

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 940419 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **940419**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
**C07D263/44
C07D263/46
C07D277/34
C07D277/36
C07D493/04
C07D413/12
C07D417/12**

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **28.07.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **28.01.1994**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **28.01.1994**

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

(86) Kansainvälinen hakemus - **28.07.1992 PCT/JP1992/000954**
Internationell ansökan - International
application

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

30.07.1991 JP 3-214326 19.03.1992 JP 4-93553

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd, 3-11, Nihonbashi-Honcho 2-chome, Chuo-ku, TOKYO 103, JAPAN, (JP)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

**1 • Niigata, Kunihiro, Japan, JAPAN, (JP)
2 • Takahashi, Takumi, Japan, JAPAN, (JP)
3 • Yoneda, Takashi, Japan, JAPAN, (JP)
4 • Noshiro, Osamu, Japan, JAPAN, (JP)
5 • Koike, Reiko, Japan, JAPAN, (JP)
6 • Shimaya, Akiyoshi, Japan, JAPAN, (JP)**

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Leitzinger Oy, High Tech Center, Tammasaarenkatu 1, 00180 Helsinki

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

Uusi bisheterosyklinen johdos tai sen suola

Nytt bisheterocykliskt derivat eller dess salt

Uusi bisheterosyklinen johdannainen tai sen suola. - Nytt bisheterocykliskt derivat eller dess salt.

Tekniikan ala

Tämä keksintö koskee uutta bisheterosyklistä johdannaista, joka on käyttökelpoinen lääkkeenä, erityisesti hypoglykeemisenä lääkkeenä, ja sen stereoisomeerejä, sen tautomeerejä, sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, sen farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia, sitä sisältävää farmaseuttista koostumusta ja menetelmää sen valmistamiseksi.

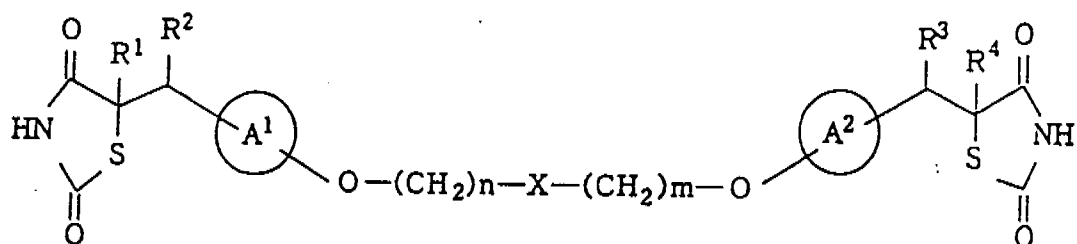
Tekniikan tausta

Nykyisin diabeteksen hoitoon kliinisesti terapeuttisina aineina käytetyt synteettiset hypoglykeemiset lääkkeet ovat sulfonyyliureaavalmisteita ja biguanidivalmisteita. Biguanidivalmisteita käytetään kuitenkin vain harvoissa tapauksissa johtuen niiden soveltuvuusrajoituksista, jotka johtuvat niiden taipumuksesta aiheuttaa maitohappoasidoosia. Toisaalta sulfonyyliureaavalmistilla nähdään varteenotettavaa hypoglykeemistä toimintaa ja merkittävästi vähemmän sivuvaikutuksia, mutta niitä on käytettävä varovasti, koska ne aiheuttavat toisinaan hypoglykemiaa.

On suoritettu muutamia tutkimuksia hypoglykeemisten lääkkeiden kehittämiseksi, joita voidaan käyttää korvaamaan sulfonyyliureaavalmisteita, mutta niiden ottaminen käytännön käyttöön ei ole onnistunut.

Viime vuosina insuliiniherkkyyttä lisäävät aineet, joilla on hypoglykeemistä toimintaa lisäämällä insuliiniherkkyyttä ääreiskudoksissa, ovat saavuttaneet kasvavaa huomiota edellä mainittujen synteettisten hypoglykeemisten lääkkeiden korvaajina.

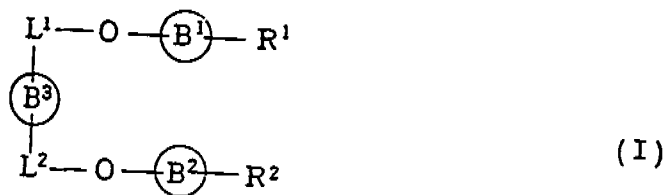
On olemassa erilaisia yhdisteitä, joilla on tällainen insuliiniherkkyyttä lisäävä vaikutus, joista yhdisteistä tiatsolidiinidioniyhdiste, joka kuvataan US-patenttijulkaisussa 5063240 ja jolla on seuraava kaava, tunnetaan tyypiltään bisheterosyklisenä yhdisteenä.



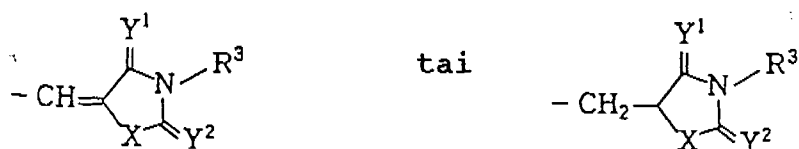
(Katso edellä olevaa patenttijulkaisua tämän kaavan kunkin symbolin määritelmää varten)

Keksinnön paljastus

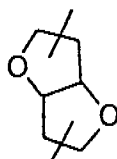
Keksinnön keijät ovat suorittaneet seulontatutkimuksia muodostamalla luomalla erilaisia yhdisteitä ja keksivät, että seuraavan yleisen kaavan I mukaisella bisheterosyklisellä yhdisteellä, jonka rakenne on erilainen kuin edellä mainitussa patenttijulkaisussa kuvatun yhdisteen rakenne, samoin kuin sen farmaseuttisesti hyväksyttävillä suoloilla ja vastaavilla, voidaan nähdä erinomainen hypoglykeeminen toiminta perustuen insuliiniherkkyyttä lisäävään aktiivisuuteen ja voivat sen vuoksi tyydyttää kliinisen kohteen. Tämä keksintö toteutettiin tämän keksinnön pohjalta.



[Edellä olevassa kaavassa, R^1 ja R^2 voivat olla keskenään samat tai erilaiset ja ovat kumpikin ryhmä, jolla on kaava:



(jossa R^3 on vetyatomi tai suojaryhmä ja kukin ryhmistä X , Y^1 ja Y^2 on rikkiatomi tai happiatomi), kumpikin ryhmistä B^1 ja B^2 on fenyleeniryhmä tai naftyleeniryhmä, B^3 on fenyleeniryhmä, naftyleeniryhmä, sykloheksyleeniryhmä tai furo[3,2-b]furanyleeniryhmä, jolla on seuraava kaava



ja kumpikin ryhmistä L^1 ja L^2 on ryhmä, jolla on kaava $-(O)_n-A-$ (jossa A on yksinkertainen sidos tai alempi alkyleeniryhmä ja n on kokonaisluku 0 tai 1, sillä ehdolla, että kun n on 1, A on alempi alkyleeniryhmä ja happiatomi kummassakin ryhmistä L^1 ja L^2 on liittynyt ryhmään B^3).]

Niinpä tämä keksintö koskee edellä mainitun yleisen kaavan I mukaista bisheterosyklistä yhdistettä, sen stereoisomeerejä, sen tautomeerejä, sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa, sen farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia, sitä sisältävää farmaseuttista koostumusta ja menetelmää sen valmistamiseksi.

Tässä tapauksessa keksinnön mukaiselle yhdisteelle on tunnusomaista, että B^3 edellä olevassa yleisessä kaavassa I on fenyleeniryhmä, naftyleeniryhmä, sykloheksyleeniryhmä tai furo[3,2-b]furanyleeniryhmä, ja keksinnön mukainen yhdiste on sen vuoksi rakenteensa suhteen selvästi erilainen kuin yhdiste, joka kuvataan edellä mainitussa patenttijulkaisussa. Keksinnön mukainen

yhdiste kuvataan seuraavaksi yksityiskohtaisesti.

Keksinnön kaavan I mukaisessa yhdisteessä kuvaavia esimerkkejä symbolien B^1 , B^2 ja B^3 edustamasta "fenyleeniryhmästä" ovat mm. o-fenyleeni, m-fenyleeni ja p-fenyleeni, ja kuvaavia esimerkkejä "naftyleeniryhmästä" ovat mm. 2,7-naftyleeni, 2,6-naftyleeni, 1,8-naftyleeni, 1,5-naftyleeni ja vastaavat.

Myös, kuvaavia esimerkkejä symbolin B^3 edustamasta "sykloheksyleeniryhmästä" ovat mm. 1,2-sykloheksyleeni, 1,3-sykloheksyleeni ja 1,4-sykloheksyleeni, ja kuvaavia esimerkkejä "furo[3,2-b]furanyleeniryhmästä" ovat mm. 3,6-furo[3,2-b]furanyleeni, 2,5-furo[3,2-b]furanyleeni ja vastaavat.

Lisäksi on, ryhmä -A- kaavassa $-(O)_n-A-$, jota L^1 ja L^2 edustavat, on yksinkertainen sidos tai alempi alkyleeni, ja tämä "alempi alkyleeni" on alkyleeniryhmä, jossa on 1 - 6 hiiliatomia, jolloin sen kuvaavia esimerkkejä ovat mm. metyleeni, etyleeni, propyleeni (trimetyleeni), butyleeni (tetrametyleeni), pentametyleeni ja heksametyleeni. Alempi alkyleeniryhmä voi olla substituoitu yhdellä tai kahdella alemmalla alkyyliryhmällä. Esimerkkejä substituoidusta alemmasta alkyleeniryhmästä ovat mm. metyyli-metyleeni, metyyli-etyleeni, metyyli-propyleeni, dimetyyli-metyleeni, propyyli-metyleeni, etyyli-metyyli-metyleeni ja vastaavat.

Ryhmä R^3 edustavina suojaryhminä voidaan käyttää happaman typen suojaryhmiä, jotka voidaan poistaa helposti pelkistämällä tai hapolla, jolloin edullisia kuvaavia esimerkkejä ovat mm. trityyli, bentsihydryyli, metoksikarbonyyli, bentsyylioksidikarbonyyli, metoksibentsyyli, p-nitrobentsyyli ja vastaavat.

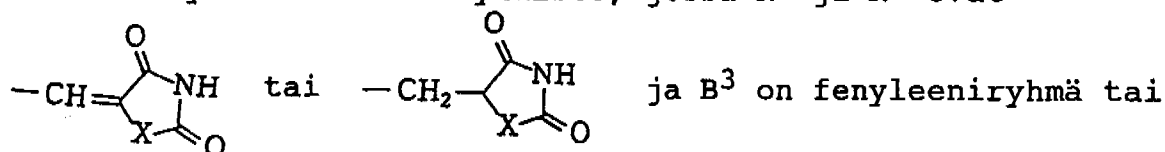
Koske keksinnön kaavan I mukaisessa yhdisteessä on kaksoisidoksia ja asymmetrisiä hiiliatomeja ja se sisältää karbonyyli- ja tiokarbonyyliryhmiä, niiden läsnäolosta on tuloksena stereoisomeerien kuten geometrinen ja optinen isomeerien ja tautomeerien muodostuminen. Keksintöön kuuluvat kaikki nämä isomeerit,

eristettynä tai seoksena.

Koska keksinnön kaavan I mukaiseen yhdisteeseen sisältyy yhdiste, jossa tiatsolidiinirenkaassa tai oksatsolidiinirenkaassa on hapan tyyppi, yhdiste voi muodostaa suolan emäksen kanssa. Tämä keksintö sisältää kaavan I mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävät suolat, ja esimerkkejä näistä suoloista ovat mm. suolat metallien kuten natriumin, kaliumin, kalsiumin, magnesiumin, aluminin ja vastaavien kanssa ja suolat orgaanisten emästen kuten metyyliamiinin, etyyliamiinin, dimetyyliamiinin, dietyyliamiinin, trimetyyliamiinin, trietyyliamiinin, monoetanoliamiinin, dietanoliamiinin, trietanoliamiinin, sykloheksyyliamiinin, aminohappojen kuten lysiinin ja ornitiinin ja vastaavien kanssa.

Tämä keksintö sisältää myös kaavan I mukaisen yhdisteen farmaseuttisesti hyväksyttävät erilaiset solvaatit, kuten hydraatit, samoin kuin sen polymorfiset muodot.

Erityisen edullinen keksinnön edellä mainitun yleisen kaavan I mukaisista yhdisteistä on yhdiste, jossa R^1 ja R^2 ovat



Tyypillisiä esimerkkejä keksinnön mukaisesta yhdisteestä ovat seuraavat.

Trans-1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]metyyli]sykloheksaani

Trans-1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinylideeni)metyyli]fenoksi]metyyli]sykloheksaani

Trans-1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]metyyli]sykloheksaani

1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]-
bentseeni

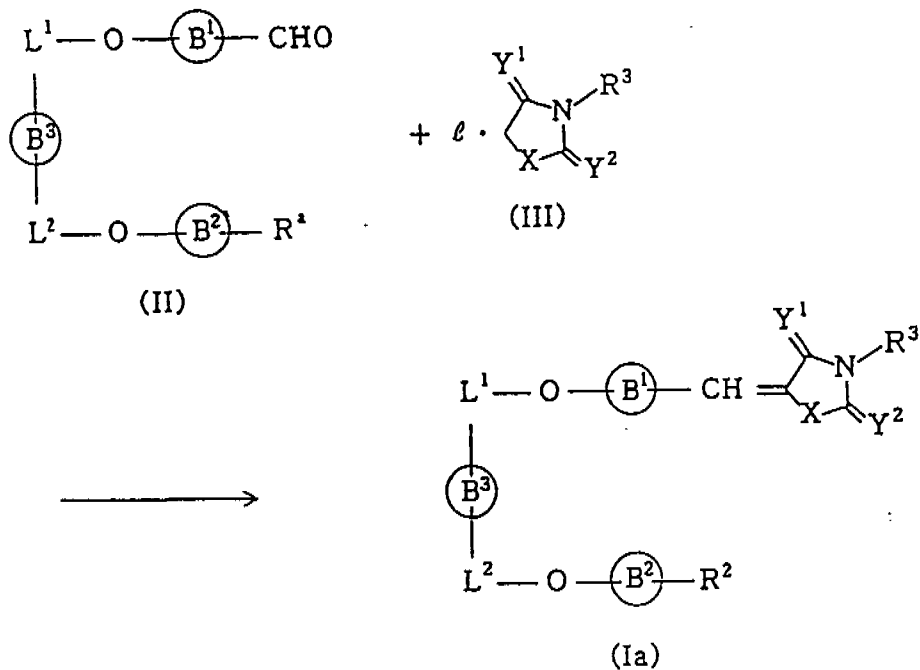
1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinylideeni)metyyli]fenoksi]-
bentseeni

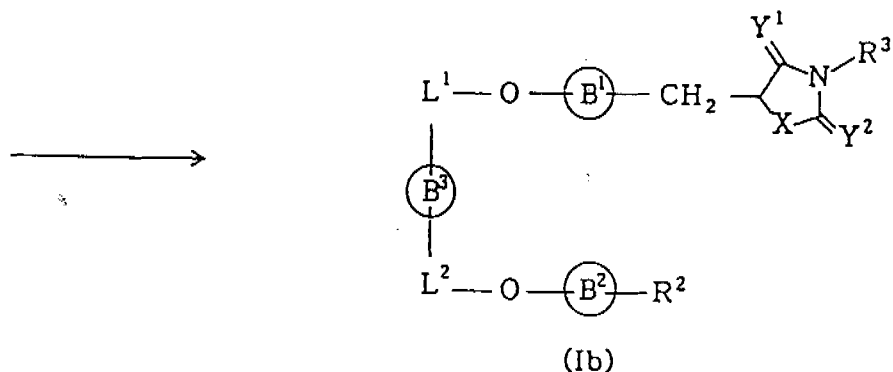
1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]syk-
loheksaani

1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]syk-
loheksaani

Keksinnön kaavan I mukainen yhdiste voidaan valmistaa erilai-
silla menetelmillä ottaen huomioon sen erilaiset kemialliset
rakenneominaispiirteet kuten perusrungon, substituenttiryhmät
ja vastaavat seikat. Seuraavassa kuvataan tyypillisiä valmis-
tusmenetelmiä.

Valmistusmenetelmä 1





(Edellä olevissa reaktiokaavioissa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , X , Y^1 , Y^2 , R^2 ja R^3 on edellä kuvattu, ja R^a on formyyliryhmä tai ryhmä, jota esitetään edellä mainitulla ryhmällä R^2 . Lisäksi 1 on 2 kun R^a on formyyliryhmä, tai muissa tapauksissa 1.)

Yleisen kaavan Ia mukainen heterosyklinen johdannainen valmistetaan tavallisella kondensaatioreaktiolla (Knoevenagel-kondensaatio), jossa yleisen kaavan II mukaisen mono- tai bisaldehydijohdannaisen annetaan reagoida kaavan III mukaisen tiatsoliini- tai oksatsoliinijohdannaisen kanssa.

Eräs toinen heterosyklinen johdannainen, joka on yleisen kaavan Ib mukainen yhdiste, valmistetaan pelkistämällä kaavan Ia mukaisen yhdisteen.

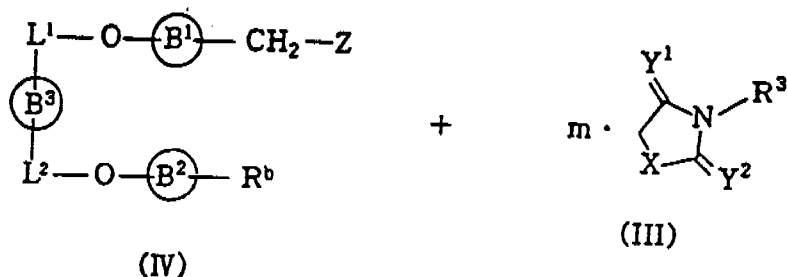
On toivottavaa suorittaa kondensaatioreaktio huoneenlämpötilassa tai kuumentaen, edullisesti kuumentaen käyttäen kaavojen II ja III mukaisia yhdisteitä suunnilleen yuhtäsuurelta tai kaksinkertaiselta mooliselta pohjalta, tai käyttäen jomman kumman pientä ylimäärää kemialliseen ekvivalenttimäärään verrattuna, orgaanisessa liuottimessa, joita ovat mm. alkoholi kuten etanoli, metanoli tai vastaavat, tetrahydrofuraani, dietyylieetteri, metyleenikloridi, kloroformi, bentseeni, tolueeni, asetonitriili tai vastaavat, tai vedessä tai näiden seoksessa, etik-

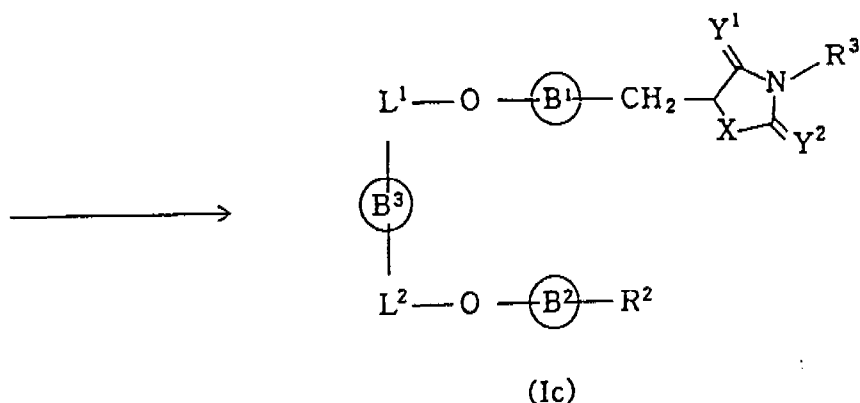
kahappo/piperidiini-seoksen, β -alaniinin, alumiinioksidin, titaniومتetrakloridin, tinatetrakloridin, booritetrafluoridin, kaliumfluoridin, natriumhydroksidin, kaliumhydroksidin, natriumkarbonaatin, ammoniumasetatin, alkalimetallialkoksidin kuten natriumetoksidin, kalium-t-butoksidin tai vastaavien tai emäksen kuten dietyyliamiinin, trietyyliamiinin, pentyyliamiinin, pyridiinin tai vastaavien läsnä ollessa.

Keksinnön kaavan Ib mukainen yhdiste valmistetaan pelkistämällä hiili-hiili-kaksoissidoksen käyttäen esimerkiksi hydrogenointireaktiota katalysaattilla kuten Pd/C:llä tai vastaavilla, tai pelkistysreaktiota metallihydridillä kuten litiumborohydridi, natriumborohydridi tai vastaavat. Pelkistysreaktio metallihydridillä voidaan suorittaa edullisesti käyttäen liuottimena dimetyyli-imidatsolidinonia ja pelkistysreagenssina natriumborohydridiä tavallisesti korotetussa reaktiolämpötilassa.

Tässä tapauksessa epäsymmetrinen yhdiste, jossa on eri heterosykliset ryhmät, voidaan valmistaa helposti siten, että kaavan II mukaisen lähtöaineyhdisteen, jossa R^a on R^2 , annetaan reagoida kaavan III mukaisen lähtöaineyhdisteen kanssa, jossa on heterosyklinen ryhmä, joka on erilainen kuin ryhmän R^2 heterosyklinen ryhmä.

Valmistusmenetelmä 2





[Edellä olevissa reaktiokaavioissa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , X , Y^1 , Y^2 , R^2 ja R^3 on edellä kuvattu, Z on halogeeniatomi, R^3 on ryhmä, jolla on kaava $\text{---CH}_2\text{---Z}$ (jossa Z on juuri kuvattu) tai ryhmä R^2 ja m on 2 kun R^b on ryhmä, jolla on kaava $\text{---CH}_2\text{---Z}$, tai muissa tapauksissa 1.]

Keksinnön yleisen kaavan Ic mukainen yhdiste valmistetaan antamalla yleisen kaavan IV mukaisen mono- tai bishalogenidin reagoida yleisen kaavan III mukaisen oksatsolidiini- tai tiatsolidiiniyhdisteen kanssa.

Esimerkkejä halogeeniatomeista ovat mm. jodi, bromi, kloori ja vastaavat.

On edullista suorittaa reaktio tekemällä kaavan III mukaisen yhdisteen aktiiviseksi metyleeniyhdisteeksi emäksen kuten *n*-butyyllitiumin, magnesiummetyylikarbonaatin, litium-di-isopropyliamidin, kaliumheksametyylidisilatsidin tai vastaavien läsnä ollessa käyttäen kaavan III mukaista yhdistettä suunnitteen yhtä suuren tai kaksinkertaisen moolimäärän kaavan IV mukaiseen yhdisteeseen verrattuna, tai käyttäen jompaa kumpaa kemialliseen ekvivalenttiin verrattuna pienen ylimäärän, inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten eetteri, dimetyylieetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, dimetyyliformamidi, alko-

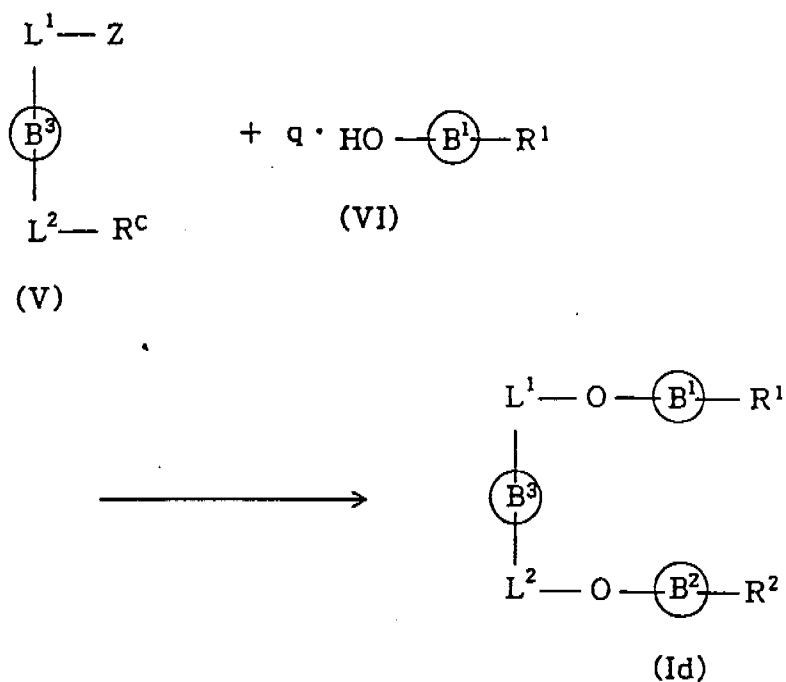
holi kuten metanoli, etanoli, isopropanoli tai vastaavat, tai näiden seoksessa.

Reaktiolämpötila vaihtelee riippuen reaktio-olosuhteista kuten käytetyn emäksen tyypistä, mutta yleensä se voi olla alueella $-78 - 100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reaktioaika voidaan säätää sopivasti reaktio-olosuhteet huomioon ottaen.

Tässä tapauksessa on mahdollista valmistaa eri heterosykliset ryhmät sisältävä epäsymmetrinen yhdiste valmistusmenetelmän 1 proseduurilla.

Valmistusmenetelmä 3



[Edellä olevissa reaktiokaavioissa kukin ryhmistä R^1 , R^2 , L^1 , L^2 , B^1 , B^2 ja B^3 on edellä kuvattu, Z on halogeeniatomi, R^{C} on

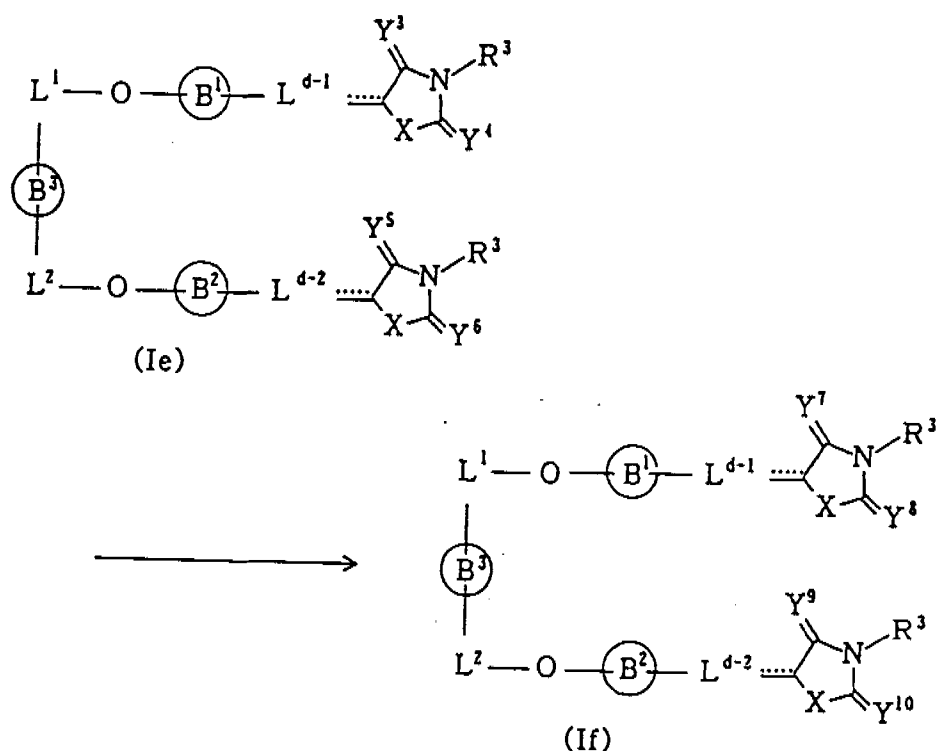
ryhmä, jolla on kaava $-\text{O}-\textcircled{\text{B}^2}-\text{R}^2$ (jossa kumpikin ryhmistä B^2 ja R^2 on edellä kuvattu) tai halogeeniatomi ja q on 2 kun R^{C} on halogeeniatomi, tai muissa tapauksissa 1.]

Keksinnön yleisen kaavan Id mukainen yhdiste valmistetaan saatamalla yleisen kaavan V mukaisen mono- tai bishalogenidin reagoimaan kaavan VI mukaisen fenolijohdannaisen kanssa emäksen läsnä ollessa. Tämä on hyvin tunnettu menetelmä aromaattisten eetteriyhdisteiden valmistukseen.

Reaktio-olosuhteet olisi valittava käytetystä yhdisteestä riippuen, mutta on edullista käyttää liuottimena dimetyyliformamiinia ja emäksenä kaliumkarbonaattia. Reaktio voidaan suorittaa emäksestä riippuen jäähdyttäen, mutta yleensä huoneenlämpötilassa tai kuumentaen.

Tässä tapauksessa on valmistusmenetelmän 1 proseduurilla mahdollista tuottaa eri heterosykliset ryhmät sisältävä epäsymmetrinen yhdiste.

Valmistusmenetelmä 4



[Edellä olevissa reaktiokaavioissa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , X ja R^3 on edellä kuvattu, L^{d-1} ja L^{d-2} voivat olla

keskenään samat tai erilaiset ja kumpikin on metiini-ryhmä (CH=) tai metyleeni-ryhmä, ainakin yksi ryhmistä Y^3 , Y^4 , Y^5 ja Y^6 on rikkiatomi ja kukin muista ryhmistä on rikkiatomi tai happiatomi, ainakin yksi ryhmistä Y^7 , Y^8 , Y^9 ja Y^{10} on happiatomi ja kukin muista ryhmistä on happiatomi tai rikkiatomi ja --- on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos.]

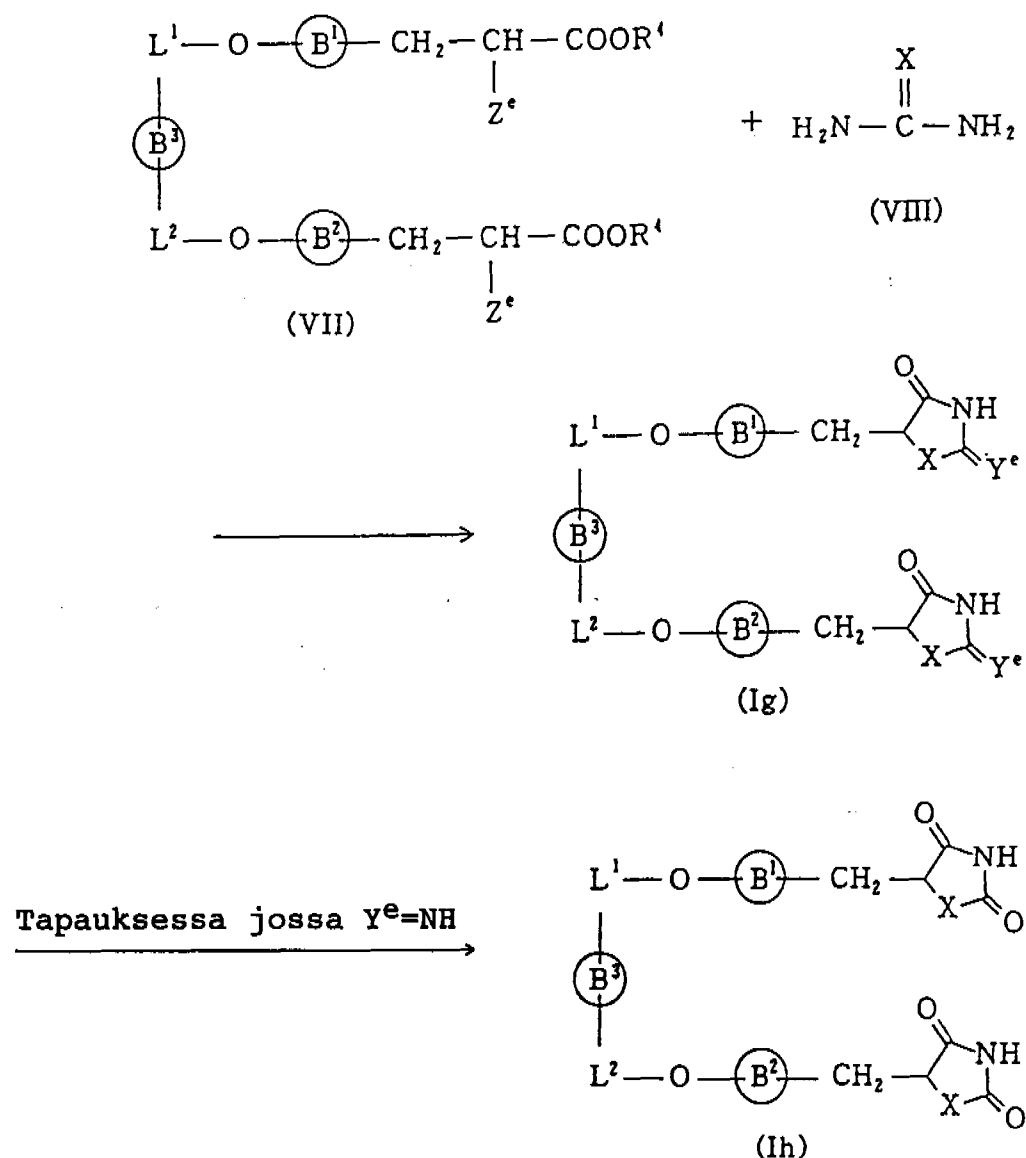
Yleisen kaavan If mukainen karbonyyliyhdiste voidaan syntetisoida vaihtoreaktiolla, jossa tiokarbonyyli vaihdetaan karbonyyliksi käsittelemällä kaavan Ie mukaisen vastaavan tiokarbonyyliyhdisteen hapetusreagenssilla.

Reaktio voidaan suorittaa ilman liuotinta, mutta edullisesti inertissä liuottimessa, mukaan lukien dimetyyliformamidissa, asetonissa, metyylietyyliketonissa tai alkoholissa kuten metanoli, etanoli, isopropanoli tai vastaavat. Edullinen hapetusreagenssi voi olla mm. vetyperoksidia ja orgaanisia peroksiedeja kuten m-klooriperbentsoehappo, perbentsoehappo, monoperoksi-ftaali-happo, permuurahaishappo, peretikkahappo, trifluoriperetikkahappo ja vastaavat.

Vaikka keksinnön mukaisen yhdisteen synteesiin ei erityisesti vaadita emäksiä, on mahdollista antaa kaavan Ie mukaisen yhdisteen reagoida tiokarbonyylin metallienolaattina lisäämällä emästä kuten natriumhydridiä.

Reaktio voidaan suorittaa täysin huoneenlämpötilassa, tai vaadittaessa jäädyttäen. Reaktioaika vaihtelee reaktio-olosuhteista riippuen, ja sen vuoksi näitä säädetään sopivasti.

Valmistusmenetelmä 5



(Edellä olevissa reaktiokaavioissa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , X ja R^3 on edellä kuvattu, R^4 on vetyatomi tai esteritähde, Z^e on halogeeniatomi tai hydroksyyli-ryhmä ja Y^e on iminoryhmä tai happiatomi.)

Yleisen kaavan Ig mukainen bis(oksatsolidiini- tai -tiatsolidiini)johdannainen valmistetaan saattamalla yleisen kaavan VII mukaisen bis(halogeenipropionihappo)johdannaisen reagoimaan kaavan VIII mukaisen tiourea- tai ureayhdisteen kanssa, ja kun kaavan Ig mukaisen yhdisteen ryhmä R^e on iminoryhmä, tämä hyd-

rolysoidaan edelleen, jolloin muodostuu keksinnön yleisen kaavan Ih mukainen bis(oksatsolidiini- tai -tiatsolidiini) johdannaisyhdiste.

Symbolilla R^4 esitetty esteriryhmä voi olla mikä hyvänsä ryhmä, joka voi muodostaa esterin, ja johon luetaan mukaan alemmat alkyyliryhmät kuten metyyli, etyyli, propyyli, isopropyyli, butyyli, isobutyyli, sec-butyyli, tert-butyyli, pentyyli, isopentyyli, neopentyyli, sec-pentyyli, tert-pentyyli, heksyyli, isoheksyyli ja vastaavat, ja aralkyyliryhmät kuten bentsyyli ja vastaavat.

Tämä reaktio on heterosyklinmuodostusreaktio ja voidaan suorittaa ilman liuotinta tai kun läsnä on inerttiä orgaanista liuotinta, joka on mm. alkoholia kuten metanoli, etanoli, propanoli, isopropanoli, metoksietanoli, etoksietanoli tai vastaavat, dimetyylisulfoksidia, dimetyyliformamidia, N,N'-dimetyyli-imidatsolidinonia tai vastaavia. Näistä erityisen edullisia ovat alkoholit, tarkasteltaessa tapausta, jossa reaktioliuos alistetaan suoraan seuraavalle happohydrolyysivaiheelle.

Lähtöaineyhdisteistä helposti saatavaa kaavan VIII mukaista yhdistettä voidaan käyttää ylimäärä.

Reaktio voidaan suorittaa lämpötilassa 50 - 200 °C, edullisesti käytetyn liuottimen refluksointilämpötilassa.

Vaikka reaktio etenee riittävästi pelkästään kuumentamalla, se voidaan yleensä suorittaa katalysaattorin kuten natriumasetaatin tai kaliumasetaatin tai natriummetoksidin, kalium-tert-butoksidin tai vastaavien läsnä ollessa.

Reaktioaika voidaan säätää sopivasti lähtöaineyhdisteiden tyyppin, reaktio-olosuhteet ja vastaavat seikat huomioon ottaen.

Tapauksessa, jossa Y^e kaavan Ig mukaisessa yhdisteessä on iminoryhmä, reaktio on vaihtoreaktio, jossa iminoryhmä vaihdetaan

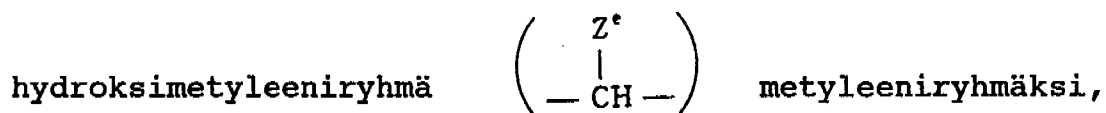
Valmistusmenetelmä 6


$$\begin{array}{c}
 \text{L}^1 - \text{O} - (\text{B}^1) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{Y}^1)(\text{X})\text{NH} \\
 | \\
 (\text{B}^3) \\
 | \\
 \text{L}^2 - \text{O} - (\text{B}^2) - \text{CH}_2 - \text{C}(\text{Y}^1)(\text{X})\text{NH} \\
 \text{(II)}
 \end{array}$$
$$\begin{array}{ccc} \begin{array}{c} \text{Z}^e \\ | \\ -\text{CH}-\text{C}(\text{Y}^1)=\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}(\text{Y}^2)=\text{X}- \\ | \\ \text{Y}^2 \end{array} & \text{tai} & \begin{array}{c} \text{Y}^1 \\ \diagup \\ -\text{CH}_2-\text{C}=\text{N}(\text{R}^3)-\text{C}=\text{Y}^2 \\ \diagdown \\ \text{X} \end{array} \end{array}$$

(jossa kukin ryhmistä X , Y^1 , Y^2 , R^3 , Z^e ja R^2 on edellä kuvattu).]

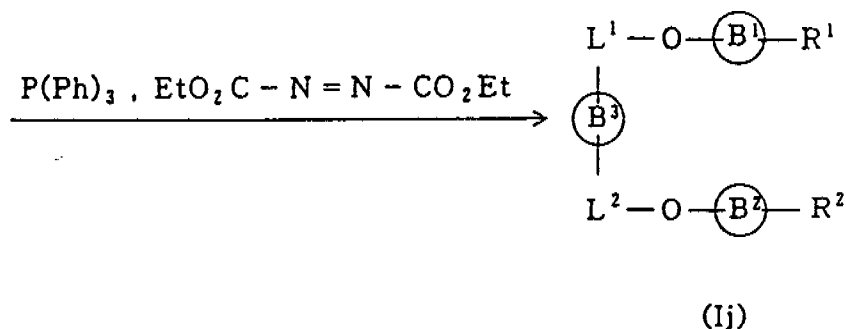
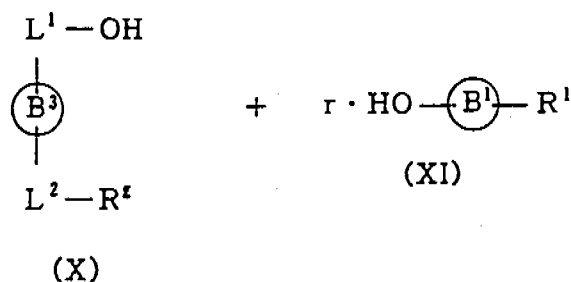
Keksinnön mukaisista yhdisteistä yleisen kaavan Ii mukainen bisheterosyklinen johdannainen valmistetaan suorittamalla yleisen kaavan IX mukaisen mono- tai bishalogeeni- tai hydroksibisheterosyklisen johdannaisen pelkistykseen.

Tässä reaktiossa muutetaan halogeenimetyleeniryhmä tai



ja kun R^3 on suojaryhmä, suojaryhmä poistetaan samanaikaisesti, edullisesti käyttäen hydrogenointireaktiota katalysaattorilla kuten Pd/C tai vastaavilla orgaanisessa liuottimessa kuten alkoholi ((esimerkiksi metanoli, etanoli tai vastaavat) yleensä huoneenlämpötilassa tai lämmittäen.

Valmistusmenetelmä 7

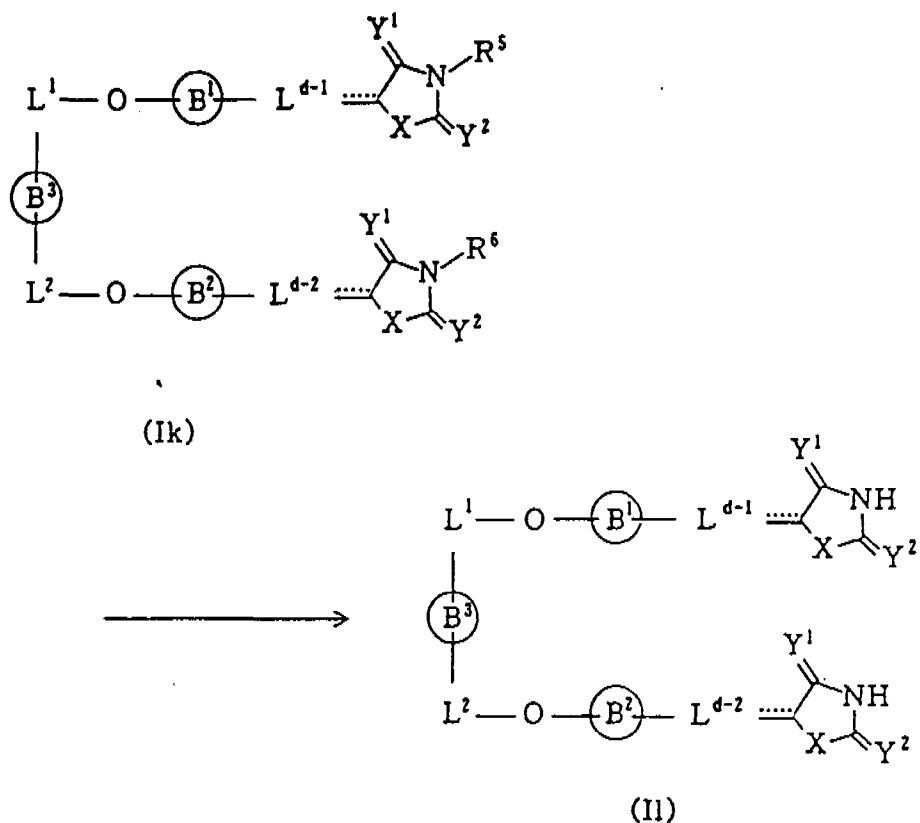


(Edellä olevissa reaktiokaavioissa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 ja L^2 on edellä kuvattu, R^e on hydroksyyli-ryhmä tai ryhmä, jolla on kaava $-O-B^2-R^2$ ja r on 2 kun R^e on hydroksyyli-ryhmä, tai muissa tapauksissa 1.)

Keksinnön kaavan Ij mukainen yhdiste voidaan syntetisoida Mitsunobu-reaktiolla, jossa muodostetaan eetteriyhdiste saattamalla yleisen kaavan X mukaisen mono- tai bishydroksiyhdisteen reagoimaan yleisen kaavan XI mukaisen fenoliyhdisteen kanssa trifenyylifosfiinin ja dietyyliatsodikarboksylaatin läsnä ollessa.

On toivottavaa suorittaa tämä reaktio käyttäen yhtä tai kahta moolia kaavan XI mukaista yhdistettä kaavan X mukaisen yhdisteen moolia kohden, tai kumpaa hyvänsä pieni ylimäärä kemialliseen ekvivalenttimäärään verrattuna, inertissä orgaanisessa liuottimessa kuten eetteri, tetrahydrofuraani, dioksaani, bentseeni, tolueeni, ksyleeni, dimetyyliformamidi tai vastaavat, jäähdyttäen tai huoneenlämpötilassa.

Valmistusmenetelmä 8



(Edellä olevissa reaktiokaavioissa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , L^{d-1} , L^{d-2} , X , Y^1 , Y^2 ja $\cdots$ on edellä kuvattu ja ainakin toinen ryhmistä R^5 ja R^6 on suojaryhmä ja toinen on vety-

atomi tai suojaryhmä.)

Keksinnön yleisen kaavan II mukainen yhdiste valmistetaan poistamalla suojaryhmän yleisen kaavan I mukaisesta bisheterosyklisestä yhdisteestä, joka sisältää suojaryhmän.

Suojaryhmän poistaminen voidaan suorittaa helposti käsittelemällä yhdisteen hapolla, edullisesti orgaanisella perhapolla tai mineraalihapolla kuten trifluoriperhappo, suolahappo tai vastaavat.

Näin muodostunut keksinnön kaavan I mukainen yhdiste eristetään ja puhdistetaan vapaassa muodossaan tai suolana.

Eristäminen ja puhdistaminen suoritetaan käyttäen tavallisia kemiallisia proseduureja kuten uutto, kiteytys, uudelleenkiteytys ja eri pylväskromatografiatyypit, erityisesti silikageeli-pylväskromatografia.

Teollinen sovellettavuus

Koska keksinnön kaavan I mukaisella yhdisteellä ja sen suoloilla ja vastaavilla on erinomainen hypoglykeeminen vaikutus, joka perustuu niiden insuliiniherkkyyttä lisäävään toimintaan ja niillä on alhainen toksisuus, ne ovat käyttökelpoisia lääkkeinä diabeteksen, erityisesti insuliinista riippuvan diabetes mellituksen (tyyppi II), ja diabeteksen eri komplikaatioiden ennaltaestoon ja hoitoon ja insuliinin lisäksi annettavina lääkkeinä.

Keksinnön mukainen hypoglykeeminen vaikutus, joka perustuu insuliiniherkkyyttä lisäävään toimintaan, on varmistettu seuraavalla testillä.

Hypoglykeeminen aktiivisuus

Ostettiin koiraspuolisia kk-hiiriä iältään 4 - 5 viikkoa yhtiöstä Clea Japan Inc. Eläimiä kasvatettiin yksitellen runsaskalorisella ruoalla (CMF, Oriental Yeast Co., Ltd.) ja käytettiin testissä kun niiden kehonpainot saavuttivat noin 40 g.

Veren sokeritaso määritettiin keräämällä 10- μ l verinäytteen häntälaskimosta, poistamalla näytteestä proteiinin 100 μ l:lla 0,33 N perkloorihappoa, alistamalla näin saadun näytteen sentrifugoinnille ja mittaamalla sitten tulokseksi saadun supernatantinesteeseen glukoosipitoisuuden glukoosioksidaasimenetelmällä. Testiryhmänä käytettiin kuutta eläintä, joiden veren sokeritaso oli 200 mg/dl tai yli.

Kukin lääke suspendoitiin 0,5-% metyyliiselluloosaliuokseen, ja sitä annettiin päivittäin oraalisesti 4 päivän ajan. Verinäytteet kerättiin häntälaskimosta ennen lääkkeen antoa ja viidentenä lääkkeenantopäivänä niiden sokeritasojen mittaamiseksi edellä kuvatulla tavalla.

Hypoglykeeminen aktiivisuus laskettiin veren sokeritason alenemisasteena verrattuna tasoon ennen lääkkeen antoa ja arvioitiin tilastollisesti astettaen merkittävyysarvokynnykseksi $p = 0,05$.

* = $p < 0,05$

** = $p < 0,01$

*** = $p < 0,001$

Testin tulokset esitetään taulukossa 1.

Taulukko 1

Esimerkki yhdiste no.	Annos mg/päivä	Verensokerin alenemisaste (%)
1-b	10	56 ***
19-b	30	32 *
19-c	10	51 **
20-c	10	50 **
20-b	30	32 **
22	30	57 ***
9	10	53 ***

Farmaseuttinen valmiste, joka sisältää aktiivisena valmistusaineena yhtä tai useaa yleisen kaavan I mukaista yhdistettä tai vastaavia, voidaan valmistaa käyttämällä väliaineita, vehiikkeitä ja muita lisäaineita, joita yleensä käytetään lääkkeenvalmistuksessa.

Farmaseuttisen valmisteen väliaineina ja vehiikkeleinä voidaan käyttää farmaseuttiseen käyttöön tarkoitettuja kiinteitä tai nestemäisiä ei-toksisia materiaaleja. Kuvaavia esimerkkejä niistä ovat mm. laktoosi, magnesiumstearaatti, tärkkelys, talkki, gelatiini, agar, pektiini, arabikumi, oliiviöljy, seesamiöljy, kaakaovoi, etyleeniglykoli ja vastaavat, ja muut tavallisesti käytetyt materiaalit.

Jotta vältettäisiin hankala käsittely kuten insuliini-injektio, keksinnön mukainen farmaseuttinen valmiste voidaan edullisesti valmistaa samalla lailla tekniikan tason synteettisten hypoglykeemisten lääkkeiden kuten sulfonyyliurea- ja vastaavien kanssa oraaliin annostelumuotoihin kuten tableteiksi, kapseleiksi, jauheiksi, hienojakeisiksi jauheiksi, rakeiksi, pillereiksi ja vastaaviksi, mutta se voidaan myös valmistaa parenteraaliin annostelumuotoihin kuten injektiot, peräpuikot, laastarit (mukaan lukien suunsisäiseen käyttöön tarkoite-

tut), nasaalisiin muotoihin ja vastaaviin.

Keksinnön mukaisen yhdisteen kliininen annos säädetään mahdollisesti ottaen huomioon kunkin hoidettavan potilaan oireet, kehonpainon, iän, sukupuolen ja vastaavat seikat, mutta yleensä sitä annetaan oraalisesti päivittäisannos 10 - 2 000 mg/aikuisen kerran päivässä tai jakaen päivittäisannoksen kahteen tai useampaan osaan.

Paras tapa keksinnön suorittamiseksi

Seuraavat esimerkit (kemialliset rakenteet: taulukot 1 - 7) esitetään keksinnön edelleen kuvaamiseksi.

Esimerkki 1

100 ml:aan dimetyyliformamidia liuotettiin 21,02 g trans-1,4-bis(4-formyyliifenoksi)metyylisykloheksaania, 14,04 g 2,4-tiatsolidiinidionia ja 1,84 g ammoniumasetaattia, minkä jälkeen refluksoitiin 24 tuntia. Saostuneet kiteet kerättiin suodattamalla, jolloin saatiin 20,14 g trans-1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyliideeni)metyyli]fenoksi]-metyyli]sykloheksaania (1-a). Tämä yhdiste suspendoitiin 100 ml:aan dimetyylimidatsolidinonia, ja suspensioon lisättiin 6,33 g natriumborohydridiä, seuraavaksi seosta sekoitettiin 2 tuntia 80 °C:ssa. Tulokseksi saatu reaktioliuos lisättiin seokseen, jossa oli 23 ml konsentroitua suolahappoa jääveden ja etyyliasetaatin kanssa orgaanisen kerroksen keräämiseksi. Vedellä pesun jälkeen orgaaninen kerros kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja liuotin tislattiin pois. Tämän jälkeen tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin alistamalla sen silikageelipylväskromatografialle (tolueeni:etyyliasetaatti (2:1)), jolloin saatiin 16,8 g trans-1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]-metyyli]sykloheksaania (1-b).

Fysikokemialliset ominaisuudet (1-a)

Sulamispiste: >300 °C

Massaspektrometritiedot (m/z): 550 (M-H)⁻ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 1,00 - 1,20 (4H, m, sykloheksyyli)

1,70 - 1,95 (6H, m, sykloheksyyli)

3,89 (4H, d, O-CH₂)

7,09 (4H, d, fenyyli)

7,54 (4H, d, fenyyli)

7,73 (2H, s, —CH<)

12,45 (2H, bs, NH)

Fysikokemialliset ominaisuudet (1b)

Sulamispiste: 247 - 248 °C

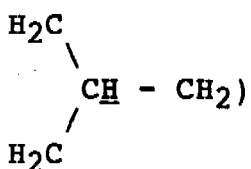
Alkuaineanalyysitiedot (C₂₈H₃₀N₂O₆S₂:11e):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	60,63	5,45	5,05	11,56
Saatu	61,08	5,48	4,84	11,73

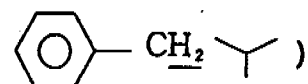
Massaspektrometritiedot (m/z): 553 (M-1)⁺ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 1,00 - 1,15 (4H, m, sykloheksyyli)

1,65 - 1,80 (2H, m, )

1,80 - 1,95 (4H, m, sykloheksyyli)

3,00 - 3,33 (4H, m, )

4,86 (2H, q, —CH—)

6,86 (4H, d, fenyyli)

7,13 (4H, d, fenyyli)

12,00 (2H, bs, NH)

Seuraavat esimerkkien 2 - 7 yhdisteet saatiin samalla tavalla.

Esimerkki 2

1,4-bis[5-[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]-
pentoksi]bentseeni

Lähtöaineyhdiste: 1,4-bis[5-(4-formyyli)fenoksi]bent-
seeni

Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: 104 - 5 °C metanoli

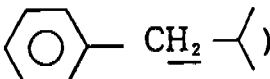
Alkuaineanalyysitiedot (C₃₆H₄₀N₂O₈S₂):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	62,41	5,82	4,04	9,26
Saatu	62,36	5,83	3,85	9,38

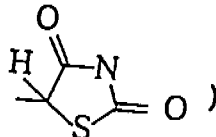
Massaspektrometritiedot (m/z): 691 (M-H)⁻ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 1,44 - 1,80 (12H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O)

2,98 - 3,36 (4H, m, )

3,84 - 4,00 (8H, m, O-CH₂-)

4,87 (2H, q, )

6,80 - 7,20 (12H, m, fenyyli)

12,00 (2H, bs, NH)

Esimerkki 3

1,3-bis[5-[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]pentoksi]bentseeni

Lähtöaineyhdiste: 1,3-bis[5-(4-formyylifenoksi)pentoksi]bentseeni

Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: 79 - 80 °C (metanoli)

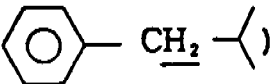
Alkuaineanalyysitiedot (C₃₆H₄₀N₂O₈S₂):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	62,41	5,82	4,04	9,26
Saatu	62,15	5,82	3,86	9,40

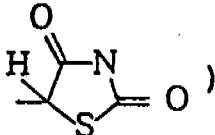
Massaspektrometritiedot (m/z): 691 (M-H)⁻ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 1,44 - 1,84 (12H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O)

2,98 - 3,36 (4H, m, )

3,96 (8H, t, O-CH₂-)

4,86 (2H, q, )

6,46 - 7,24 (12H, m, fenyyli)

12,00 (2H, bs, NH)

Esimerkki 4

1,2-bis[5-[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]pentoksi]bentseeni

Lähtöaineyhdiste: 1,2-bis[5-(4-formyylifenoksi)pentoksi]bentseeni

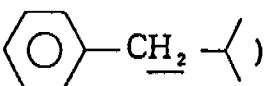
Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: hartsimainen

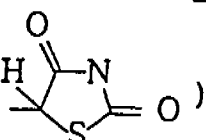
Massaspektrometritiedot (m/z): 691 (M-H)⁻ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 1,44 - 1,80 (12H, m, OCH₂CH₂CH₂CH₂CH₂O)

2,86 - 3,36 (4H, m, )

3,84 - 4,00 (8H, m, O-CH₂-)

4,84 (2H, q, )

6,76 - 7,12 (12H, m, fenyyli)

11,99 (2H, bs, NH)

Esimerkki 5

1,2-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]bentseeni

Lähtöaineyhdiste: 1,2-bis(4-formyylifenoksi)bentseeni

Fysikokemialliset ominaisuudet

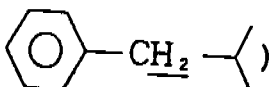
Sulamispiste: hartsimainen

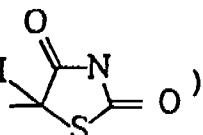
Alkuaineanalyysitiedot (C₂₆H₂₀N₂O₆S₂·0,7H₂O:lle):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	58,57	4,05	5,25	12,03
Saatu	58,31	3,78	5,15	12,14

Massaspektrometritiedot (m/z): 519 (M-H)⁻ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 3,02 - 3,38 (4H, m, )

4,87 (2H, q, )

6,78 (4H, d, fenyyli)

7,08 - 7,26 (8H, m, fenyyli)

12,02 (2H, bs, NH)

Esimerkki 6

1,4-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]bentseeni

Lähtöaineyhdiste: 1,4-bis(4-formyylifenoksi)bentseeni

Fysikokemialliset ominaisuudet

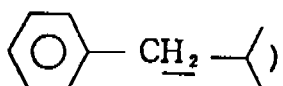
Sulamispiste: 203 - 4 °C

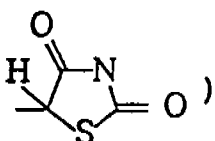
Alkuaineanalyysitiedot (C₂₆H₂₀N₂O₆S₂:lle):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	59,99	3,87	5,38	12,32
Saatu	59,83	4,03	5,21	12,24

Massaspektrometriatiedot (m/z): 521 (MH⁺) FAB (Pos.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 3,02 - 3,20 (4H, m, )

4,90 (2H, q, )

6,90 - 7,38 (12H, m, fenyyli)

12,04 (2H, bs, NH)

Esimerkki 7

Cis-1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]-metyyli]sykloheksaani

Lähtöaineyhdiste: cis-1,4-bis[(4-formyyliifenoksi)metyyli]sykloheksaani

Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: 186 - 7 °C (metanoli)

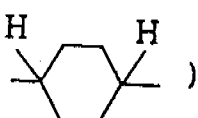
Alkuaineanalyysitiedot (C₂₈H₃₀N₂O₆S₂:lle):

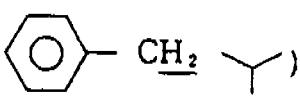
	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	60,63	5,45	5,05	11,56
Saatu	60,53	5,50	4,96	11,43

Massaspektrometritiedot (m/z): 553 (M-H)⁻ FAB (Neg.)

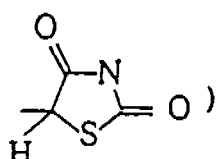
NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 1,40 - 1,60 (8H, m, sykloheksyyli)

1,85 - 2,00 (2H, m, )

3,00 - 3,35 (4H, m, )

3,87 (4H, d, O-CH₂-)

4,86 (2H, q, )

6,87 (4H, d, fenyyli)

7,14 (4H, d, fenyyli)

12,00 (2H, bs, NH)

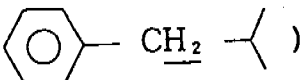
Esimerkki 8

5,6-g erä 1,3-bis(4-aminofenoksi)bentseenia liuotettiin 100 ml:aan asetonia ja 15 ml:aan vettä, ja tulokseksi saatuun liuokseen lisättiin 11,2 ml konsentroitua suolahappoa. Tähän lisättiin jäähauteella jäähdyttäen ja sekoittaen tipoittain 3,04 g natriumnitriittiä liuotettuna 10 ml:aan vettä. Tähän lisättiin 24 ml metyyliakrylaattia, ja kun oli kuumennettu 40 °C:seen, 0,55 g kupari(I)oksidia, minkä jälkeen sekoitettiin 15 min ajan samassa lämpötilassa. Spontaanin jäähtymisen jälkeen reaktioseokseen lisättiin etyyliasetaattia erottamaan ja keräämään orgaanisen kerroksen, joka pestiin seuraavaksi 1 N suolahapolla, vedellä ja kylläisellä natriumkloridiliuoksella tässä järjestyksessä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja alistettiin sitten tislaukselle liuottimen poistamiseksi. Tulokseksi saatu jäännös liuotettiin 100 ml:aan etanolia, minkä jälkeen lisättiin 3,06 g tioureaa ja 3,30 g natriumasetaattia, ja refluksoitiin seuraavaksi yön yli. Kun oli lisätty 120 ml 4 N suolahappoa, seosta refluksoitiin yön yli ja sitten liuotin poistettiin tislamalla. Tulokseksi saatuun jäännökseen lisättiin vettä ja etyyliasetaattia erottamaan ja keräämään orgaanisen kerroksen, joka pestiin seuraavaksi kylläisellä natriumkloridiliuoksella, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja alistettiin sitten tislaukselle liuottimen poistamiseksi. Tulokseksi saatu jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografialle (bentseeni:etyyliasetaatti (3:1)), jolloin saatiin 2,10 g 1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]bentseenia.

Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: hartsimainen

Massaspektrometritiedot (m/z): 519 (M-H)⁺ FAB (Neg.)NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ : 3,00 - 3,40 (4H, m, )

4,90 (2H, q, )

6,50 - 7,40 (12H, m, fenyyli)

Seuraavat esimerkkien 9 - 11 yhdisteet saatiin samalla tavalla.

Esimerkki 9

1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]sykloheksaani

Lähtöaineyhdiste: 1,3-bis(4-aminofenoksi)sykloheksaani

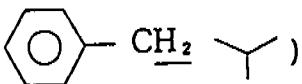
Fysikokemialliset ominaisuudet

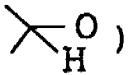
Sulamispiste: hartsimainen

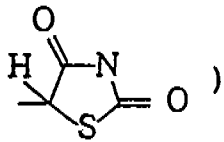
Massaspektrometritiedot (m/z): 525 (M-H) FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ : 1,20 - 2,50 (8H, m, sykloheksyyli)

3,00 - 3,35 (4H, m, )

4,35 - 4,50 (2H, m, )

4,86 (2H, q, )

6,90 (4H, d, fenyyli)

7,13 (4H, d, fenyyli)

12,00 (2H, bs, NH)

Esimerkki 10

Cis-1,4-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]-sykloheksaani

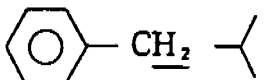
Lähtöaineyhdiste: 1,4-bis(4-aminofenoksi)sykloheksaani
Fysikokemialliset ominaisuudet

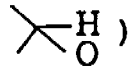
Sulamispiste: 241 - 2 °C

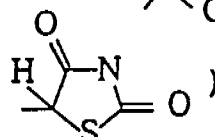
Massaspektrometritiedot (m/z): 515 (M-H) FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 1,60 - 2,00 (8H, m, sykloheksyyli)

2,88 - 3,52 (4H, m, )

4,32 - 4,64 (2H, m, )

4,88 (2H, q, )

6,92 (4H, d, fenyyli)

7,16 (4H, d, fenyyli)

12,02 (2H, bs, NH)

Esimerkki 11

Trans-1,4-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]-sykloheksaani

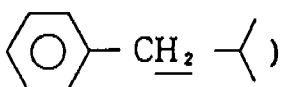
Lähtöaineyhdiste: 1,4-bis(4-aminofenoksi)sykloheksaani
Fysikokemialliset ominaisuudet

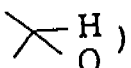
Sulamispiste: 259 - 260 °C

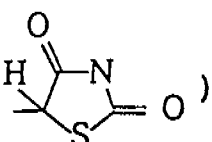
Massaspektrometritiedot (m/z): 553 (M-H)⁻ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 1,44 - 1,90 (8H, m, sykloheksyyli)

2,90 - 3,48 (4H, m, )

4,30 - 4,56 (2H, m, )

4,88 (2H, q, )

6,90 (4H, d, fenyyli)

7,16 (4H, d, fenyyli)

12,01 (2H, bs, NH)

Esimerkki 12

2,23-g erä 2,4-diokso-5-[(p-hydroksifenyyli)metyyli]tiatsolidiinia liuotettiin 25 ml:aan dimetyyliformamidia, ja liuos sekoitettiin 0,8 g:n kanssa natriumhydridiä ja pidettiin 3 tunnin ajan 60 °C:ssa. Liuokseen lisättiin jäävedellä jäähdyttäen 1,32 g p-ksylyleenidibromidia, ja seosta inkuboitiin huoneenlämpötilassa 3 tunnin ajan ja sitten 80 °C:ssa 3 tunnin ajan. Reaktioseokseen lisättiin 100-ml erä vettä ja 100 ml etyyliasetaattia liukenemattoman sisällön liuottamiseksi, ja tulokseksi saatu orgaaninen kerros kerättiin ja pestiin vedellä, minkä jälkeen tislattiin etyyliasetaatin poistamiseksi. Tämän jälkeen tulokseksi saatu jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografialle (eluentti: kloroformi), jolloin saatiin 1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]metyyli]bentseeniä.

Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: 221 - 224 °C (metanoli)

Alkuaineanalyysitiedot ($C_{28}H_{24}N_2O_6S_2$):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	61,30	4,41	5,11	11,69
Saatu	61,19	4,46	4,99	11,67

Massaspektrometritiedot (m/z): 547 ($M-H$)⁻ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO- d_6 , TMS sisäinen standardi):

δ : 3,05 (2H, dd, -CHH-)

3,30 (2H, dd, -CHH-)

4,88 (2H, dd, -CH-)

5,1 (4H, s, -O-CH₂-)

6,97 (4H, d, fenyyli)

7,18 (4H, d, fenyyli)

7,48 (4H, s, fenyyli)

12,01 (2H, brs, NH)

Seuraavat esimerkkien 13 ja 14 yhdisteet saatiin samalla tavalla.

Esimerkki 13

1,3-bis[[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]metyyli]bentseeni

Lähtöaineyhdiste: m-ksylyleenidibromidi

Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: 159 - 164 °C (metanoli)

Alkuaineanalyysitiedot ($C_{28}H_{24}N_2O_6S_2$:lle):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	61,30	4,41	5,11	11,69
Saatu	61,29	4,49	4,91	11,63

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 3,05 (2H, dd, -CHH-)

4,86 (2H, dd, -CH-)
 5,08 (4H, s, -O-CH₂-)
 6,95 (4H, d, fenyyli)
 7,16 (4H, d, fenyyli)
 7,40 (3H, s, fenyyli)
 7,52 (1H, s, fenyyli)
 12,01 (2H, s, NH)

Esimerkki 14

1,2-bis[[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyli)metyyli]fenoksi]metyyli]bentseeni

Lähtöaineyhdiste: o-ksylyleenidibromidi

Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: hartsimainen

Alkuaineanalyysitiedot (C₂₈H₂₄N₂O₆S₂:lle):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	61,30	4,41	5,11	11,69
Saatu	61,09	4,50	4,88	11,57

Massaspektrometritiedot (m/z): 547 (M-H)⁻ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 3,05 (2H, dd, -CHH-)

4,87 (2H, dd, -CH-)
 5,20 (4H, s, -O-CH₂-)
 6,97 (4H, d, fenyyli)
 7,16 (4H, d, fenyyli)

7,36 (2H, m, fenyyli)

7,52 (2H, m, fenyyli)

12,01 (2H, brs, NH)

Esimerkki 15

14,6-g erä isosorbidia, 35 g p-fluoribentsaldehydiä ja 34 g vedetöntä kaliumkarbonaattia lisättiin 100 ml:aan dimetyylisulfoksidia ja kuumennettiin sekoittaen 160 °C:ssa 24 tunnin ajan. Reaktion edettyä loppuun reaktioliuokseen lisättiin 200 ml vettä ja 300 ml etyyliasetaattia nestekerrosten erottamiseksi, tulokseksi saatu orgaaninen kerros pestiin vedellä ja alistettiin tislaukselle etyyliasetaatin poistamiseksi, ja sitten tulokseksi saatu öljymäinen materiaali alistettiin silikageelipylväskromatografialle (eluentti: kloroformi) eluaattien keräämiseksi ylimääräisen p-fluoribentsaldehydin eluoinnin jälkeen, jolloin saatiin 4,5 g O,O'-bis(p-formyylifenyli)isosorbidia.

4,5-g erä näin saatua formyylifenylijohdannaista alistettiin 72 tunnin refluksoinnille sekoittaen yhdessä 3,5 g:n kanssa 2,4-dioksotiatsolidiinia, 0,7 g:n kanssa ammoniumasetaattia ja 50 ml:n kanssa etikkahappoa, ja näin muodostuneet kiteet kerättiin suodattamalla kuumana ja pestiin etikkahapolla, jolloin saatiin raakaa O,O'-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyli)deeni]-metyyli]fenyyli]isosorbidia (15-a).

5,5-g erä näin saatua tiatsolidinylideenijohdannaista ja 5,5 g natriumborohydridiä liuotettiin 50 ml:aan dimetyyli-imidatsolidinonia ja kuumennettiin 12 tunnin ajan 70 °C:ssa. Reaktion edettyä loppuun reaktioliuos dispergoitiin sekoitettuun liuottimeen, joka koostui 100 ml:sta jäävettä, 200 ml:sta etyyliasetaattia ja 20 ml:sta suolahappoa, ja näin muodostunut orgaaninen kerros kerättiin, pestiin vedellä ja alistettiin sitten tislaukselle etyyliasetaatin poistamiseksi. Tulokseksi saatu jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografialle (eluentti: kloroformi) keräämään eluaatit, joiden $R_f = 0,1$, jolloin saatiin O,O'-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyli)metyyli]fe-

nyyli]-isosorbidia (15-b).

Fysikokemialliset ominaisuudet (15-a)

Massaspektrometritiedot (m/z): 551 (M-H)⁻ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 3,92 (2H, m)
 4,03 (2H, m)
 4,59 (1H, d)
 5,06 (3H, m)
 7,1 - 7,2 (4H, dd, fenyyli)
 7,5 - 7,6 (4H, m, fenyyli)

 7,76 (2H, s, —CH=)

 12,53 (2H, brs, NH)

Fysikokemialliset ominaisuudet (15-b)

Sulamispiste: hartsimainen

Alkuaineanalyysitiedot (C₂₆H₂₄N₂O₈S₂:lle):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	56,10	4,35	5,03	11,52
Saatu	55,63	4,63	5,85	11,19

Massaspektrometritiedot (m/z): 555 (M-H)⁻ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 3,03 - 3,1 (2H, m, -CHH-)
 3,7 - 4,0 (2H, m)
 4,0 - 4,1 (2H, m)
 4,5 (1H, m)
 4,8 - 4,9 (5H, m)
 6,94 (4H, m, fenyyli)
 7,17 (4H, m, fenyyli)

12,01 (2H, brs, NH)

Seuraavat esimerkkien 16 - 18 yhdisteet saatiin samalla tavalla.

Esimerkki 16

O,O'-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenyyli]-isomannidi

Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: 269 - 70 °C (metanoli)

Alkuaineanalyysitiedot (C₂₆H₂₄N₂O₈S₂):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	56,10	4,35	5,03	11,52
Saatu	56,03	4,35	5,03	11,73

Massaspektrometritiedot (m/z): (M-H)⁻ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 3,06 (2H, dd, -CHH-)
 3,31 (2H, dd, -CHH-)
 3,74 (2H, t-tyyppinen)
 4,02 (2H, t-tyyppinen)
 4,8 - 4,9 (6H, m)
 6,97 (4H, m, fenyyli)
 7,15 (4H, m, fenyyli)
 12,02 (2H, brs, NH)

Esimerkki 17

2,7-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]naptaleeni

Lähtöaineyhdiste: 2,7-dihydroksinaftaleeni

Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: hartsimainen

Alkuaineanalyysitiedot (C₃₀H₂₂N₂O₆S₂):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	63,14	3,89	4,91	11,24
Saatu	63,20	4,00	4,91	11,34

Massaspektrometritiedot (m/z): 569 (M-H)⁻ FAB (Neg.)NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 3,13 (2H, dd, -CHH-)

3,38 (2H, dd, -CHH-)

$$\begin{array}{c} | \\ 4,91 \text{ (2H, dd, -CH-)} \end{array}$$

6,9 - 7,4 (12H, m, fenyyli)

7,95 (2H, d, fenyyli)

12,04 (2H, brs, NH)

Esimerkki 18 (18-a)

2,6-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyliideeni)metyyli]fenoksi]-
naftaleeni

Lähtöaineyhdiste: 2,6-dihydroksinaftaleeni

Fysikokemialliset ominaisuudet

Massaspektrometritiedot (m/z): 565 (M-H)⁻ FAB (Neg.)NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 7,1 - 7,3 (4H, m, fenyyli)

7,35 - 7,4 (2H, m, fenyyli)

7,6 - 7,67 (6H, d-tyyppinen, fenyyli)

7,9 - 8,02 (2H, m, fenyyli)

7,8 (2H, s, $-\text{CH}=\text{C}$)

12,57 (2H, brs, NH)

(18-b)

2,6-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]-fenoksi]naptaleeni

Lähtöaineyhdiste: 2,6-dihydroksinaftaleeni

Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: 212 - 6 °C (metanoli)

Alkuaineanalyysitiedot ($\text{C}_{30}\text{H}_{22}\text{N}_2\text{O}_6\text{S}_2$:lle):

	C(%)	H(%)	N(%)	S(%)
Laskettu	63,14	3,89	4,91	11,24
Saatu	62,94	3,99	4,63	11,54

Massaspektrometritiedot (m/z): 596 (M-H)⁻ FAB (Neg.)

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 3,14 (2H, dd, $-\text{CHH}-$)

4,92 (2H, dd, $-\overset{|}{\text{CH}}-$)

6,9 - 7,9 (14H, m, fenyyli)

12,05 (2H, brs, NH)

Esimerkki 19

(1) Seosta, jossa oli 3,52 g trans-1,4-bis[(4-formyyliifenoksi)-metyyli]sykloheksaania, 2,34 g 4-okso-2-tiokso-oksatsolidiinia, 0,31 g natriumasetaattia ja 50 ml etikkahappoa, refluksottiin yön yli. Spontaanin jäähtymisen jälkeen täten muodostuneet kiteet kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin dime-

tyyliformamidista, jolloin saatiin 3,75 g trans-1,4-bis[[4-[(4-okso-2-tiokso-5-oksatsolidinyli)metyyli]fenoksi]metyyli]-sykloheksaania (19-a).

(2) 4,85-g erä ederllä vaiheessa (1) saatua yhdistettä liuotettiin 150 ml:aan dimetyyliformamidia, ja liuokseen lisättiin 7,60 g metaklooriperbentsoehappoa ja sekoitettiin 2 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Kun reaktioliuokseen oli lisätty vettä, tuloksena muodostunut sakka kerättiin suodattamalla ja uudelleenkiteytettiin dimetyyliformamidista, jolloin saatiin 3,23 g trans-1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyli)metyyli]fenoksi]metyyli]sykloheksaania (19-b).

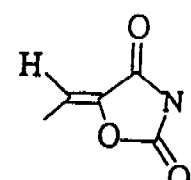
(3) 3,2-g erä edellä vaiheessa (2) saatua yhdistettä ja 3,5 g 10-% Pd/C:tä lisättiin 100 ml:aan dimetyyliformamidia ja sekoitettiin 3 tunnin ajan typpi-ilmakehässä. Kun reaktioseos oli ajettu seliitin läpi katalysaattorin poistamiseksi, suodos konsentroitiin, ja tulokseksi saatu jäännös alistettiin silikaageelipylväskromatografialle (heksaani/tetrahydrofuraani (1:1)), jolloin saatiin 460 mg trans-1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyli)metyyli]fenoksi]metyyli]sykloheksaania (19-c).
Fysikokemialliset ominaisuudet (19-a)

NMR-spektri (DMSO- d_6 , TMS sisäinen standardi):

δ : 0,95 - 1,30 (4H, m, sykloheksyyli),

1,60 - 2,05 (6H, m, sykloheksyyli),

3,80 (4H, m, CH₂O - x 2),

6,76 (2H, s,  x 2),

7,10 (4H, d, fenyyli),

7,80 (4H, d, fenyyli)

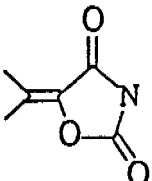
Fysikokemialliset ominaisuudet (19-b)

Sulamispiste: >300 °C

Massaspektrometritiedot (m/z): 517 (FAB (Neg.))

δ : 1,00 - 1,20 (4H, m, sykloheksyyli),
1,70 - 1,95 (6H, m, sykloheksyyli),

3,86 (4H, d, -CH₂O - x 2),

6,55 (2H, s, H  x 2),

7,03 (4H, d, fenyyli),

7,70 (4H, d, fenyyli)

Fysikokemialliset ominaisuudet (19-c)

Sulamispiste: 218 - 9 °C

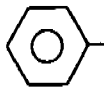
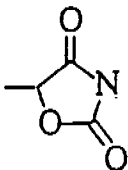
Alkuaineanalyysitiedot (C₂₈H₃₀N₂O₈):

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu	64,36	5,79	5,36
Saatu	64,28	5,99	5,12

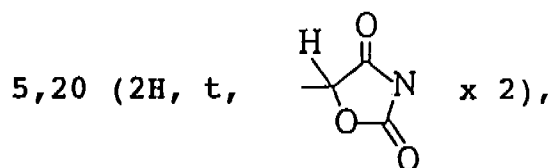
Massaspektrometritiedot (m/z): 521 (FAB (Neg.))

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ : 1,05 - 1,11 (4H, m, sykloheksyyli),
1,65 - 1,90 (6H, m, sykloheksyyli),

2,95 - 3,14 (4H, m, -CH₂- x 2),

3,76 (4H, d, -CH₂O - x 2),



6,85 (4H, d, fenyyli), 7,10 (4H, d, fenyyli)

Seuraavat esimerkin 20 yhdisteet saatiin samalla tavalla.

Esimerkki 20

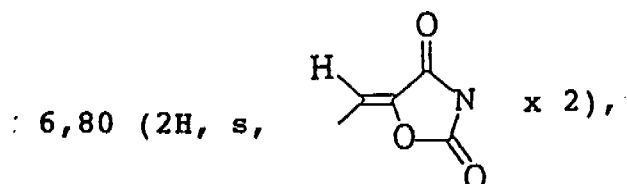
20-a:

1,3-bis[4-[(2-tiokso-4-okso-5-oksatsolidinylideeni)metyyli]-
fenoksi]bentseeni

Fysikokemialliset ominaisuudet

NMR-spektri (DMSO-d₆):

δ: 6,75 - 7,00 (3H, m, fenyyli),



7,19 (4H, d, fenyyli), 7,39 - 7,60 (1H, m, fenyyli), 7,89
(4H, d, fenyyli)

20-b:

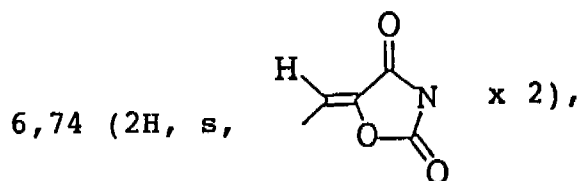
1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinylideeni)metyyli]fenoksi]-
bentseeni

Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: 273 - 4 °C

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ : 6,70 - 7,00 (3H, m, fenyyli),



7,15 (4H, d, fenyyli x 2),

7,35 - 7,60 (1H, m, fenyyli),

7,81 (4H, d, fenyyli)

20-c:

1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]bentseeni

Fysikokemialliset ominaisuudet

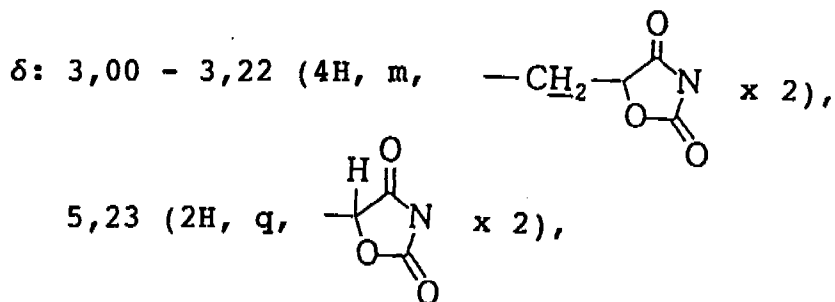
Sulamispiste: 183 - 4 °C

Alkuaineanalyysitiedot (C₂₆H₂₀N₂O₈:lle):

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu	63,93	4,13	5,74
Saatu	63,97	4,30	5,59

Massaspektrometritiedot (m/z): 487 (FAB (Neg.))

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):



6,58 - 6,71 (3H, m, fenyyli), 7,01 (4H, d, fenyyli),

7,25 (4H, d, fenyyli), 7,32 - 7,38 (1H, m, fenyyli)

Esimerkki 21

(1) Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 0,83 ml n-butyylilitiumia (1,6 mol heksaaniliuosta), 0,25 ml di-isopropyylimiinia ja 2 ml tetrahydrofuraania, jäädytettynä -78 °C:ssa, lisättiin 0,31 g 2,4-diokso-3-trityloksatsolidiinia liuotettuna 4 ml:aan tetrahydrofuraania, minkä jälkeen sekoitettiin 30 min ajan samassa lämpötilassa. Reaktioliuokseen lisättiin 0,14-g erä 1,4-bis(4-formyyliifenoksi)bentseeniä liuotettuna 4 ml:aan tetrahydrofuraania, ja sekoitettiin 30 min ajan samassa lämpötilassa. Reaktion edettyä loppuun reaktioseos dispergoitiin 10 ml:aan kylmäistä ammoniumkloridin vesiliuosta ja 20 ml etyyliasetaattia tulokseksi saadun orgaanisen kerroksen erottamiseksi ja keräämiseksi. Orgaanisen kerroksen pesemisen ja liuottimen poistamiseksi jälkeä tulokseksi saatu jäännös sekoitettiin 5 ml:n kanssa asetonitriiliä ja 0,087 ml:n kanssa tionyylikloridia ja sekoitettiin 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa. Liuotin tislattiin pois, jolloin saatiin 1,4-bis[4-[(2,4-diokso-3-trityyli-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]bentseeniä öljymäisenä. Tämä yhdiste alistettiin seuraavalle vaiheelle puhdistamatta.

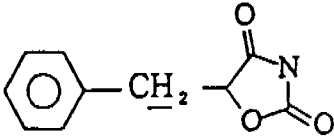
(2) Edellä vaiheessa (1) saatu yhdiste ja 0,2 g 10-% Pd/C:tä lisättiin 3 ml:aan etikkahappoa ja sekoitettiin 12 tunnin ajan vetyilmakehässä. Kun reaktioseos oli ajettu seliitin läpi katalysaattorin poistamiseksi, suodos konsentroitiin, ja tulokseksi saatu jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografialle (heksaani/tetrahydrofuraani (1:1)), jolloin saatiin 50 mg 1,4-bis[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]bentseeniä.

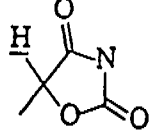
Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: 93 - 96 °C

Massaspektrometriatiedot (m/z): 487 (M-H)⁻ (FAB (Neg.))

NMR-spektri (TMS sisäinen standardi):

δ : 3,06 - 3,18 (4H, m,  x 2)

5,22 (2H, dd,  x 2)

6,90 - 7,30 (12H, m, fenyyli)

Esimerkki 22

Seosta, jossa oli 2,50 g 1,3-bis[4-[(2-etoksikarbonyyli-2-hydroksi)etyyli]fenoksi]sykloheksaania, 0,66 g ureaa, 2,1 ml natriummetylaattia (28-% liuos metanolissa) ja 30 ml etanolia, sekoitettiin huoneenlämpötilassa 1 tunnin ajan ja refluksoitettiin sitten 3 tunnin ajan. Spontaanin jäähtymisen ja seuraavan liuottimen tislamalla poistamisen jälkeen tulokseksi saatu jäännös sekoitettiin veden ja etyyliasetaatin kanssa ja säädettiin 4 N suolahapolla neutraaliin pH-arvoon erottuneen orgaanisen kerros. Orgaaninen kerros pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella ja kuivattiin magnesiumsulfaatilla, minkä jälkeen liuotin poistettiin tislamalla. Tulokseksi saatu jäännös alistettiin silikageelipylväskromatografialle (heksaani/-tetrahydrofuraani (1:1)), jolloin saatiin 0,84 g 1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]sykloheksaania.

Fysikokemialliset ominaisuudet

Sulamispiste: amorfinen

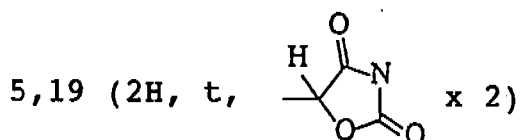
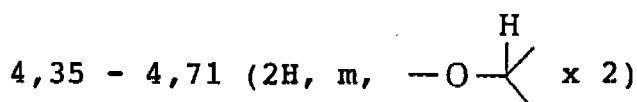
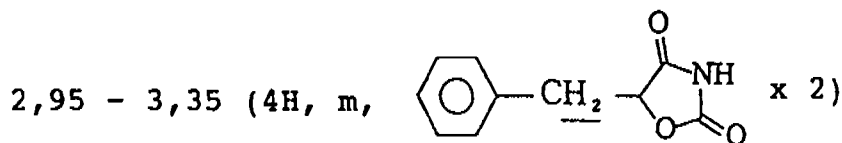
Alkuaineanalyysitiedot (C₂₆H₂₆N₂O₈:lle):

	C(%)	H(%)	N(%)
Laskettu	63,15	5,30	5,67
Saatu	63,17	5,48	5,45

Massaspektrometriatiedot (m/z): 493 (M-H)⁻ (FAB (Neg.))

NMR-spektri (DMSO-d₆, TMS sisäinen standardi):

δ: 1,25 - 2,50 (8H, m, sykloheksyyli)



6,84 - 7,11 (8H, m, fenyyli)

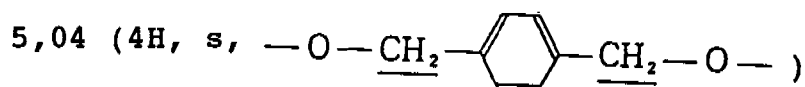
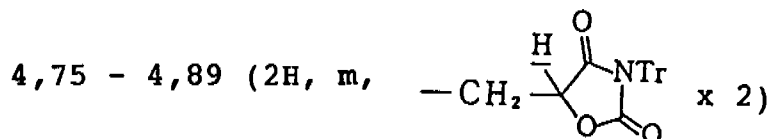
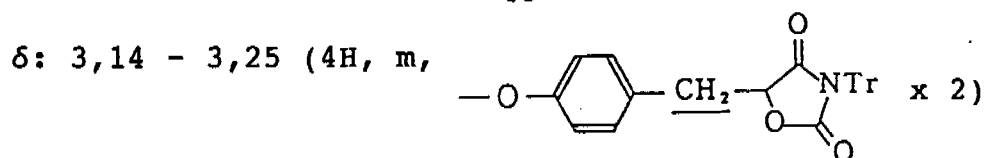
Esimerkki 23

2,52-g erä 4-[(2,4-diokso-3-trityyli-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenolia, 329 mg p-ksyleeniglykolia ja trifenyylifosfiinia sekoitettiin 50 ml:n kanssa kuivaa tetrahydrofuraania argonilmakehässä. Näin saatuun homogeeniseen liuokseen lisättiin ti-poittain 977 mg dietyyliatsodikarboksylaattia 0 °C:ssa. Kun oli sekoitettu 3 päivää huoneenlämpötilassa, liuotin poistettiin reaktioseoksesta, ja tulokseksi saatu jäännös puhdistettiin silikageelipylväskromatografialla (kloroformi), jolloin saatiin 1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-3-trityyli-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]metyyli]bentseeniä.

Fysikokemialliset ominaisuudet

Massaspektrometriatiedot (m/z): 999 (M-H)⁻ (FAB (Neg.))

NMR-spektri (CDCl₃, TMS sisäinen standardi):



6,96 - 7,73 (42H, m, Tr-ryhmä ja muut bentseenirenkaat)

Esimerkki 24

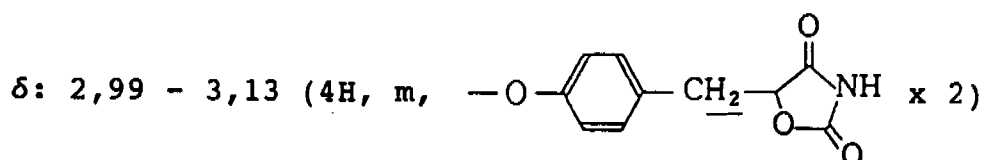
10-ml erä trifluorietikkahappoa lisättiin 220 mg:aan esimerkin 23 tuotetta, ja seosta sekoitettiin 4 tunnin ajan huoneenlämpötilassa.

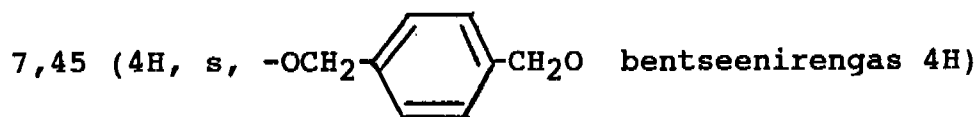
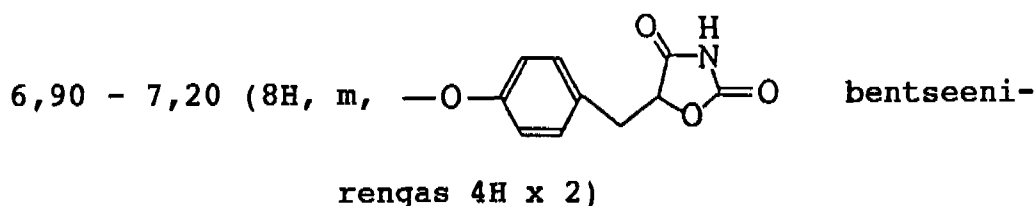
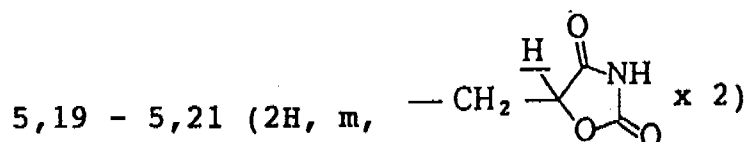
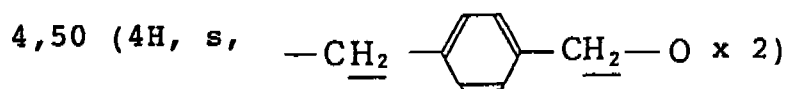
Reaktioseos laimennettiin etyyliasetaatilla (100 ml), pestiin vedellä, kylläisellä natriumbikarbonaatin vesiliuoksella, vedellä ja kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella tässä järjestyksessä ja kuivattiin sitten vedettömällä natriumsulfaattilla. Liuottimen pois tislaamisen jälkeen tulokseksi saatu jäänös puhdistettiin alistamalla se silikageelipylväskromatografialle (tolueeni/etyyliasetatti, 1:1), jolloin saatiin 1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]metyyli]bentseeniä.

Fysikokemialliset ominaisuudet

Massaspektrometritiedot (m/z): 515 ($M^+ - H$) (FAB (Neg.))

NMR-spektri (DMSO- d_6 , TMS sisäinen standardi):





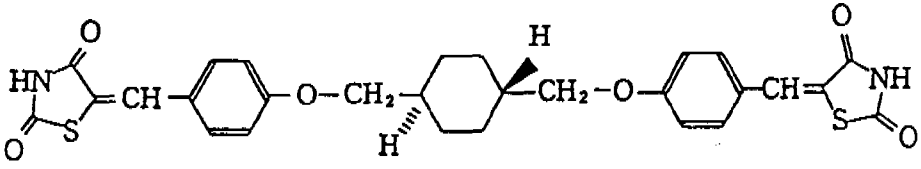
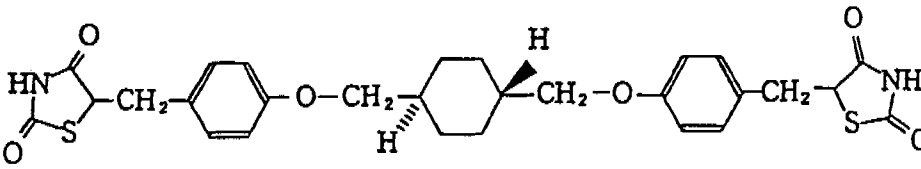
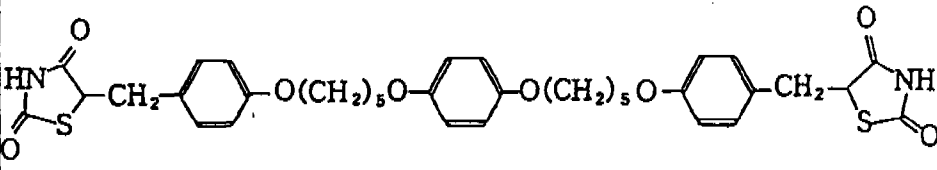
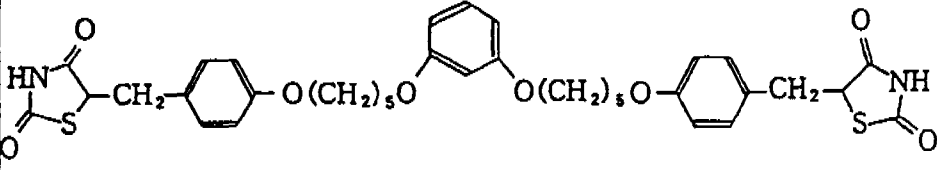
Esimerkki 25

6,8 g:aan 3-trityyli-2,4-oksatsolidiinidionia liuotettuna 200 ml:aan tetrahydrofuraania lisättiin 13,6 ml n-butyylilitiuma, ja kun oli sekoitettu 15 min ajan -78°C :ssa, 3,9 g trans-1,4-bis[(4-kloorimetyyllifenoksi)metyyli]sykloheksaania, joka oli liuotettu 20 ml:aan tetrahydrofuraania, minkä jälkeen sekoitettiin vielä 2 tuntia -78°C :ssa. Reaktion edettyä loppuun reaktioseos dispergoitiin kylläiseen ammoniumkloridin vesiliuokseen ja jääkerrokseen ja uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaattikerros pestiin kylläisellä natriumkloridin vesiliuoksella, kuivattiin vedettömällä natriumsulfaatilla ja haihdutettiin sitten kuiviin, jolloin saatiin raakaa trans-1,4-bis[[4-[(3-trityyli-2,4-diokso-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]metyyli]sykloheksaania.

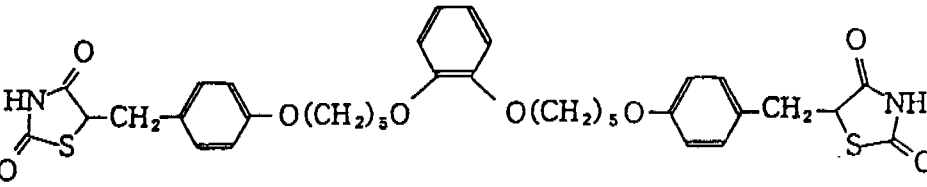
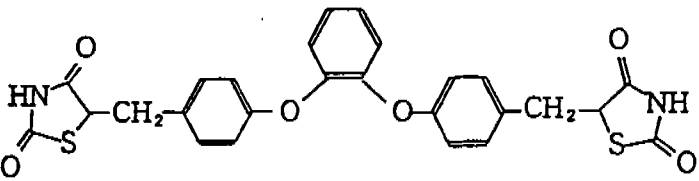
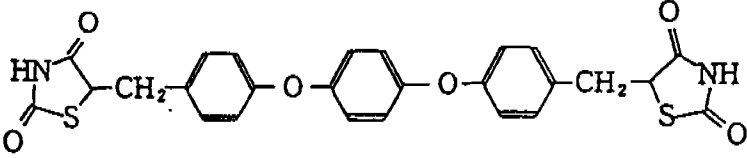
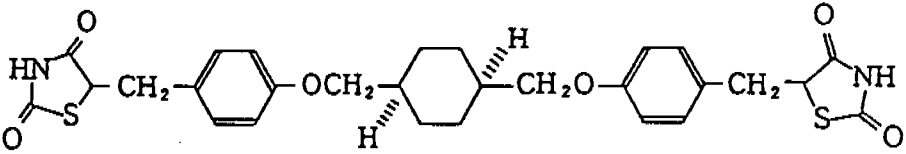
Näin saatu öljymäinen materiaali liuotettiin 30 ml:aan trifluorietikkahappoa, annettiin seistä vielä 1 tunnin ajan huoneenlämpötilassa, haihdutettiin kuiviin alennetussa paineessa ja alistettiin sitten silikageelipylväskromatografialle (heksaa-

ni/tetrahydrofuraani (1:1)), jolloin saatiin trans-1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]metyyli]sykloheksaania. Tämän yhdisteen fysikokemialliset ominaisuudet olivat yhtäläiset aikaisemmin mainitun, esimerkin 19-c yhdisteen ominaisuuksien kanssa.

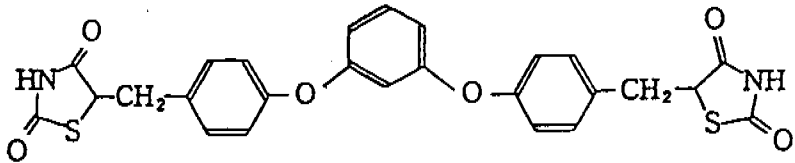
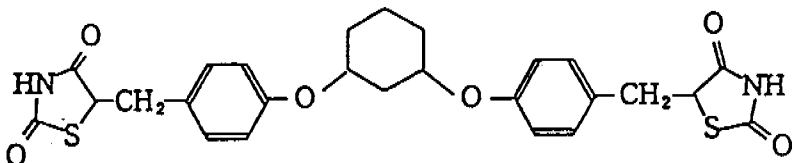
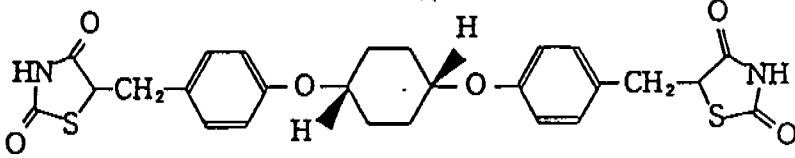
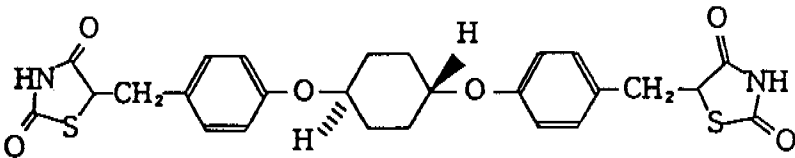
Taulukko 1

Esim. no.	Kemiallinen kaava
1	 (1 - a)
"	 (1 - b)
2	
3	

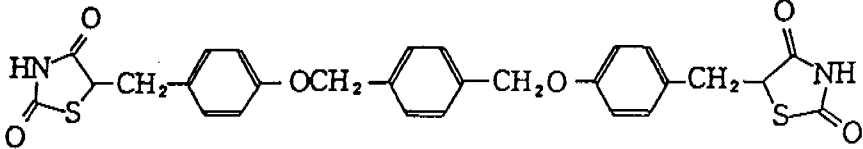
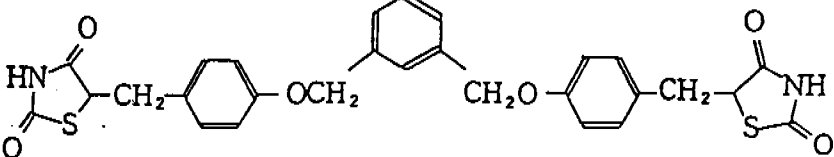
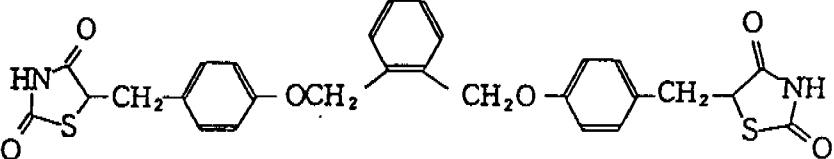
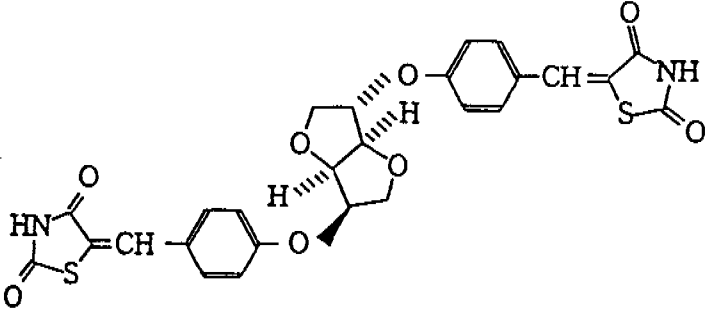
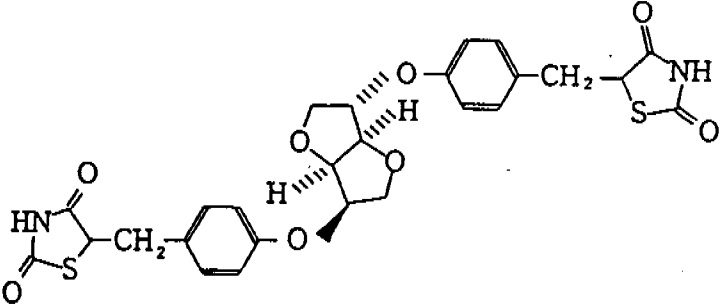
Taulukko 2

Esim. no.	Kemiallinen kaava
4	
5	
6	
7	

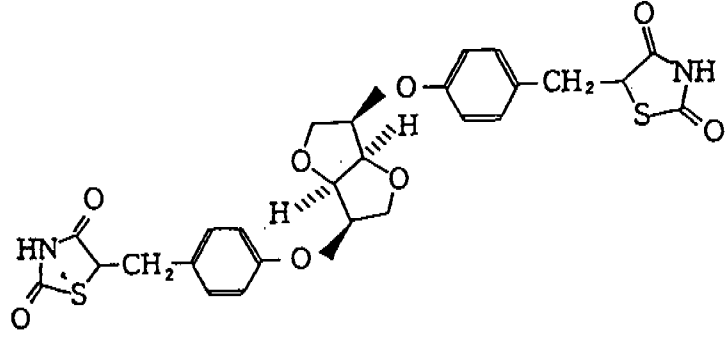
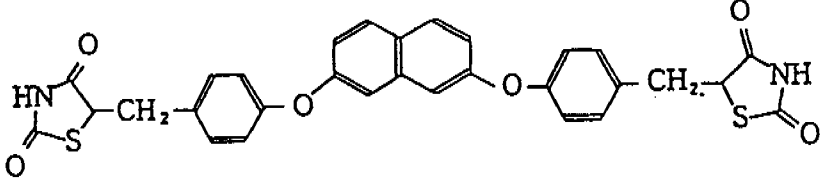
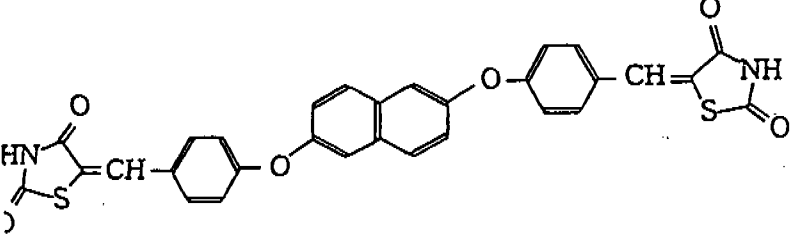
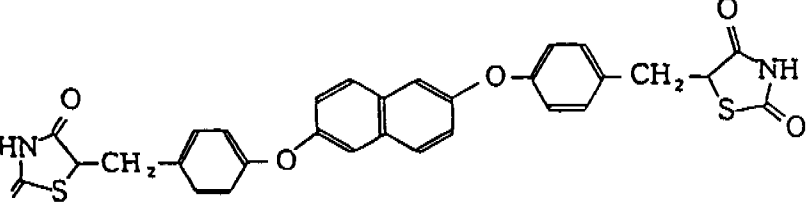
Taulukko 3

Esim. no.	Kemiallinen kaava
8	
9	
10	
11	

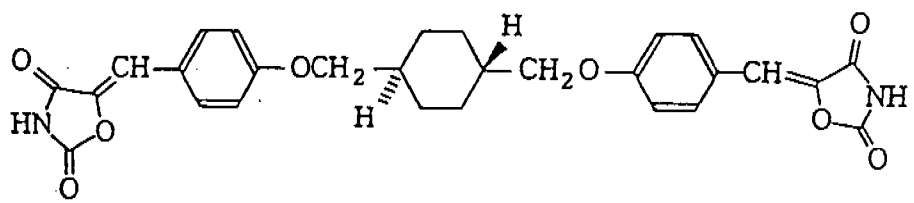
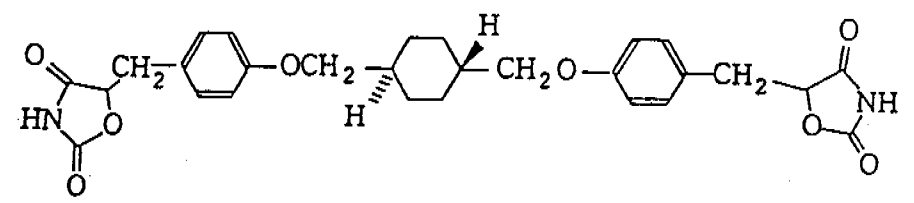
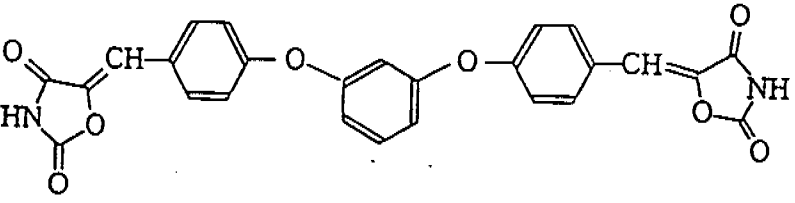
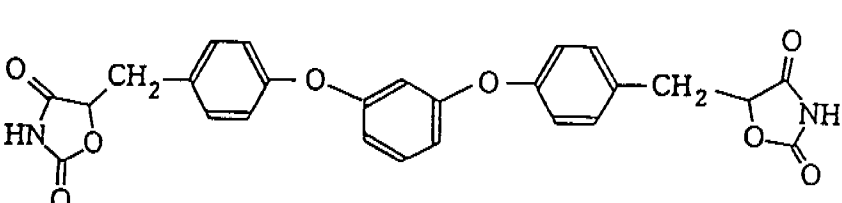
Taulukko 4

Esim. no.	Kemiallinen kaava
12	
13	
14	
15	 (15 - a)
"	 (15 - b)

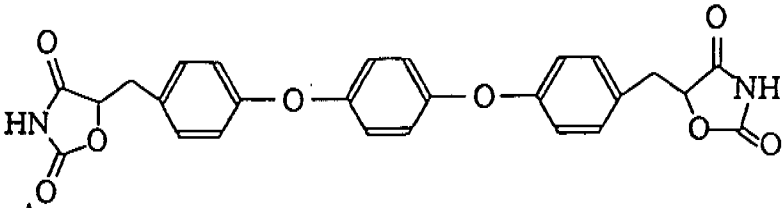
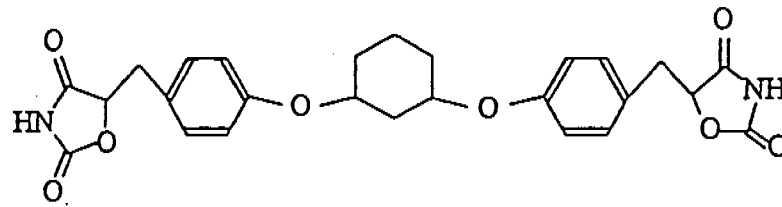
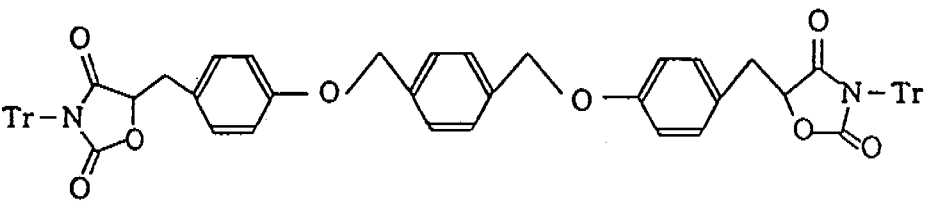
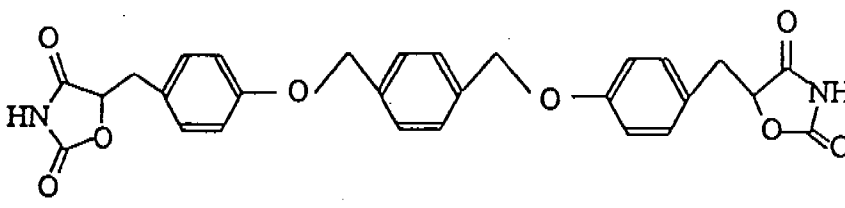
Taulukko 5

Esim. no.	Kemiallinen kaava
16	
17	
18	 (18 - a)
"	 (18 - b)

Taulukko 6

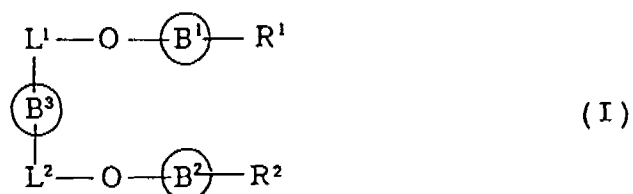
Esim. no.	Kemiallinen kaava
19	 (19 - b)
"	 (19 - c)
20	 (20 - b)
"	 (20 - c)

Taulukko 7

Esim. no.	Kemiallinen kaava
21	
22	
23	
24	

Patenttivaatimukset

1. Seuraavan yleisen kaavan (I) mukainen bisheterosyklinen yhdiste



jossa R^1 ja R^2 voivat olla keskenään samat tai erilaiset ja ovat kumpikin ryhmä, jolla on kaava:



jossa R^3 on vetyatomi tai suojaryhmä,
 X , Y^1 ja Y^2 voivat olla keskenään samat tai erilaisia ja ovat kukin happiatomi tai rikkiatomi,
 B^1 ja B^2 ovat kumpikin fenyleeniryhmä tai naftyleeniryhmä,
 B^3 on fenyleeniryhmä, naftyleeniryhmä, sykloheksyleeniryhmä tai furo[3,2-b]furanyleeniryhmä,
 L^1 ja L^2 ovat kumpikin ryhmä, jolla on kaava $-(\text{O})_n-\text{A}-$,
 n on kokonaisluku 0 tai 1, ja
 A on yksinkertainen sidos tai alempi alkyleeniryhmä, sillä ehdolla, että kun n on 1, A on alempi alkyleeniryhmä ja kummasakin ryhmistä L^1 ja L^2 happiatomi on liittynyt ryhmään B^3], tai sen stereoisomeeri, sen tautomeeri, sen farmaseuttisesti hyväksyttävä suola tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävä solvaatti.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että B^3 on fenyleeniryhmä tai sykloheksyleeniryhmä.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että R^1 ja R^2 voivat olla keskenään samat tai erilaisia ja ovat kumpikin ryhmä, jolla on kaava:



(jossa X on edellä kuvattu).

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että kumpikin ryhmistä R^1 ja R^2 on ryhmä, jolla on kaava:



(jossa X on edellä kuvattu) ja B^3 on fenyleeniryhmä tai sykloheksyleeniryhmä.

5. Patenttivaatimuksen 1 mukainen yhdiste, tunnettu siitä, että mainittu yhdiste on:

trans-1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]metyyli]sykloheksaani,

trans-1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinylideeni)metyyli]fenoksi]metyyli]sykloheksaani,

trans-1,4-bis[[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]metyyli]sykloheksaani,

1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]bentseeni,

1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinylideeni)metyyli]fenoksi]-bentseeni,

1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-oksatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]sykloheksaani, tai

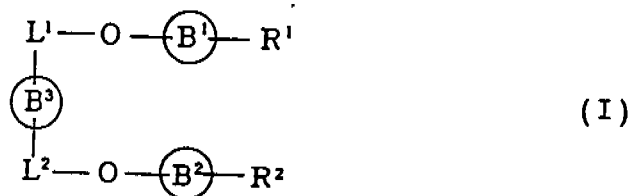
1,3-bis[4-[(2,4-diokso-5-tiatsolidinyyli)metyyli]fenoksi]sykloheksaani.

6. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että se sisältää patenttivaatimuksen 1 mukaista bisheterosyklistä yhdistettä, sen stereoisomeeriä, sen tautomeeriä, sen farmaseuttisesti hyväksyttävää suolaa tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävää solvaattia, ja farmaseuttisesti hyväksyttävää väliainetta.

7. Patenttivaatimuksen 6 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että mainittu koostumus on hypoglykemistä lääkettä.

8. Patenttivaatimuksen 6 mukainen farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u siitä, että mainittu koostumus on diabeteksen tai sen komplikaatioiden ennaltaestoon ja/tai hoitoon käytettävää lääkettä.

9. Menetelmä yleisen kaavan (I) mukaisen bisheterosyklisen yhdisteen valmistamiseksi:



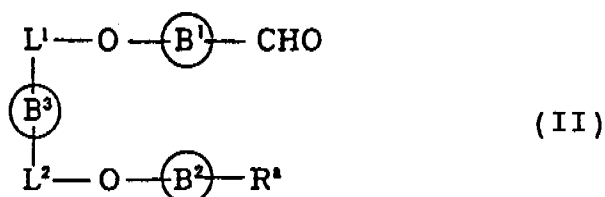
[jossa R^1 ja R^2 voivat olla keskenään samat tai erilaisia ja ovat kumpikin ryhmä, jolla on kaava:



jossa R^3 on vetyatomi tai suojaryhmä,
 X , Y^1 ja Y^2 voivat olla keskenään samat tai erilaisia ja ovat
kumpikin happiatomi tai rikkiatomi,
 B^1 ja B^2 ovat kumpikin fenyleeniryhmä,
 B^3 on fenyleeniryhmä, naftyleeniryhmä, sykloheksyleeniryhmä tai
furo[3,2-b]furanyleeniryhmä,
 L^1 ja L^2 on kumpikin ryhmä, jolla on kaava $-(\text{O})_n-\text{A}-$,
 n on kokonaisluku 0 tai 1, ja
 A on yksinkertainen sidos tai alempi alkyleeniryhmä, sillä
ehdolla, että kun n on 1, A on alempi alkyleeniryhmä ja hap-
piatomi kummassakin ryhmistä L^1 ja L^2 on liittynyt ryhmään B^3 ,
tai sen stereoisomeerin, sen tautomeerin, sen farmaseuttisesti
hyväksyttävän suolan tai sen farmaseuttisesti hyväksyttävän
solvaatin,

t u n n e t t u siitä, että:

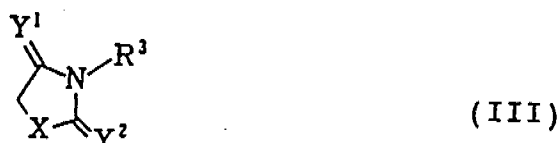
(a) yleisen kaavan (II) mukainen mono- tai bisaldehydijohdan-
nainen:



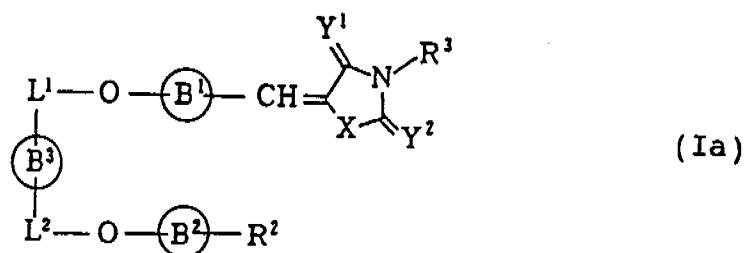
[jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 ja L^2 on edellä kuvattu ja
 R^4 on formyyliryhmä tai ryhmä, jolla on kaava



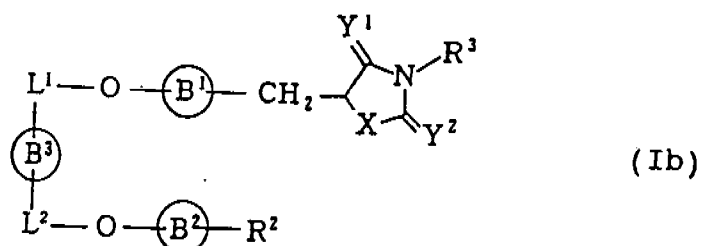
(jossa kukin ryhmistä X, Y¹, Y² ja R³ on edellä kuvattu)]
 saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (III) mukaisen oksatsoli-
 diini- tai tiatsolidiini johdannaisen kanssa:



(jossa kukin ryhmistä R³, X, Y¹ ja Y² on edellä kuvattu), jol-
 loin saadaan yleisen kaavan (Ia) mukainen bisheterosyklinen
 johdannainen:

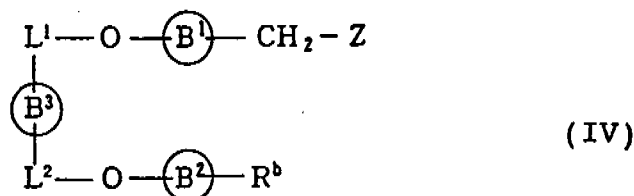


(jossa kukin ryhmistä B¹, B², B³, L¹, L², X, Y¹, Y², R² ja R³
 on edellä kuvattu) ja, tarvittaessa, alistetaan tuote edelleen
 pelkistykselle, jolloin saadaan toinen yleisen kaavan (Ib)
 mukainen bisheterosyklinen johdannainen:



(jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , X , Y^1 , Y^2 , R^2 ja R^3 on edellä kuvattu);

(b) yleisen kaavan IV mukainen mono- tai bishalogenidi:



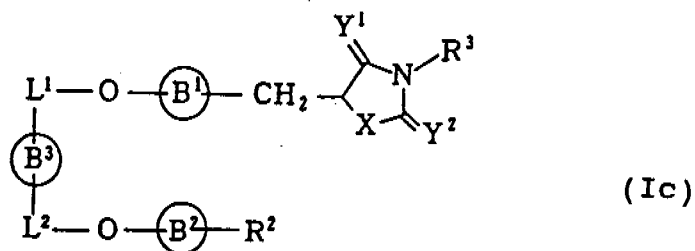
[jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 ja L^2 on edellä kuvattu, Z on halogeeniatomi ja R^b on halogeeniatomi tai ryhmä, jolla on kaava:



(jossa kukin ryhmistä X , Y^1 , Y^2 ja R^3 on edellä kuvattu)]
 saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (III) mukaisen oksatsoliidiini- tai tiatsolidiini johdannaisen kanssa:



(jossa kukin ryhmistä X , Y^1 , Y^2 ja R^3 on edellä kuvattu), jolloin muodostuu yleisen kaavan (Ic) mukainen bisheterosyklinen johdannainen:



(jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , X , Y^1 , Y^2 ja R^3 on edellä kuvattu);

(c) yleisen kaavan V mukainen mono- tai bishalogenidi:

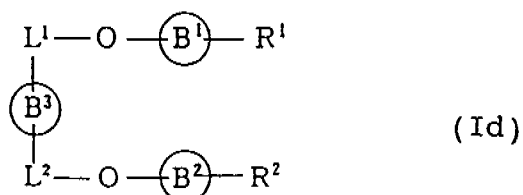


[jossa kukin ryhmistä B^3 , L^1 , L^2 ja Z on edellä kuvattu ja R^c on halogeeniatomi tai ryhmä, jolla on kaava

$-O-\textcircled{B^2}-R^2$ (jossa kukin ryhmistä B^2 ja R^2 on edellä kuvattu)], saatetaan reagoimaan emäksen läsnä ollessa yleisen kaavan (VI) mukaisen fenolijohdannaisen kanssa:

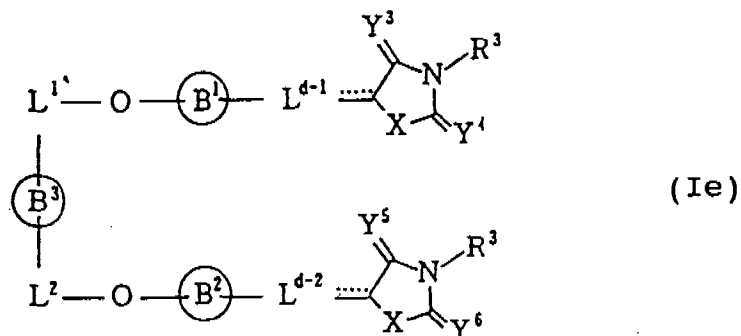


(jossa kumpikin ryhmistä B^1 ja R^1 on edellä kuvattu), jolloin saadaan yleisen kaavan (Id) bisheterosyklisen johdannainen:

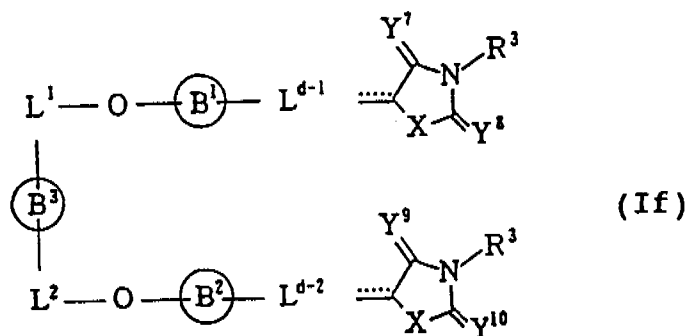


(jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , R^1 ja R^2 on edellä kuvattu);

(d) yleisen kaavan (Ie) mukainen, tiokarbonyyliryhmän sisältävä oksatsolidiini- tai tiatsolidiini johdannainen:



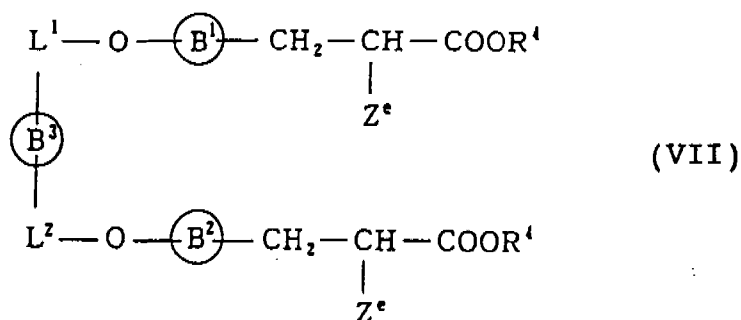
[jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , X ja R^3 on edellä kuvattu, L^{d-1} ja L^{d-2} voivat olla keskenään samat tai erilaiset ja ovat kumpikin metiini-ryhmä ($-\text{CH}=\text{}$) tai metyleeni-ryhmä, ainakin yksi ryhmistä Y^3 , Y^4 , Y^5 ja Y^6 on rikkiatomi ja kukin muista ryhmistä ryhmistä on happiatomi tai rikkiatomi ja --- on yksinkertainen sidos tai kaksoissidos] saatetaan reagoimaan hapetusreagenssin kanssa, jolloin muodostuu yleisen kaavan (If) mukainen bisheterosyklinen johdannainen:



(jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , L^{d-1} , L^{d-2} , X , R^3 ja --- on edellä kuvattu, ja ainakin yksi ryhmistä Y^7 , Y^8 , Y^9 ja Y^{10} on happiatomi ja kukin muista ryhmistä on happiatomi tai rikkiatomi);

(e) yleisen kaavan (VII) mukainen bis-halogeeni- tai -hydrok-sipropionihappojohdannainen:

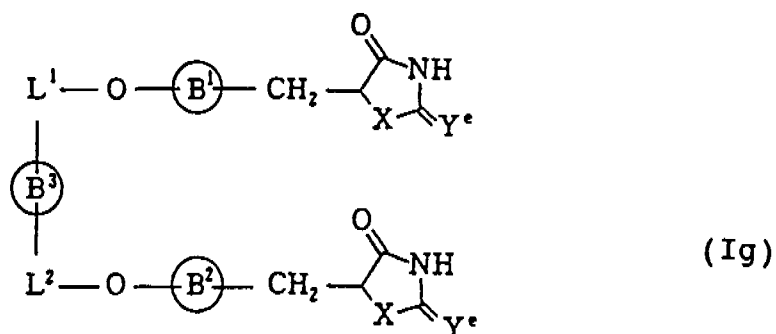
pk



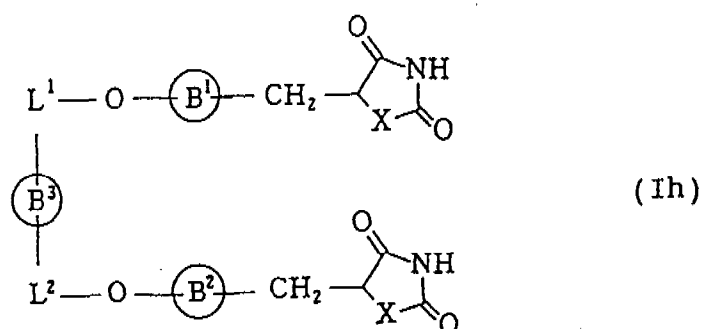
(jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 ja L^2 on edellä kuvattu, R^4 on vetyatomi tai esteritähde ja Z^e on halogeeniatomi tai hydroksyyli-ryhmä) saatetaan reagoimaan yleisen kaavan (VIII) mukaisen urea- tai tioureayhdisteen kanssa:



(jossa X on edellä kuvattu), jolloin saadaan yleisen kaavan (Ig) mukainen bis(oksatsolidiini- tai tiatsolidiini)johdannainen:

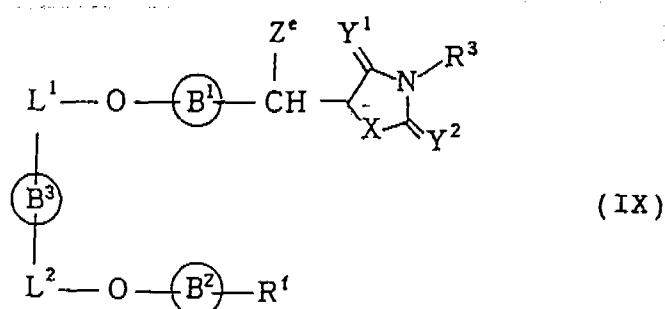


jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 ja X on edellä kuvattu ja Y^e on iminoryhmä tai happiatomi) ja kun kaavan (ig) mukaisen yhdisteen Y^e on iminoryhmä, mainittu johdannainen alistetaan seuraavaksi hydrolyysille, jolloin saadaan yleisen kaavan (Ih) mukainen bisheterosyklinen johdannainen:



(jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 ja X on edellä kuvattu);

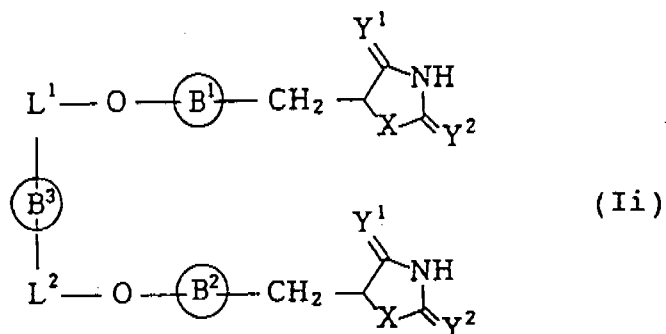
(f) pelkistetään yleisen kaavan (IX) mukainen mono- tai bishalogeeni- tai hydroksi-bisheterosyklinen johdannainen:



[jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , X , Y^1 , Y^2 , R^3 ja Z^e on edellä kuvattu ja R^f on ryhmä, jolla on kaava

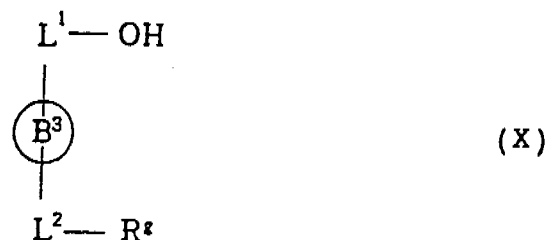


(jossa kukin ryhmistä X , Y^1 , Y^2 , R^3 ja Z^e on edellä kuvattu)], jolloin saadaan yleisen kaavan (Ii) mukainen bisheterosyklinen johdannainen:



(jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , X , Y^1 ja Y^2 on edellä kuvattu);

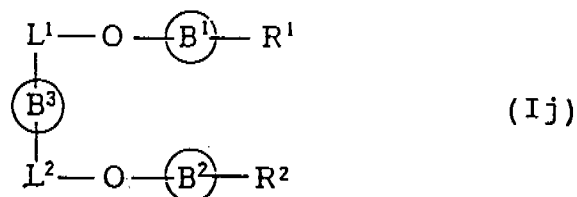
(g) yleisen kaavan (X) mukainen mono- tai bishydroksiyhdiste:



[jossa kukin ryhmistä B^3 , L^1 ja L^2 on edellä kuvattu ja R^2 on hydroksyyli-ryhmä tai ryhmä, jolla on kaava $-\text{O}-\text{B}^2-\text{R}^2$ (jossa kumpikin ryhmistä B^2 ja R^2 on edellä kuvattu)] saatetaan tri-fenyyli-fosfiinin ja dietyyliatsodikarboksylaatin läsnä ollessa reagoimaan yleisen kaavan (XI) mukaisten fenolien kanssa:

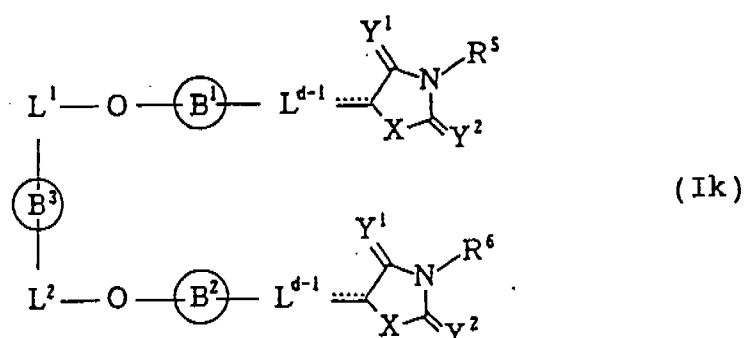


(jossa kumpikin ryhmistä B^1 ja R^1 on edellä kuvattu), jolloin muodostuu yleisen kaavan (Ij) mukainen bisheterosyklinen johdannainen:



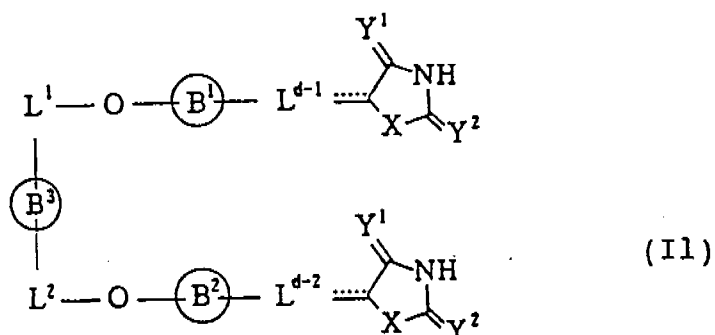
(jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , R^1 ja R^2 on edellä kuvattu); tai

(h) käsitellään hapolla yleisen kaavan (Ik) mukainen, suojaryhmän sisältävä yhdiste:



(jossa kukin ryhmistä B^1 , B^2 , B^3 , L^1 , L^2 , L^{d-1} , L^{d-2} , X , Y^1 , Y^2 ja

$\cdots$ on edellä kuvattu, ja ainakin toinen ryhmistä R^5 ja R^6 on suojaryhmä ja toinen on vetyatomi tai suojaryhmä), jolloin muodostuu yleisen kaavan (Il) mukainen bisheterosyklinen johdannainen:



(jossa kukin ryhmistä $B^1, B^2, B^3, L^1, L^2, L^{d-1}, L^{d-2}, x, y^1, y^2$ ja $\dots$ on edellä kuvattu).