okso-4-(1H-tetratsol-5-yylimetyyli)-2H-1,4-bentsotiatsiini.

9. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaista yhdistettä tai sen suoloja ja farmaseuttisesti hyväksyttävää kantoainetta.

10. Menetelmä harmaakaihin hoitamiseksi, t u n n e t t u siitä, että annetaan potilaalle patenttivaatimuksen 9 mukaisesta koostumusta.

11. Yhdiste ja sen suolat, t u n n e t t u siitä, että sillä on seuraava kaava (II)



jossa

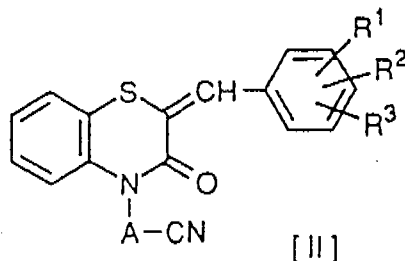
R¹ on hydroksiryhmä, joka voi olla suojattu suojaavalla ryhmällä;

R^2 on alempi alkyyliryhmä;

R^3 on vetyatomi, alempi alkyyli-, hydroksi-, joka voi olla suojattu suojaavalla ryhmällä tai alempi alkoksiryhmä, ja mainittu alempi alkyyliryhmä voi olla substituoitu hydroksiryhmällä, joka voi olla suojattu suojaavalla ryhmällä, amino- tai alemmalla alkyyliaminoryhmällä ja

A on alkyleeniryhmä.

12. Yhdiste ja sen suolat, t u n n e t t u siitä, että sillä on seuraava kaava (II)



jossa

R^1 on hydroksi-, alempi alkyylisulfonyylioksi-, aryylisulfonyylioksi-, alempi alkanoyylioksi-, alempi alkoksimetyylioksi-, bentsoyylioksi-, bentsyylioksimetyylioksi-, tetrahydropyranyylioksi- tai trimetyylisilyylioksimetyylioksi-

R^2 on alempi alkyyliryhmä;

R^3 on vetyatomi, alempi alkyyli-, hydroksi-, alempi alkyylisulfonyylioksi-, aryylisulfonyylioksi-, alempi alkanoyylioksi-, bentsoyylioksi-, alempi alkoksimetyylioksi-, bentsyylioksimetyylioksi-, tetrahydropyranyylioksi-, trimetyylisilyylioksi- tai alempi alkoksiryhmä ja mainittu alempi alkyyliryhmä voi olla substituoitu hydroksi-, alemmalla alkyylisulfonyylioksi-, aryylisulfonyylioksi-, alemmalla al-

kanoyylioksi-, bentsoyylioksi-, alemmalla alkoksimetyylioksi-, bentsyylioksimetyylioksi-, tetrahydropyranyylioksi-, trimetyylisilyylioksi-, amino- tai alemmalla alkyyliaminoryhmällä ja

5

A on alkyleeniryhmä.

13. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste ja sen suolat, t u n n e t t u siitä, että R^1 on hydroksiryhmä.

10

14. Patenttivaatimuksen 12 mukainen yhdiste ja sen suolat, t u n n e t t u siitä, että R^1 on hydroksiryhmä; R^3 on alempi alkyyli tai hydroksi- alempi alkyyliryhmä.

15

15. 2-(3,5-di-tert.-butyyli-4-hydroksibentsylideeni)-4-syanometyyli-3,4-dihydro-3-okso-2H-1,4-bentsotiatsiini.