

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

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

(10) **FI 954257 A7**

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application 954257

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification
C07D498/04
C07D513/04

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date 11.09.1995

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date 11.09.1995

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public 14.03.1996

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date 13.06.2019

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

13.09.1994 US 305249

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • **Novartis AG**, Schwarzwaldallee 215, 4058 BASEL, SVEITSI, (CH)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • **Aicher, Thomas D.**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

2 • **Cheon, Seung Hoon**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

3 • **Nadelson, Jeffrey**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

4 • **Simpson, William Ronald James**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

5 • **Houlihan, William Joseph**, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Papula Oy, Mechelininkatu 1 a, 00180 Helsinki

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

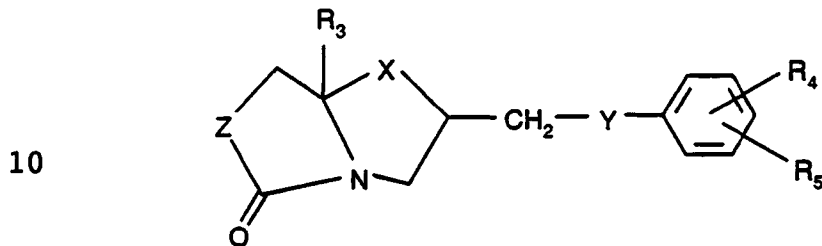
Bisyklisen oksatsolin ja tiatsolin substituoituja eettereitä

Substituerade etrar av bicyklisk oxazol och tiazol

BISYKLISEN OKSATSOLIN JA TIATSOLIN SUBSTITUOITUJA EET-
TEREITÄ

Esillä oleva keksintö liittyy bisyklisen oksatsolin ja tiatsolin substituoi-
tuihin eettereihin.

5 Keksintö koskee yhdisteitä, joilla on kaava I



jossa

X ja Y on kumpikin toisistaan riippumatta happi tai
15 rikki;

Z on $-CR_1R_2-$ tai $-CR_1R_2CH_2-$, jossa R_1 ja R_2 on kumpikin
toisistaan riippumatta vety tai alempi alkyyli;

R_3 on fenyyli, joka on mahdollisesti mono- tai di-
substituoitu itsenäisesti halogeenilla, alemmalla al-
20 kyyllillä, alemmalla alkoksilla tai trifluorimetyylli-
llä; tai on bifenyyli; fenoksifenyyli; naftyyli; 9,10-
dihydrofenantryyli tai pyridyyli; ja

R_4 ja R_5 on kumpikin toisistaan riippumatta vety, halo-
geeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi, trifluorimetyy-
25 li tai $-COOR_6$, jossa R_6 on vety, alempi alkyyli tai
tri(alempi)alkyyli(silyyli)(alempi)alkyyli;

ja jotka ovat vapaassa muodossa tai, tarpeen mukaan,
suolan muodossa, ja näistä yhdisteistä käytetään tästä
30 eteenpäin lyhyesti nimitystä "keksinnön mukaiset yh-
disteet".

Alempi alkyyli ja alempi alkoksi sisältävät 1
- 4 hiiliatomia ja ne tarkoittavat erityisesti metyy-
liä ja metoksia. Halogeeni voi olla fluori, kloori,
bromi tai jodi, edullisesti fluori tai kloori, erityi-
35 sesti kloori. X ja Y tarkoittavat edullisesti happea.
Z on edullisesti $-CR_1R_2-$. R_1 ja R_2 tarkoittavat edulli-
sesti vetyä tai metyyliä, erityisesti vetyä. R_3 on

edullisesti fenyyli, joka on mono- tai disubstituoitu kloorilla, erityisesti 4-kloorilla, tai edullisemmin 3,4-dikloorilla. R_4 ja R_5 tarkoittavat edullisesti vetyä tai klooria. R_4 on erityisesti kloori, edullisesti 4-kloori. R_5 on erityisesti vety. R_6 on edullisesti alempi alkyyli, erityisesti metyyli.

Kun fenyylirengas on monosubstituoitu, se on edullisesti substituoitu 4-asehasta. Kun se on disubstituoitu, se on edullisesti substituoitu 3- ja 4-asehasta. Bifenyyli on edullisesti 4-bifenyyli. Fenoksifenyyli on edullisesti 4-fenoksifenyyli. Naftyyli on edullisesti 2-naftyyli. 9,10-dihydrofenantryyli on edullisesti 9,10-dihydrofenantren-2-yyli. Pyridyyli on edullisesti 4-pyridyyli. Tri(alempi)alkyyli-
 (alempi)alkyyli on edullisesti (2-trimetyylisilyli)etyyli.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla vapaassa muodossa tai, erityisesti kun R_6 on vety, suolan muodossa; kun R_6 on vety, ne ovat edullisesti suolan, erityisesti alkalimetallisuolan, muodossa. Edullisia suoloja ovat natrium- tai kalium-, edullisesti natriumsuolat. Vapaassa muodossa oleva keksinnön mukainen yhdiste voidaan tarvittaessa konvertoida konventionaaliseen tapaan suolan muotoon ja päin vastoin, esim. R_6 :n ollessa vety vapaan hapon voidaan antaa reagoida alkalimetalliemäksen, kuten natriummetylaatin, kanssa natriumsuolamuodon valmistamiseksi.

Keksinnön mukaisia edullisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa
 X ja Y tarkoittavat molemmat happea;
 Z on edellä määritellyn mukainen $-CR_1R_2-$;
 R_3 on fenyyli, joka on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu itsenäisesti halogeenilla, alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla tai trifluorimetyylillä; tai on 4-bifenyyli; 4-fenoksifenyyli; 2-naftyyli; 9,10-dihydrofenantryyli tai 4-pyridyyli;
 R_4 on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi,

trifluorimetyyli tai $-\text{COOR}_{6a}$, jossa R_{6a} on alkalimetallianioni tai alempi alkyyli; ja

R_5 on vety tai halogeeni;

ja joista tästä eteenpäin käytetään lyhyesti nimitystä

5 "yhdisteet Ia".

Erityisen edullisia keksinnön mukaisia yhdisteitä ovat kaavan I mukaisten yhdisteiden transdiastereoisomeerit, joissa

X ja Y tarkoittavat molemmat happea;

10 Z on $-\text{CH}_2-$ tai $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$;

R_3 on fenyyli, joka on mono- tai disubstituoitu itsenäisesti fluorilla tai kloorilla, tai disubstituoitu fluorilla tai kloorilla ja trifluorimetyylillä; tai on

15 dihydrofenantryyli tai 4-pyridyyli;

R_4 on 4-kloori; ja

R_5 on vety;

ja joista tästä eteenpäin käytetään lyhyesti nimitystä "yhdisteet Ib".

20 Keksinnön mukaisten yhdisteiden edelleen erääseen ryhmään kuuluu kaavan I mukaiset yhdisteet, joissa X ja Y ovat edellä määritellyn mukaisia;

Z on $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ tai $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$;

25 R_3 on fenyyli, joka on mahdollisesti mono- tai disubstituoitu itsenäisesti halogeenilla, metoksilla tai trifluorimetyylillä; 4-fenoksifenyyli; naftyyli; 9,10-dihydrofenantryyli tai pyridyyli;

R_4 on vety; halogeeni; metoksi; trifluorimetyyli tai COOR_6 , jossa R_6 on vety, metyyli tai (2-trimetyylisilyyli)etyyli; ja

30 R_5 on vety tai halogeeni;

R_5 on vety tai halogeeni;

ja jotka ovat vapaassa muodossa tai, tarpeen mukaan, suolan muodossa, ja joista tästä eteenpäin käytetään lyhyesti nimitystä "yhdisteet Is".

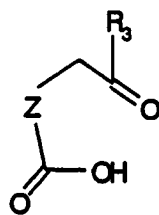
35 Keksinnön mukaisten yhdisteiden edelleen erääseen ryhmään kuuluu kaavan I yhteydessä määritelty kaavan I mukaiset yhdisteet, jotka ovat vapaassa

muodossa tai, tarpeen mukaan, alkalimetallisuolan muodossa, ja joista tästä eteenpäin käytetään lyhyesti nimitystä "yhdisteet Ip".

5 Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa menetelmällä, jossa

(a) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_6 on muu kuin vety, annetaan yhdisteen, jolla on kaava II

10

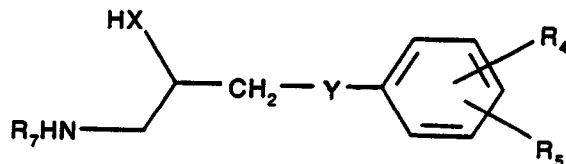


II

15

jossa R_3 ja Z ovat edellä määritellyn mukaisia, reagoi-
da yhdisteen kanssa, jolla on kaava III

20



III

25 jossa X, Y, R_4 ja R_5 ovat edellä määritellyn mukaisia ja R_7 on vety tai amiinin suojaryhmä; tai

(b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_6 on vety, hydrolysoidaan kaavan I mukainen yhdiste, jossa R_6 on alempi alkyyli tai
30 tri(alempi)alkyyli- tai silyyli(alempi)alkyyli;

ja otetaan saadut kaavan I mukaiset yhdisteet talteen vapaassa muodossa tai, tarpeen mukaan, suolan muodossa.

35 Keksinnön mukainen menetelmä voidaan toteuttaa konventionaaliseen tapaan.

Menetelmävaihtoehto (a) on kytkentäreaktio. Se suoritetaan edullisesti inertissä liuotuksessa,

kuten tolueenissa, ja orgaanisen hapon, kuten p-tolueenisulfonylhapon tai trifluorietikkahapon, läsnä ollessa. Kun R_7 on suojaryhmä, kuten tert-butoksykarbonyyli, niin edullinen orgaaninen happo on

5 trifluorietikkahappo. Reaktio suoritetaan edullisesti n. 60 - 125 °C:een lämpötilassa, erityisesti reaktioseoksen refluksoitumislämpötilassa.

Menetelmävaihtoehto (b) on hydrolyysireaktio. Se toteutetaan asianmukaisella hydrolysoivalla aineel-

10 la, kuten tetrabutyyliammoniumfluoridilla. Sopiva liuotin on esim. tetrahydrofuraani. Lämpötila on esim. n. 0 °:sta reaktioseoksen kiehumislämpötilaan, edullisesti n. huoneenlämpötila.

Keksinnön mukaiset yhdisteet voidaan eristää

15 reaktioseoksesta ja puhdistaa käyttäen konventionaalisia menetelmiä, esim. flash-kromatografiaa ja uudelleenkiteytystä.

Kuten kaavasta I ilmenee, keksinnön mukaiset yhdisteet voivat olla isomeerien muodossa, joita voidaan valmistaa sellaisenaan tai helposti erottaa ja

20 ottaa talteen isomeeriseoksista esim. alla kuvatun mukaisilla konventionaalisilla menetelmillä. Kaikki tällaiset isomeerimuodot sisällytetään keksinnön suojapiiriin.

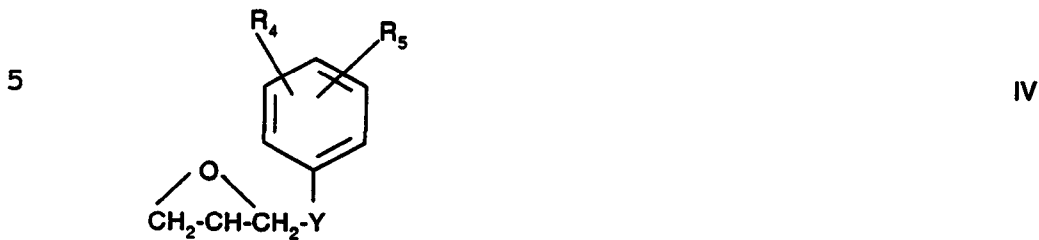
25 Siten yhdisteet voivat esiintyä cis- tai trans-isomeerien muodossa tarkasteltaessa epäsymmetrisesti substituoituja rengashiiliatomeja, joissa on $\text{CH}_2\text{-Y}$ -yksikkö 2-asemassa ja vast. R_3 -yksikkö 7a- tai 8a-asemassa. Trans-isomeerit ovat edullisia. Kullakin

30 cis- ja trans-isomeerilla voi olla kaksi optista konfiguraatiota. Yhdisteet voivat siten esiintyä cis- tai trans-rasemaatin muodossa, tai yksittäisten cis-enantiomeerien tai yksittäisten trans-enantiomeerien muodossa.

35 Myös lähtömateriaalit voidaan valmistaa konventionaaliseen tapaan.

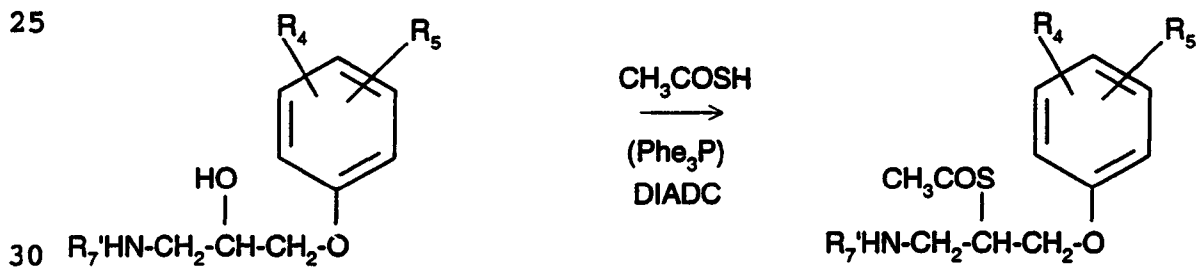
Kaavan III mukaisia yhdisteitä, joissa X on

happi ja R_7 , on vety, voidaan valmistaa esim. antamalla yhdisteen, jolla on kaava IV

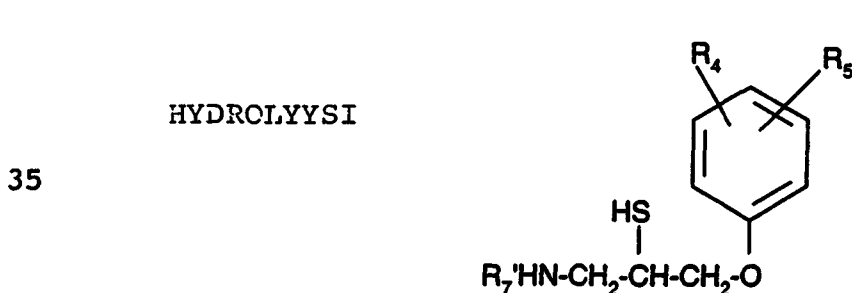


10 jossa Y , R_4 ja R_5 ovat edellä määritellyn mukaisia, reagoita vesipitoisen ammoniumhydroksidin tai kondensoidun ammoniakkin kanssa, edullisesti inertissä liuot-
 15 timessa, kuten metanolissa. Menetelmä voidaan suorittaa n. 30 °C:ssa käytettäessä vesipitoista ammoniumhydroksidia ja noin huoneenlämpötilasta n. 50 °C:een lämpötilassa käytettäessä kondensoitua ammoniakia, jonka jälkeen suoritetaan eristys käyttäen kon-
 20 ventionaalisia menetelmiä, esim. haihdutusta tai lyofilisointia.

20 Kaavan (III) mukaisia yhdisteitä, joissa X on rikki, voidaan valmistaa käyttämällä konventionaalista Mitsunobo-menetelmää seuraavan reaktiokaavion mukaisesti:



HYDROLYYSI



jossa R_4 ja R_5 ovat edellä esitetyn mukaisia; Phe on fenyyli; R_7' on aminon suojaryhmä; ja DIADC on diisopropyliatsodikarboksylaatti.

5 Eristys suoritetaan käyttäen esim. flash-kromatografiaa.

Monet kaavojen II ja IV mukaiset yhdisteet ovat tunnettuja ja niitä voidaan valmistaa kirjallisuudessa kuvatuilla menetelmillä. Lähtöaineet, joita ei ole spesifisesti mainittu tässä yhteydessä tai kirjallisuudessa, voidaan valmistaa konventionaalisilla menetelmillä tai esimerkkiosassa kuvatun mukaisesti käyttäen tunnettuja lähtömateriaaleja.

Seuraavat esimerkit havainnollistavat keksintöä. Niillä ei rajoiteta keksintöä millään tavoin.
15 Kaikki lämpötilat ovat celsiusasteissa.

Esimerkki 1: (-)-trans-2S-[(4-kloorifenoksi)metyyli]-7a-(3,4-dikloorifenyyli)-2,3,7,7a-tetrahydroppyrrolo[2,1-b]oksatsol-5(6H)-oni

20 [Kaava I: $X = Y = O$; $Z = CH_2$; $R_3 = 3,4$ -dikloorifenyyli; $R_4 = 4-Cl$; $R_5 = H$; R_3 ja $-CH_2Y$ -sisältävä ketju trans-asemassa toisiinsa nähden]
[Menetelmävaihtoehto (a)]

25 Seosta, jossa on 6,2 g 3-(3,4-diklooribentsoyyli)propionihappoa (kaavan II mukainen yhdiste), 5 g (-)-3-(4-kloorifenoksi)-2S-hydroksi-propyyliamiinia (kaavan III mukainen yhdiste) ja 0,05 g p-tolueenisulfonihapon monohydraattia 100 ml:ssa tolueenia, kuumennetaan Dean-Stark-vedenerottimella
30 varustetussa pyöröpohjaisessa astiassa, refluksoitumislämpötilassa, 5 tunnin ajan. Kun reaktioseos on jäähtynyt huoneenlämpötilaan, liuotin haihdutetaan in vacuo ja saadaan ruskeaa kumia, joka flash-kromatografoidaan käyttämällä 250 g silikaa ja 1 000
35 ml heksaani/etyyliasetaatia (2:1), jolloin saadaan 3,2 g kumia. Kumi kiteytetään etyyliasetaatista ja heksaanista, jolloin saadaan 2,5 g otsikon mukaista

yhdistettä valkoisena kiintoaineena [sp. 102 - 104°; $[\alpha]_D^{25} = -8,01^\circ$ (c= 1, MeOH)].

Lähtöaine saadaan seuraavasti:

5

Menetelmä 1:

Vaihe A: Liukseen, jossa on 35,1 g trifenyylifosfiinia 75 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoittain liuos, joka sisältää 21,6 ml dietyyliatso-dikarboksylaattia 25 ml:ssa tetrahydrofuraania. Kun reaktioseoksessa alkaa muodostua sakkaa, joukkoon li-
10 sätään 10 g R(+)-glysidolia ja 17,3 g p-kloorifenolia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania; seosta sekoitetaan huoneenlämpötilassa yön yli. Liuotin haihdutetaan alipai-
neessa ja saatu kiintoaine otetaan seokseen, jossa on
15 250 ml heksaania ja 250 ml dietyylieetteriä. Kun liu-
kenematon materiaali on poistettu suodattamalla ja sitä on pesty seoksella, jossa on 250 ml heksaania ja 250 ml dietyylieetteriä, yhdistetty orgaaninen faasi haihdutetaan in vacuo, jolloin saadaan öljyä, joka
20 tislataan saaden 4-kloorifenyyl-S(+)-glysidyyli-
eetteriä öljynä [kp.= 112°/1,5 mmHg; $[\alpha]_D^{25} = +4,81^\circ$ (c= 1, CHCl₃)].

Vaihe B: Liuos, jossa on 15,5 g 4-kloorifenyyl-S(+)-glysidyylieetteriä 25 ml:ssa meta-
25 nolia, lisätään -78 °:ssa suljettavassa astiassa ole-
vaan 100 ml:aan ammoniakkia. Suljettua astiaa lämmitetään öljyhauteessa 40 °:ssa 18 tunnin ajan, sitten se jäähdytetään -78 °:seen ja avataan. Liuotin poiste-
taan, jolloin saadaan (-)-3-(4-kloorifenoksi)-2S-
30 hydroksipropyliamiinia valkoisena kiintoaineena [sp. 107 - 111 °; $[\alpha]_D^{25} = -4,67^\circ$ (c= 1, CHCl₃)].

Menetelmä 2: Liukseen, jossa on 4,5 g L(-)-dibentsoyyliviinihappoa 10 ml:ssa metanolia, lisätään
35 liuos, joka sisältää 5 g (±)-3-(4-kloorifenoksi)-2-
hydroksipropyliamiinia 10 ml:ssa metanolia. Astiaa huuhdellaan 5 ml:lla metanolia ja se lisätään suolase-

okseen. Suolaseos jäädytetään 0 °:seen kiteytymisen aikaansaamiseksi. Kolmen tunnin kuluttua suolaseos suodatetaan, jolloin saadaan 4,9 g kiintoainetta. Tämä liuotetaan 58 ml:aan metanolia ja suodatetaan, jonka jälkeen lisätään n. 50 ml dietyylieetteriä samentumis-
 5 pisteeseen saakka. Huoneenlämpötilassa tapahtuu nopea kiteytyminen ja tuotetta saadaan 4,2 g. Kiteytys toistetaan käyttäen minimimäärä kuumaa metanolia ja die-
 10 tyylieetteriä, jolloin saadaan valkoista kiintoainetta [sp. 187 - 188 °; $[\alpha]_D^{25} = -72,9^\circ$ (c= 1, CH₃OH)]. Tämä suola liuotetaan 2 N NaOH-liuokseen ja vesipitoista kerrosta uutetaan metyleenikloridilla (3 x 50 ml). Yhdistettyjä orgaanisia uutoksia kuivataan vedettömäl-
 15 lä MgSO₄:llä, suodatetaan ja haihdutetaan in vacuo, jolloin saadaan (-)-3-(4-kloorifenoksi)-2S-hydroksi-
 propyyliamiinia [sp. 107 - 111 °; $[\alpha]_D^{23} = -3,7$ (c= 1, CH₃OH)].

Esimerkki 2: (+)-trans-2R-[(4-kloorifenoksi)metyyli]-7a-(3,4-dikloorifenyyl)-2,3,7,7a-tetra-
 20 hydropyrrolo[2,1-b]-oksatsol-5(6H)-oni
 [Esimerkin 1 mukaisen yhdisteen diastereoisomeeri]
 [Menetelmävaihtoehto (a)]

(+)-3-(4-kloorifenoksi)-2R-
 25 hydroksipropyyliamiinin esimerkin 1 kanssa analoginen reaktio tuottaa otsikon mukaista yhdistettä valkoisena kiintoaineena [sp. 102 - 104 °; $[\alpha]_D^{25} = +7,97^\circ$ (c= 1, MeOH)].

Lähtöaine saadaan analogisesti esimerkissä 1
 30 kuvatun kanssa käyttämällä joko menetelmää 1 lähtien (S)(-)-glysidolista, jolloin vaihe A tuottaa 4-kloorifenyyl-S(-)-glysidyylietteriä öljynä [$[\alpha]_D^{25} = -3,9^\circ$ (c= 1, CHCl₃)] ja vaihe B tuottaa (+)-3-(4-kloorifenoksi)-2R-hydroksipropyyliamiinia valkoisena
 35 kiintoaineena [sp. 104 - 107 °; $[\alpha]_D^{25} = +5,77^\circ$ (c= 1, CHCl₃)] tai menetelmää 2 lähtien ekvivalentista määräs-
 tä D(+)-dibentsoyyliviinihappoa L(-)-dibentsoyyl-

viinihapon sijasta, jolloin saadaan (+)-3-(4-kloorifenoksi)-2R-hydroksipropyylimiinia [sp. 108 - 110 °; $[\alpha]_D^{23} = +3,6^\circ$ (c = 1, CH₃OH)].

5 Esimerkki 3: (±)-trans-2-[(4-kloorifenoksi)metyyli]-7a-(3,4-dikloorifenyli)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oksatsol-5(6H)-oni ja

10 (±)-cis-2-[(4-kloorifenoksi)metyyli]-7a-(3,4-dikloorifenyli)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oksatsol-5(6H)-oni

[Esimerkkien 1 ja 2 mukaisten enantiomeerien rasemaatti; R₃ ja -CH₂Y-sisältävä ketju ovat trans-asemassa toisiinsa nähden; ja vastaava cis-rasemaatti]

[Menetelmävaihtoehto (a)]

15 Seoksen, joka sisältää 24,5 g 3-(3,4-diklooribentsooyli)propionihappoa ja 20 g 3-(4-kloorifenoksi)-2-hydroksipropyylimiinia, annetaan reagoita analogisesti esimerkissä 1 kuvatun kanssa. Flash-kromatografointi suoritetaan käyttämällä 750 g
20 silikaa ja eluenttina 5 000 ml metyleenikloridi/metanolia (99,5:0,5), jolloin saadaan nopeasti liikkuvaa tuotetta ja hitaasti liikkuvaa tuotetta. Nopeasti liikkuvasta tuotteesta liuottimen haihdutuksen jälkeen saatu kumi kiteytetään metyleenikloridista
25 ja dietyylieetteristä, jolloin saadaan ensimmäistä otsikon mukaista yhdistettä (sp. 126 °). Toinen otsikon mukainen tuote saadaan vastaavalla tavalla hitaammin liikkuvana cis-tuotteena.

30 Lähtöaine saadaan analogisesti esimerkissä 1, menetelmässä 1, vaiheessa B, kuvatun kanssa lähtien 4-kloorifenylylglysidyylietteristä, ja -78 °:isen ammoniakkin tilalla käytetään vesipitoista ammoniumhydroksidiliuosta 30 °:ssa, jolloin saadaan 3-(4-kloorifenoksi)-2-hydroksipropyylimiinia valkoisena
35 kiintoaineena (sp. 85 - 87 °).

Esimerkki 4: (±)-trans-2-[(4-karboksifenok-

si)metyyli]-7a-(4-kloorifenyyli)-2,3,7,7a-tetra-
hydropyrrolo[2,1-b]oksatsol-5(6H)-oni

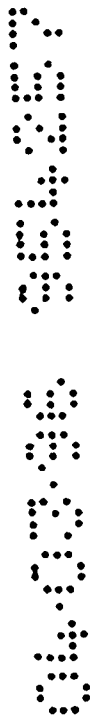
[Kaava I: X = Y = O; Z = CH₂; R₃ = 4-kloorifenyyli; R₄ = 4-COOH; R₅ = H; rasemaatti; R₃ ja -CH₂Y-sisältävä ketju
 5 trans-asetemassa toisiinsa nähden; ja vastaava natrium-
 suola]

[Menetelmävaihtoehto (b) + suolan muodostus]

Liuokseen, jossa on 8,0 g (±)-trans-2-{{[4-
 10 [(2-trimetyylisilyylietoksi)karbonyyli]fenoksi]metyy-
 li}-7a-(4-kloorifenyyli-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo-
 [2,1-b]oksatsol-5(6H)-onia (esimerkin 51 mukainen yh-
 diste) 100 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tipoit-
 tain liuosta, jossa on 38 ml 1 M tetrabutyyliammonium-
 15 fluorida tetrahydrofuraanissa; ja seosta sekoitetaan
 huoneenlämpötilassa 16 tunnin ajan. Sen jälkeen kun
 reaktioseos on haihdutettu kuiviin pyöröhaihduttimes-
 sa, saatu kumi liuotetaan etyyliasetaattiin ja orgaa-
 nista liuosta pestään 10 ml:lla jääkylmää 0,5 N HCl-
 20 liuosta, vettä, suolaliuosta, ja kuivataan vedettömäl-
 lä magnesiumsulfaatilla ja suodatetaan. Suodos kon-
 sentroidaan alipaineessa, jolloin saadaan otsikon mu-
 kaista yhdistettä vapaan hapon muodossa kiteisenä
 kiintoaineena:

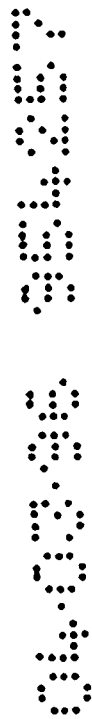
¹H-NMR [CDCl₃, (CD₃)₂SO]: 2,12 ppm (1H, m); 2,45 - 2,68
 25 (2H, m); 2,78 (1H, m); 3,17 (1H, dd); 4,02 (2H, m);
 4,18 (1H, dd); 4,39 (1H, m); 6,95 (2H, d); 7,36 (2H,
 d); 7,43 (2H, d); 7,93 (2H, d); 12,10 (1H, leveä s).

Happo liuotetaan seokseen, jossa on 40 ml
 metanolia ja 10 ml metyleenikloridia, jonka jälkeen
 30 sitä käsitellään liuoksella, jossa on 1,8 ml 1 M nat-
 riummetoksidia metanolissa, 5 minuutin ajan, huoneen-
 lämpötilassa. Seos konsentroidaan alipaineessa ja saa-
 tua jäännöstä trituroidaan dietyylieetterin kanssa,
 jolloin saadaan valkoisena kiintoaineena otsikon mu-
 35 kaista yhdistettä natriumsuolan muodossa (sp.>200 °).



Seuraavat kaavan I mukaiset yhdisteet saadaan analogisella tavalla vastaavista lähtöaineista
(Phe= fenyyli; rac.= rasemaatti; Me= metyyli; DH= dihydro)

Esim. nro	X	Y	Z	R ₃	R ₄	R ₅	Isomeeri- muoto	Mene- telmä- vaihto- ehto	Analogi- sesti- esim. nro kanssa	sp.
5	0	0	CH ₂	Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	95-97°
6	0	0	CH ₂	Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	14)
7	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	99-100°
8	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	76-78°
9	0	0	CH ₂	4-F-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	99-100°
10	0	0	CH ₂	4-F-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	76-78°
11	0	0	CH ₂	4-MeO-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	128°
12	0	0	CH ₂	4-MeO-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	117°
13	0	0	CH ₂	4-F, 3-CF ₃ -Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	101.5-103.5°
14	0	0	CH ₂	4-F, 3-CF ₃ -Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	88.5-90.5°
15	0	0	CH ₂	Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	141-142°
16	0	0	CH ₂	Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	157-158°
17	0	0	CH ₂	4-PheO-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	81-82°
18	0	0	CH ₂	4-PheO-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	15)
19	0	0	C(CH ₃) ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	124-126°
20	0	0	C(CH ₃) ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	117-119°
21	0	0	C(CH ₃) ₂	4-PheO-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	120-121°
22	0	0	C(CH ₃) ₂	4-PheO-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	
23	0	0	CH ₂	1-naftyyli	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	166-167°
24	0	0	CH ₂	1-naftyyli	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	



Esim.

nro	X	Y	Z	R ₃	R ₄	R ₅	Isoomeeri- muoto	Mene- telmä- vaihto- ehto	Analogi- sesti esim. nro kanssa	sp.
25	0	0	CH ₂	2-naftyyl	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	137°
26	0	0	CH ₂	2-naftyyl	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	145°
27	0	0	CH ₂	9,10-DH-fenantren-2-yyli	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	142-144°
28	0	0	CH ₂	9,10-DH-fenantren-2-yyli	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	118-120°
29	0	0	CH ₂	4-pyridyyl	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	131-133°
30	0	0	CH ₂	4-pyridyyl	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	140-143°
31	0	0	CH ₂ CH ₂	4-PheO-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	127°
32	0	0	CH ₂ CH ₂	4-PheO-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	
33	0	0	CH ₂ CH ₂	Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	124-126°
34	0	0	CH ₂ CH ₂	Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	144-145°
35	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	3-Cl	trans rac.	a)	3	116-119°
36	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	3-Cl	cis rac.	a)	3	127-129°
37	0	0	CH ₂	3,4-diCl-Phe	3-Cl	4-Cl	trans rac.	a)	3	105-108°
38	0	0	CH ₂	3,4-diCl-Phe	3-Cl	4-Cl	cis rac.	a)	3	126-128°
39	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-OMe	H	trans rac.	a)	3	104-106°
40	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-OMe	H	cis rac.	a)	3	16)
41	0	0	CH ₂	2-naftyyl	4-OMe	H	trans rac.	a)	3	128-130°
42	0	0	CH ₂	2-naftyyl	4-OMe	H	cis rac.	a)	3	17)
43	0	S	CH ₂	3,4-diCl-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	80-83°
44	0	S	CH ₂	3,4-diCl-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	76-79°
45	S	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3 ¹⁾²⁾	132-133.5°
46	S	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3 ¹⁾²⁾	100-102°



Esim. X	Y	Z	R ₃	R ₄	R ₅	Isomeeri- muoto	Mene- telmä- vaihto- ehto	Analogi- sesti esim. nro kanssa	sp.
47	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	H	trans rac.	a)	3 ³⁾⁴⁾	138-140 ^{o9)}
48	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	H	cis rac	a)	3 ³⁾⁴⁾	52 ^{o10)}
49	0	0	CH ₂	4-PheO-Phe	H	trans rac.	a)	47	101-103 ^o
50	0	0	CH ₂	2-naftyylili	H	cis rac	a)	47	119-121 ^o
51	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	H	trans rac.	a)	3 ⁵⁾⁶⁾	92-93 ^o
52	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	H	cis rac	a)	3 ⁵⁾⁶⁾	122-124 ^o
53	0	0	CH ₂	9,10-DH-fenantren-2-yyli	H	trans rac.	a)	51	51-56 ^o
54	0	0	CH ₂	9,10-DH-fenantren-2-yyli	H	cis rac	a)	52	49-54 ^o
55	0	0	CH ₂	9,10-DH-fenantren-2-yyli	H	trans rac.	a)	4 ⁷⁾	>250 ^{o11)12)}
56	0	0	CH ₂	9,10-DH-fenantren-2-yyli	H	cis rac	a)	4 ⁸⁾	>250 ^{o11)13)}
57	0	0	CH ₂	3-pyridyylili	H	trans rac.	a)	3	83-85 ^o
58	0	0	CH ₂	3-pyridyylili	H	cis rac	a)	3	138-140 ^o
59	0	0	CH ₂	2-pyridyylili	H	trans rac.	a)	3	98-100 ^o
60	0	0	CH ₂	2-pyridyylili	H	cis rac	a)	3	98-100 ^o
61	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	H	trans rac.	a)	3	113-115 ^o

¹⁾Flash-kromatografia suoritetaan käyttämällä 2 g siliikaa ja 50 ml etyyliasettaatti/heksaania (1:5), jolloin saadaan trans-isomeeria ensimmäisenä ja cis-isomeeria toisena tuotteena.

5

²⁾ N-tert-butoksikarbonyyli-3-(4-kloorifenoksi)-2-merkaptopropyyliamiinilähtöaine (kaava III) saadaan seuraavasti:

Vaihe A: Sekoitettuun seokseen, jossa on 262
10 mg di-t-butyylidikarbonaattia 10 ml:ssa metyleenikloridia, lisätään 0,6 ml 2 N natriumhydroksidia ja sitten 242 mg 3-(4-kloorifenoksi)-2-hydroksipropyyliamiinia ja saatua seosta sekoitetaan, kunnes liuoksesta tulee kirkasta. Reaktioseosta pestään 3 ml:lla vettä ja 2 ml:lla suolaliuosta, sitten se kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja konsentroidaan alipaineessa, jolloin saadaan N-tert-butoksikarbonyyli-3-(4-kloorifenoksi)-2-hydroksipropyyliamiinia (öljyä).
15

Vaihe B: Liuokseen, jossa on 629 mg trifenyylifosfiinia 2 ml:ssa tetrahydrofuraania, 0°:ssa, lisätään 473 µl di-isopropyyliatsodikarboksylaattia typpi-atmosfäärissä, ja saatua lietesestä sekoitetaan 0°:ssa 30 minuutin ajan. Liuos, joka sisältää 362 mg vaiheen A mukaista tuotetta ja 172 µl tioetikkahappoa
20 2 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisätään tiptittäin edellä mainittuun lietesekseen ja sen annetaan lämmitä yön aikana huoneenlämpötilaan. Liuotin haihdutetaan in vacuo ja saadaan raakatuotetta, joka flash-kromatografoidaan käyttämällä 18 g silikaa ja eluenttina 300
25 ml etyyliasettaatti/heksaania (1:3), jolloin saadaan N-tert-butoksikarbonyyli-3-(4-kloorifenoksi)-2-merkaptopropyyliamiinin etikkahappotioesteriä (öljyä).
30

Vaihe C: Liuokseen, jossa on 7,4 g vaiheen B mukaista tuotetta 200 ml:ssa metanolia, lisätään 2,7
35 ml 15 N ammoniumhydroksidia ja seosta sekoitetaan 16 tunnin ajan. Reaktioseos kaadetaan sitten kylmään liuokseen, jossa on 13 ml 3 N HCl-liuosta, ja saatua se-

osta uutetaan 300 ml:lla dietyylieetteriä. Yhdistetty-
 jä orgaanisia uutoksia pestään 10 ml:lla suolaliuosta,
 kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja kon-
 sentroidaan alipaineessa saaden raakatuotetta, joka
 5 flash-kromatografoidaan käyttämällä 150 g silikaa ja 1
 000 ml etyyliasetaatti/heksaania (15:85), jolloin saa-
 daan amiinia.

3) Flash-kromatografointi suoritetaan käyttämällä 100 g
 10 silikaa ja 600 ml etyyliasetaatti/heksaania (1:1),
 jolloin saadaan trans-isomeeria nopeasti liikkuvana ja
 cis-isomeeria hitaasti liikkuvana tuotteena.

4) 3-(4-karbometoksifenoksi)-2-hydroksipropyliamiini-
 15 lähtöaine (kaava III) saadaan seuraavasti:

Vaihe A: Metyyli-4-hydroksibentsoaatin anne-
 taan reagoida epikloorihydriinin kanssa asetonitrii-
 lissä, kaliumkarbonaatin läsnä ollessa, jolloin saa-
 daan 4-karbometoksifenyyli glysidyylietteriä (valkois-
 20 ta kiintoainetta).

Vaihe B: Vaiheen A mukaisen tuotteen annetaan
 reagoida ammoniakkin kanssa metanolissa, huoneenlämpö-
 tilassa, suljettavassa astiassa, amiinin saamiseksi
 (valkoista kiintoainetta).

5) Flash-kromatografointi suoritetaan käyttämällä 30 g
 25 silikaa ja 250 ml etyyliasetaatti/heksaania (1:4),
 jolloin saadaan trans-isomeeria nopeasti liikkuvana ja
 cis-isomeeria hitaasti liikkuvana tuotteena.

6) 3-[[4-((2-trimetyylisilyyli)etoksi)karbonyyli]fe-
 30 noksi]-2-hydroksipropyliamiinilähtöaine (kaava III)
 saadaan seuraavasti:

Vaihe A: 4-hydroksibentsoehapon annetaan rea-
 35 goida tetrahydrofuraanissa 2-trimetyylisilyylietanolin
 kanssa disykloheksyylikarbodiimidin läsnä ollessa.
 Saatu öljy flash-kromatografoidaan silikageelillä

käyttäen metyleenikloridia, jolloin saadaan kiinteää 4-hydroksibentsoehapon 2-trimetyylisilylietanoliestettä.

Vaihe B: Vaiheen A mukaisen tuotteen annetaan
 5 reagoida epikloorihydriinin kanssa asetonitriilissä kaliumkarbonaatin läsnä ollessa. Konventionaalinen edelleenkäsittely tuottaa öljyä, joka flash-kromatografoidaan käyttämällä 70 g silikaa ja 600 ml metyleenikloridi/metanolia (95,5:0,5), jolloin saadaan [4-
 10 ((2-trimetyylisilyyli)etoksi)karbonyyli]fenyyli]glysydyylieetteriä (öljyä).

Vaihe C: Vaiheessa B saadun eetterin annetaan reagoida ammoniakkin kanssa teräsastiassa muuten esimerkissä 1, menetelmässä 1, vaiheessa B, kuvatulla
 15 tavalla, mutta seosta kuumennetaan 50 °:ssa, öljyhautteessa, 16 tunnin ajan. Kun ylimäärä ammoniakia ja metanolia on haihdutettu in vacuo, saadaan amiinia keltaruskeana kiintoaineena.

20 7) Vapaan hapon muodossa ja natriumsuolan muodossa lähtien esimerkin 53 mukaisesta yhdisteestä.

8) Vapaan hapon muodossa ja natriumsuolan muodossa lähtien esimerkin 54 mukaisesta yhdisteestä.

25 9) (Vaaleankeltaista kiintoainetta; etyyliasetatti/heksaanista)

10) (sublim.) (Vaalean keltaista kiintoainetta; etyyliasetatti/heksaanista)
 30

11) (Na-suolalle)

12) ¹H-NMR (D₂O): 1.58 ppm (1H,m); 2.00-2.60 (8H,m);
 35 3.20-3.63 (4H,m); 6.40 (2H,d); 6.60-7.38 (7H,m); 7.60 (2H,d)

¹³) ¹H-NMR (D₂O): 1.80 ppm (1H,m); 2.05-2.64 (8H,m); 3,25 (1H,m); 3.42 (1H,m); 4.04 (1H,m); 4.38 (1H,m); 6.40 (2H,d); 6.63-7.23 (7H,m); 7.62 (2H,d)

5 ¹⁴) ¹H-NMR: 2.23 ppm (1H,m); 2.56-2.63 (2H,m); 2.78 (1H,m); 2.90 (1H,dd); 3.60 (1H,dd); 3,78 (1H,dd); 4,38 (1H,dd); 4,47 (1H,m); 6.60 (2H,d); 7.18 (2H,d); 7.30-7.45 (5H,m)

10 ¹⁵) ¹H-NMR: 2.12 ppm (1H,m); 2.47-3.80 (3H,m); 2.91 (1H,dd); 3.62 (1H,dd); 3.80 (1H,dd); 4.01 (1H,dd); 4.43 (1H,m); 6.64 (2H,d); 6.99-7.58 (11H)

15 ¹⁶) ¹H-NMR: 2.21 ppm (1H,m); 2.45-2.92 (4H,m); 3.61 (1H,dd); 3.79 (3H,s); 3.80 (1H,dd); 4.38 (1H,dd); 4.43 (1H,M); 6.62 (2H,d); 6.79 (2H,d); 7.33 (2H,d); 7.40 (2H,d)

20 ¹⁷) ¹H-NMR: 2.18 ppm (1H,m); 2.63 (2H,m); 2.81 (1H,m); 2.98 (1H,dd); 3.59 (1H,dd); 3.76 (3H,s); 3.79 (1H,dd); 4.40 (1H,dd); 4.58 (1H,m); 6.59 (2H,d); 6.71 (2H,d); 7.45-8.0 (7H,m)

25 Kaavan I mukaisilla yhdisteillä, jotka voivat olla vapaassa muodossa tai, tarpeen mukaan, farmakologisesti hyväksyttävän suolan muodossa ja joista käytetään tästä eteenpäin lyhyesti nimitystä "keksinnön mukaiset aineet", esiintyy farmakologista aktiivisuutta. Erityisesti, ne ovat hypoglykeemisiä aineita. Niitä ehdotetaan siten käytettäväksi farmaseuttisina aineina, esim. diabetesin hoidossa.

30 Tämä osoitetaan standardikokeilla, esim. in vitro L6 mykosyyttiseulonnalla käyttäen rotan lihassolulinjaa:

35 L6-mykosyyttiseulonnalla määritetään aineiden 1 - 300 µM:n pitoisuuksien suorat vaikutukset glukosin hyväksikäyttöön rotan lihassolulinjassa. Rotan L6-

myoblasteja (American Type Culture Collection) pidetään Dulbeccon modified Eagle-väliaineessa (DMEM, Gibco), joka sisältää 5 mM glukoosia ja 10 % vasikan seerumitäydennystä. L6-myoblastit maljataan 96-kuopan mikrotiitterilevyille 3 000 solua/kuoppa tiheydessä. Kokeissa käytetään erilaistuneita myosyyttejä 11. tai 13. päivänä maljauksesta. Kaikki testiaineet liuotetaan 1 % dimetyylisulfoksidiin (DMSO) seerumia sisältämättömässä testiväliaineessa. DMSO:lla ei ole vaikutusta glukoosin hyväksikäyttöön. Jokainen koe käsittää seuraavat sisäiset kontrollit: vesi, glukoosistandardi (300 mg/dl), väliaineblankki, väliainekontrolli, siglitatsonistandardi (30 μ M) ja insuliinin annosvasteokuvaaja (0,03 - 1 μ M). Kaikki yhdisteet testataan kaikissa kokeissa neloskokeena ja pitoisuuksissa 1, 3, 10, 30, 100 ja 300 μ M. L6-soluja käsitellään testiyhdisteellä ja DMEM:llä, joka sisältää 15 mM glukoosia, 20 tunnin ajan. Glukoosin hyväksikäyttöä arvioidaan mittaamalla väliaineeseen jäävää glukoosia käyttäen glukoosioksidaasimääritystä (Ciba-Corning # S1004B). EC₅₀ on se testiaineen pitoisuus, jonka arvioidaan tuottavan 50 %:isen maksimivasteen kontrolliin nähden.

Antidiabeettinen aktiivisuus osoitetaan in vivo esim. ob/ob-hypoqlykemiakokeella käyttäen uros ob/ob-hiiriä, joille on annettu lääkeainetta 1 - 200 mg/kg. Suunnilleen 2 - 3 kuukautta vanhoja hiiriä, jotka painavat n. 30 g, pidetään huoneessa, jossa on kontrolloitu 22 °C:een vallitseva lämpötila, ja 12/12 tunnin valo/pimeä-syklissä ainakin seitsemän päivää ennen seulontaa ja sitten kokeen ajan. Ob/ob-seulonnassa Purina-jyrsijänruokaa ja vettä on saatavilla ad libitum. Jokaista seulontakoetta varten hiiret sovitetaan ja jaetaan päivää ennen seulontaa (päivä 0) käsittelyryhmiin (kuusi hiirtä per ryhmä) lähtöglukoositasojen perusteella. Eläimille annetaan annos kerran päivässä kolmen päivän ajan käyttäen joko kantajaa (karboksimeetyyliselluloosa 0,5 % ja Tween-80

0,2 %) tai testiyhdistettä kantajassa. Eläimille suoritetaan 0,1 ml/10 g kehon paino oraalinen anto mahaletkulla. Päivänä 1, hännän päästä otetaan veren glukositasoista näytteet 2 ja 4 tuntia annon jälkeen. Päivänä 3 otetaan veren glukositasoista näytteet 2, 4 ja 8 tuntia annon jälkeen. Veren glukositasot määritetään glukosioksidaasimenetelmällä (YSI Model 27, Yellow Springs, Ohio). Havaintoja käyttäytymisestä tehdään päivänä 2 ennen antoa ja päivänä 3 ennen 4 tunnin kuluttua suoritettavaa annon jälkeistä näytteiden ottojaksoa. Nämä havainnot perustuvat käyttäytymisen 10 indeksiin ja niihin kuuluu ripuli, kuolleisuus, kyyneleritys, liikkuminen, piloerektio, nykinä, vapiina, kehon asento, hengitysnopeus ja kehon lämpötila. Ne valitaan artikkelista Irwin S., Comprehensive observational assessment: la, A systematic, quantitative procedure for assessing behavioral and physiological state of the mouse, julkaisu, Psychopharmacologica 12 (1968) 222 - 257.

20 Glukoosia vähentävä teho määritetään vertaamalla kontrollieläinten glukositasoja käsiteltyjen eläinten tasoihin. 100 %:n teho edustaa kykyä normalisoida glukositasot laihojen hiirten tasolle. ED₅₀-arvo, joka on laskettu päivänä 3, on se määrä testiainetta, jonka arvioidaan tuottavan 50 %:isen maksimitehon aineen kyvystä normalisoida veren glukositasoja.

25 Keksinnön mukaisia aineita ehdotetaan siten käytettäväksi hypoglykeemisina aineina, esim. diabetesiin hoidossa. Keksinnön mukaisten aineiden antidiabeettisesti tehokas annos vaihtelee riippuen esim. erityisestä käytetystä aineesta, antotavasta ja käsiteltävän tilan vakavuudesta. Kuitenkin, indikoitu päiväannos on n. 50 - 600 mg päivää kohti, edullisesti n. 100 - 300 mg päivää kohti, tai n. 500 mg päivää kohti, 35 annettuna sopivasti esim. aina 4 kertaa päivässä annettaviksi jaettuina annoksina. Keksinnön mukaisia aineita voidaan antaa edellä mainittujen käyttötarkoi-

tuksien yhteydestä tunnettujen standardien mukaisesti.

On määritetty, että esimerkin 3 mukaisen aineen, so. (+)-trans-2-[(4-kloorifenoksi)metyyli]-7a-(3,4-dikloorifenyli)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oksatsol-5(6H)-onin, EC₅₀ on n. 14 µM L6-mykosyyttikokeessa ja n. 62 mg/kg ob/ob-hypoglykemiakokeessa. Esillä olevan keksinnön mukainen eräs erityisen edullinen aine on esimerkin 1 mukainen yhdiste, so. (-)-trans-2S-[(4-kloorifenoksi)metyyli]-7a-(3,4-dikloorifenyli)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oksatsol-5(6H)-oni, jonka EC₅₀ on n. 10 µM L6-mykosyyttikokeessa ja jolla on merkitsevää, n. 20 - 170 mg/kg, aktiivisuutta ob/ob-hypoglykemiakokeessa.

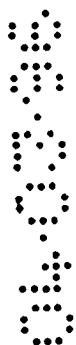
Edellä esitettyä käyttötarkoitusta varten keksinnön mukaisia aineita voidaan antaa oraalisesti tai parenteraalisesti, sellaisenaan tai seostettuna konventionaalisiin farmaseuttisiin laimennusaineisiin ja kantajiin. Niitä voidaan antaa mitä tahansa konventionaalista reittiä, erityisesti enteraalisesti, esim. oraalisesti, sellaisissa antomuodoissa, kuin tableteissa, dispergoitavissa jauheissa, rakeissa, kapsleissa, siirapeissa ja eliksiireissä, sekä parenteraalisesti liuoksina tai emulsioina. Tällaiset farmaseuttiset koostumukset voivat sisältää aina n. 90 % saakka aktiivista aineosaa yhdessä kantajan tai laimennusaineen kanssa.

Alla esitettyjä aineosia sisältäviä kapsleita voidaan valmistaa konventionaalisilla menetelmillä ja käyttää diabeteksen hoitoon annoksena, joka on yksi tai kaksi kapselia annettuna kahdesta neljään kertaa päivässä:

Aineosa	Paino (mg)
Esimerkin 1 mukainen yhdiste	250
Laktoosi	445
35 Kolloidinen pii	50
Steariinihappo	5
Kaikkiaan	750

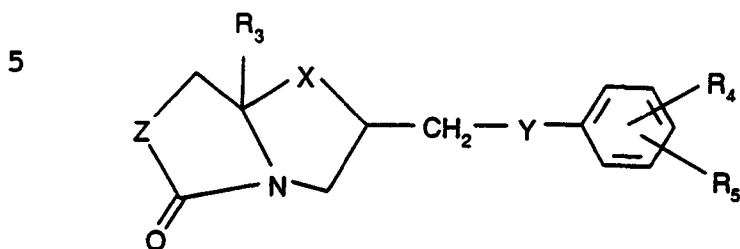
Esillä olevan keksinnön kohteena on lisäksi farmaseuttiset koostumukset, jotka sisältävät keksinnön mukaista ainetta sekä vähintään yhtä farmaseuttisesti hyväksyttävää kantajaa tai laimennusainetta.

- 5 Tällaisia koostumuksia voidaan valmistaa konventionaaliseen tapaan seostamalla keksinnön mukaista ainetta vähintään yhden farmaseuttisesti hyväksyttävän kantajan tai laimennusaineen kanssa. Yksikköantomuodot sisältävät, esimerkiksi, n. 25 mg - 500 mg aktiivista
- 10 ainetta.



PATENTTIVAATIMUKSET

1. Yhdiste, jolla on kaava I



jossa

X ja Y on kumpikin toisistaan riippumatta happi tai rikki;

Z on $-CR_1R_2-$ tai $-CR_1R_2CH_2-$, jossa R_1 ja R_2 on kumpikin toisistaan riippumatta vety tai alempi alkyyli;

R_3 on fenyyli, joka on mahdollisesti mono- tai di-substituoitu itsenäisesti halogeenilla, alemmalla alkyylillä, alemmalla alkoksilla tai trifluorimetyylillä; tai on bifenyyli; fenoksifenyyli; naftyyli; 9,10-dihydrofenantryyli tai pyridyyli; ja

R_4 ja R_5 on kumpikin toisistaan riippumatta vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi, trifluorimetyyli tai $-COOR_6$, jossa R_6 on vety, alempi alkyyli tai tri(alempi)alkyyli-

25 ja joka on vapaassa muodossa tai, tarpeen mukaan, suolan muodossa.

2. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan I mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että yhdiste on trans-isomeerimuodossa tarkasteltaessa epäsymmetrisesti substituoituja rengashiiliatomeja, joissa on $-CH_2Y$ -yksikkö ja vast. R_3 -yksikkö; ja yhdiste on vapaassa muodossa tai, tarpeen mukaan, suolan muodossa.

3. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan I mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että kaavan I mukaisessa yhdisteessä X ja Y tarkoittavat molemmat happea;

Z on patenttivaatimuksessa 1 määritellyn mukainen -
CR₁R₂-;

R₃ on fenyyli, joka on mahdollisesti mono- tai di-
substituoitu itsenäisesti halogeenilla, alemmalla al-
5 kyyllillä, alemmalla alkoksilla tai trifluorimetyylli-
lällä; tai on 4-bifenyyli; 4-fenoksifenyyli; 2-naftyyli;
9,10-dihydrofenantryyli tai 4-pyridyyli;

R₄ on vety, halogeeni, alempi alkyyli, alempi alkoksi,
trifluorimetyyli tai -COOR_{6a}, jossa R_{6a} on alkalimetali-
10 lianioni tai alempi alkyyli; ja

R₅ on vety tai halogeeni;

tai kaavan I mukaisessa yhdisteessä

X ja Y tarkoittavat molemmat happea;

15 Z on -CH₂- tai -C(CH₃)₂-;

R₃ on fenyyli, joka on mahdollisesti mono- tai di-
substituoitu itsenäisesti fluorilla tai kloorilla, tai
disubstituoitu fluorilla tai kloorilla ja trifluorime-
tyyllillä; tai on 4-bifenyyli; 4-fenoksifenyyli; 2-
20 naftyyli; 9,10-dihydrofenantryyli tai 4-pyridyyli;

R₄ on 4-kloori; ja

R₅ on vety.

4. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan
I mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että X ja
25 Y ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyn mukaisia;

Z on -CH₂-, -C(CH₃)₂- tai -CH₂CH₂-;

R₃ on fenyyli, joka on mahdollisesti mono- tai di-
substituoitu itsenäisesti halogeenilla, metoksilla tai
trifluorimetyyllillä; 4-fenoksifenyyli; naftyyli; 9,10-
30 dihydrofenantryyli tai pyridyyli;

R₄ on vety; halogeeni; metoksi; trifluorimetyyli tai
COOR₆, jossa R₆ on vety, metyyli tai (2-
trimetyylisilyyli)etyyli; ja

R₅ on vety tai halogeeni;

35 ja yhdiste on vapaassa muodossa tai, tarpeen mukaan,
suolan muodossa.

5. Patenttivaatimuksessa 1 määritelty kaavan

I mukainen yhdiste, t u n n e t t u siitä, että substituentit ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyn mukaisia ja yhdiste on vapaassa muodossa tai, tarpeen mukaan, alkalimetallisuolan muodossa.

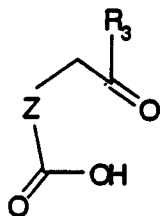
5 6. (\pm)-trans-2-[(4-kloorifenoksi)metyyli]-7a-(3,4-dikloorifenyyli)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oksatsol-5(6H)-oni, joka on vapaassa muodossa tai, tarpeen mukaan, suolan muodossa.

10 7. (-)-trans-2S-[(4-kloorifenoksi)metyyli]-7a-(3,4-dikloorifenyyli)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oksatsol-5(6H)-oni, joka on vapaassa muodossa tai, tarpeen mukaan, suolan muodossa.

15 8. Menetelmä patenttivaatimuksen 1 mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

(a) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa R_6 on muu kuin vety, annetaan yhdisteen, jolla on kaava II

20

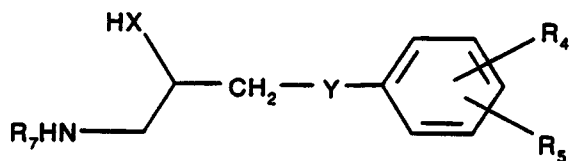


II

25

jossa R_3 ja Z ovat patenttivaatimuksessa 1 määritellyn mukaisia, reagoida yhdisteen kanssa, jolla on kaava III

30



III

35

jossa X, Y, R_4 ja R_5 ovat patenttivaatimuksessa 1 mää-

ritellyn mukaisia ja R_7 on vety tai amiinin suojaryhmä;
tai

(b) kaavan I mukaisen yhdisteen valmistami-
seksi, jossa R_6 on vety, hydrolysoidaan kaavan I mukai-
nen yhdiste, jossa R_6 on alempi alkyyli tai
5 tri(alempi)alkyyli tai tri(alempi)alkyyli;

ja otetaan saatu kaavan I mukainen yhdiste
talteen vapaassa muodossa tai, tarpeen mukaan, suolan
muodossa.

10 9. Farmaseuttinen koostumus, t u n n e t t u
siitä, että koostumus sisältää jonkin patenttivaati-
muksista 1 - 7 mukaista yhdistettä vapaassa muodossa
tai, tarpeen mukaan, farmakologisesti hyväksyttävän
suolan muodossa sekä vähintään yhtä farmaseuttisesti
15 hyväksyttävää kantajaa tai laimennusainetta.

10 10. Jonkin patenttivaatimuksista 1 - 7 mukai-
nen, vapaassa muodossa tai, tarpeen mukaan, farmakolo-
gisesti hyväksyttävän suolan muodossa oleva yhdiste
käytettäväksi farmaseuttisena aineena, erityisesti
20 diabetesin hoidossa.

