

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) FI 925848 A7

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

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **925848**

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

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **23.12.1992**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **23.12.1992**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **27.06.1993**

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

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

26.12.1991 JP 3-344570

(71) Hakija - Sökande - Applicant

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

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

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

2 •Nishi, Takahide, Tokyo 140, JAPAN, (JP)

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

4 •Aizawa, Yuichi, Tokyo, JAPAN, (JP)

5 •Wada, Kunio, Shinagawa-ku, Tokyo 140, JAPAN, (JP)

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

7 •Horikoshi, Hiroyoshi, Shinagawa-ku, Tokyo 140, JAPAN, (JP)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Forssén & Salomaa Oy, Lautatarhankatu 8 B, 00580 Helsinki

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

Tiatsolidiniyhdisteitä, jotka sisältävät kinoniryhmän, niiden valmistus ja niiden terapeuttiset käytöt

Tizolidinföreningar, som innehåller en kinogrupp, deras framställning och terapeutiska användningar

212

Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten kinoniryhmän sisältävien
tiatsolidiiniyhdisteiden valmistamiseksi

Förfarande för framställning av som läkemedel användbara tiazolidin-

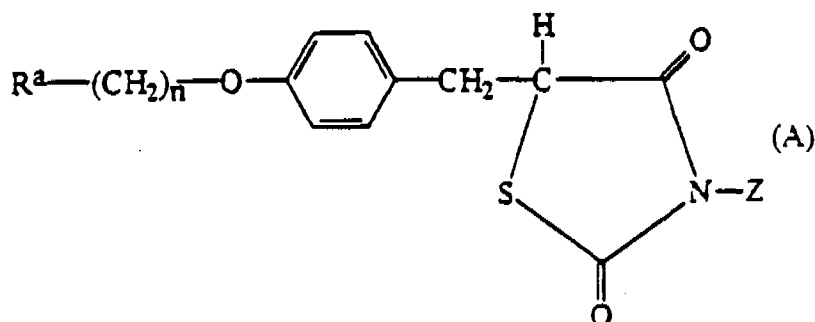
5 föreningar som innehåller en kinongrupp

Esillä oleva keksintö liittyy menetelmään valmistaa joukko tiatsolidinin johdannaisia,
10 joille on tunnusomaista kinoniryhmän läsnäolo inter alia molekyyileissään. Näillä
yhdisteillä on arvokkaita terapeuttisia ja ennaltaehkäiseviä vaikutuksia, mukaanlukien
sokeritautia vastustavat vaikutukset ja keksintö tarjoaa siksi menetelmiä ja koostu-
muksia käyttämällä näitä yhdisteitä sokeritaudin ja sokeritaudin jälkiseurausten
hoitoon ja ennaltaehkäisyyn, kuten kuvataan yksityiskohtaisemmin seuraavassa.

15

Tunnetaan joukko yhdisteitä, joissa substituoitu alkoksibentsyyli-ryhmä on liittynyt
tiatsolidini-2,4-dionin 5-asemaan. Nämä yhdisteet voidaan yleisesti esittää kaavalla
(A).

20



25

Esimerkiksi Euroopan patenttijulkaisussa nro 8 203 on esitetty joukko kaavan (A)
tyyppisiä yhdisteitä, joissa R^a voi olla alkyyli- tai sykloalkyyli-ryhmä. Euroopan
30 patenttijulkaisu nro 139 421 esittää yhdisteitä, joissa ryhmää R^a vastaava ryhmä
kaavassa (A) on kromaani tai samantapainen ryhmä ja Y. Kawamatsu et al. [Chem.
Pharm. Bull., 30, 3580-3600 (1982)] esittää suuren joukon kaavan (A) mukaisia

yhdisteitä, joissa R^a voi olla erilaisia fenyyl-, substituoituja fenyyl-, alkyyliami-
no-, sykloalkyyli-, terpenyyli- ja heterosyklisiä ryhmiä.

5 Kaikilla näillä aikaisemmilla edellä mainituilla tiatsolidin johdannaisilla sanotaan olevan kyky alentaa veren glukoosiarvoja ja uskotaan, että tämä saavutetaan vähentämällä insuliinin vastustuskykyä perifeerisessä järjestelmässä.

10 Tällä hetkellä uskotaan kuitenkin, että ne tekniikan tason yhdisteet, jotka ovat lähimpänä tätä keksintöä, on esitetty Euroopan patenttijulkaisussa nro 441 605, joka on saman hakijan kuin tämän patenttihakemus, koska nämä, kuten myös keksinnön mukaiset yhdisteet, saattavat sisältää kinoniryhmän, vaikkakin se on liittynyt eri tavalla kaavan $-(CH_2)_n$ - mukaiseen alkyleeniryhmään.

15 Olemme nyt löytäneet joukon uusia yhdisteitä, joilla sen lisäksi, että niillä on kyky vähentää insuliinin vastustusta perifeerisissä kudoksissa (joka on ainoa perusta useimmille tekniikan tason yhdisteiden sokeritautia vastustavalle vaikutukselle) on myös muita vaikutuksia esimerkiksi, kuten Euroopan patenttijulkaisu nro 441 605 mukaisilla yhdisteillä, esillä olevilla yhdisteillä on kyky pysäyttää sokerin muodostumista maksassa, joka on yksi sokeritaudin syistä. Näillä lisävaikutuksilla, yhdistetty-
20 nä alhaiseen myrkyllisyyteen, tarkoittaa sitä, että esillä olevan keksinnön mukaiset yhdisteet ovat tehokkaampia kuin tekniikan tason yhdisteet ja kykenevät hoitamaan useita tauteja. Esillä olevan keksinnön yhdisteillä on yllättäen havaittu olevan olennaisen parempi vaikutus kuin Euroopan patenttijulkaisun nro 441 605 tekniikan tason yhdisteillä.

25

Siten tämän keksinnön kohteena on saada aikaan menetelmiä valmistaa joukko uusia tiatsolidiniyhdisteitä, joissa on bentsokinonyyli- tai naftokinonyyliryhmiä.

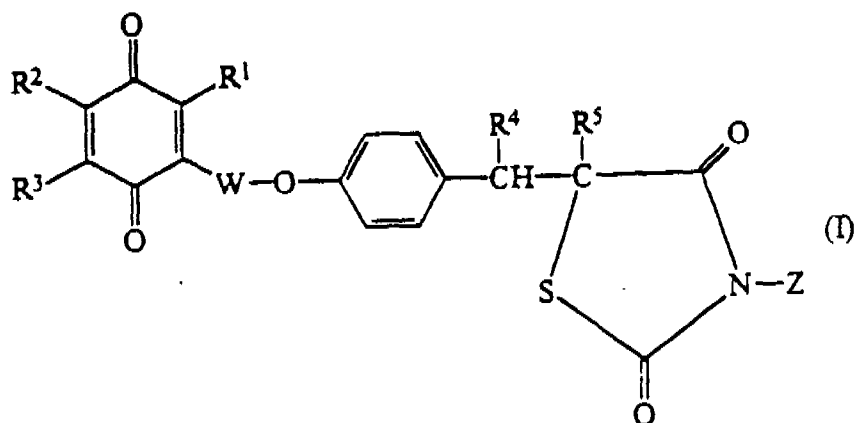
30 Tämän keksinnön lisäkohteena on saada aikaan menetelmiä valmistaa yhdisteitä, joilla on käyttökelpoisia terapeuttisia vaikutuksia, kuten sokeritautia vastustavia vaikutuksia.

Muut kohteet ja edut selvenevät selityksen edetessä.

Esillä olevien menetelmien mukaan valmistetaan yhdisteet ovat siten kaavan (I) mukaiset yhdisteet:

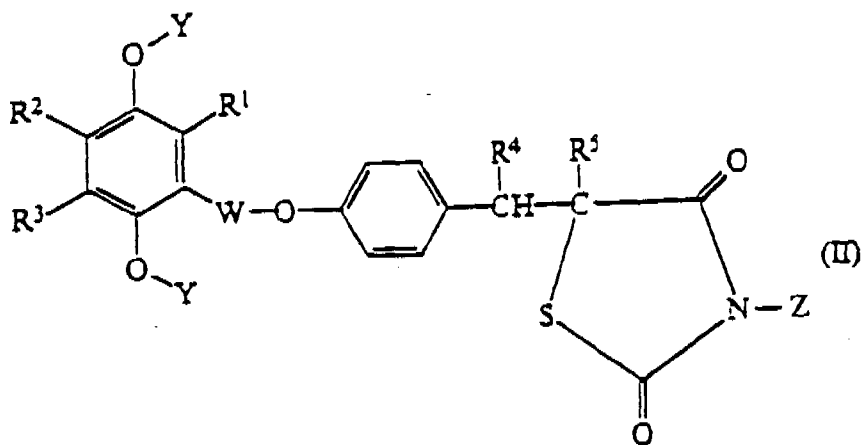
5

10



15 jossa menetelmässä hapetetaan kaavan (II) mukainen yhdiste:

20



25 joissa kaavoissa:

R¹ on alkyyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia;

R² ja R³ ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on alkyyyliryhmä, jossa on 1-5
30 hiiliatomia tai alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia,

tai

R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat bentseenirenkaan, joka on substituoimaton tai joka on substituoitu ainkin yhdellä substituentilla, joka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A, jotka määritellään myöhemmin ja kun R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat bentseenirenkaan, R^1 on vetyatomi, halogeeniatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia;

R^4 ja R^5 ovat molemmat vetyatomeja tai R^4 ja R^5 yhdessä ovat yksinkertainen hiili-hiili-sidos (kaksoissidoksen muodostamiseksi kahden hiiliatomin välille, joihin ne on esitetty kiinnittyvän);

10

W on yksinkertainen sidos tai alkyleeniryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia; ja

Z on vetyatomi tai kationin $1/x$ ekvivalentti, jossa x on kationin lataus ja

15 substituentit A on valittu ryhmästä, johon kuuluu alkyyliryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia ja halogeeniatomit ja

Y on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, alifaattinen karboksyylinen asyyliiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, karbocyklinen aromaattinen karboksyylinen
20 asyyliiryhmä tai alkoksialkyyliryhmä, jossa jokaisessa alkyyli- tai alkoksiosassa on 1-4 hiiliatomia; kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi;

ja kun R^4 ja R^5 kumpikin on vetyatomi, haluttaessa hapetetaan mainittu yhdiste kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R^4 ja R^5 yhdessä muodostavat
25 yksinkertaisen sidoksen ja haluttaessa muodostetaan tuotteen suola.

Keksinnön avulla saadaan myös farmaseuttinen koostumus sokeritaudin tai veren runsasrasvaisuuden hoitoon tai ennaltaehkäisyyn, joka käsittää aktiivisen yhdisteen tehokkaan määrän sekoitettuna farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan tai laimentimeen, jossa mainittu aktiivinen yhdiste on valittu ryhmästä, johon kuuluu kaavan (I)
30 mukaiset yhdisteet, jotka on määritelty edellä.

Keksinnöllä saadaan vielä menetelmä sokeritaudin tai veren runsasrasvaisuuden hoitoon tai ennaltaehkäisyyn nisäkkäässä, joka voi olla ihminen, joka menetelmä käsittää aktiivisen yhdisteen tehokkaan määrän annostelemisen mainitulle nisäkkäälle, jossa mainittu aktiivinen yhdiste on valittu ryhmästä, johon kuuluu kaavan (I) mukaiset yhdisteet, jotka on määriteltä edellä.

Keksinnön mukaiset menetelmät esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistukseen on kuvattu yksityiskohtaisemmin seuraavassa.

Esillä olevan keksinnön mukaisissa yhdisteissä, joissa R^1 , R^2 tai R^3 on alkyyliryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa on 1-5 hiiliatomia ja esimerkkejä ovat metyyli-, etyyli-, propyyli-, isopropyyli-, butyyli-, isobutyyli-, sek-butyli-, t-butyli-, pentyyli-, neopentyyli- ja isopentyyliryhmät. Näistä edullisia ovat ne alkyyliryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, edullisin metyyli-ryhmä.

Kun R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat bentseenirenkaan (se tarkoittaa, että bentseenirengas muodostaa sen renkaan kanssa, johon se on kiinnittynyt, naftokinonisysteemin), tämä voi olla substituoimaton tai siinä voi olla, rengasosassa, jota ryhmät R^2 ja R^3 edustavat, yksi tai useampi substituentti, jotka on valittu ryhmästä, johon kuuluu substituentit A, joista on annettu esimerkkejä myöhemmin. Lisäksi tässä tapauksessa R^1 voi olla vetyatomi, halogeeniatomi tai yksi niistä alkyyliryhmistä, joista on annettu esimerkkejä edellä. Myös tässä tapauksessa substituentit A voidaan valita ryhmästä, johon kuuluu alkyyliryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, kuten ne, joista on annettu esimerkkejä edellä, alkoksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia ja halogeeniatomit.

Kun tuloksena saatu yhdistynyt bentseenirengas on substituoitu, substituenttien määrää ei erityisemmin rajoiteta paitsi mahdollisesti substituoitavien asemien lukumäärällä tai mahdollisesti steerisillä esteillä. Yleensä 1-4 substituenttia ovat mahdollisia, vaikkakin vähempää määrää suositellaan, 1-3 ollessa yleisesti ottaen edullista ja 1 tai 2 ollessa vielä edullisempaa. Edullisinta on, että tässä yhdistyneessä bentseenirenkaassa ei olisi substituentteja.

Kun R^2 , R^3 tai substituentti A on alkoksiryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut alkoksiketju, jossa on 1-5 hiiliatomia ja esimerkkejä ovat metoksi-, etoksi-, propoksi-, isopropoksi-, butoksi-, isobutoksi-, sek-butoksi-, t-butoksi-, pentyylioksi-, neopentyylioksi- ja isopentyylioksiryhmät. Näistä edullisia ovat ne alkoksiryhmät, joissa on 1-4 hiiliatomia, edullisin metoksiryhmä.

Kun R^1 tai substituentti A on halogeeniatomi, tämä voi olla esimerkiksi kloori-, fluori- tai bromiatomi, edullisesti kloori- tai fluoriatomi ja edullisimmin klooriatomi.

- 10 W voi olla yksinkertainen sidos tai alkyleeniryhmä. Kun W on alkyleeniryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut alkyleeniketju, jossa on 1-5 hiiliatomia. Alkyleeniryhmän sidokset, jolla se on liittynyt, toisaalta bentsokinoni- tai naftokinoniryhmään ja toisaalta happiatomiin, voivat olla samoissa hiiliatomeissa tai eri hiiliatomeissa. Kun sidokset ovat samoissa hiiliatomeissa, ryhmiä joskus kutsutaan "alkylideeniryhmiksi".
- 15 On kuitenkin tavanomaista käyttää yleistä termiä "alkyleeniryhmä" siten, että siihen sisältyy sekä ne ryhmät, joissa yhdisteet ovat samassa hiiliatomissa että ne, joissa ne ovat eri hiiliatomeissa. Esimerkkejä sellaisista ryhmistä ovat metyleeni-, etyleeni-, trimetyleeni-, tetrametyleeni-, pentametyleeni-, metyyylimetyleeni-, 2,2-dimetyylitrimetyleeni-, 2-etyylitrimetyleeni-, 1-metyylitetrametyleeni-, 2-metyylitetrametyleeni- ja 3-metyylitetrametyleeniryhmät, joista edullisia ovat ne alkyleeniryhmät, (jotka voivat olla suoria tai haarautuneita ketjuja), joissa on 1-4 hiiliatomia ja edullisimmat suorat alkyleeniketjut, joissa on 2 tai 3 hiiliatomia.

- Z voi olla vetyatomi tai kationi. Kun kationissa on monilataus, esimerkiksi $2+$, silloin Z on se lukumäärä tämän kationin ekvivalentteja, joka on tämän latauksen käänteisarvo. Kun esimerkiksi Z on alkalimetalli, esimerkkejä tästä alkalimetallista ovat litium, natrium tai kalium ja näiden metallien lataus on $1+$, Z on jokaista tällaista kaavan (I) mukaisen yhdisteen ekvivalenttia varten metallin yksi ekvivalentti.
- 25 Kun Z on maa-alkalimetalli, esimerkkejä sellaisesta maa-alkalimetallista ovat kalsium tai barium ja näiden metallien latauksen ollessa $2+$, Z on kaavan (I) mukaisen yhdisteen jokaista ekvivalenttia varten metallin puolikas ekvivalentti. Kun Z on emäksinen aminohappo, esimerkkejä sellaisista aminohapoista ovat lysiini tai

arginiini ja näiden happojen latauksen ollessa $1+$, Z on kaavan (I) mukaisen yhdisteen jokaista ekvivalenttia varten hapon yksi ekvivalentti.

5 Edullisesti Z on alkalimetalli, maa-alkalimetallin puolikas ekvivalentti tai emäksinen aminohappo.

Esillä olevan keksinnön mukaisilla menetelmillä valmistetut yhdisteet sisältävät välttämättä ainakin yhden asymmetrisen hiiliatomin tiatsolidirenkaan 5-asemassa ja riippuen ryhmien ja atomien laadusta, joita ryhmät, R^1 , R^2 , R^3 ja W tarkoittavat, ne
10 voivat sisältää useita asymmetrisiä hiiliatomeja molekyyliössään. Ne voivat siten muodostaa optisia isomeerejä. Ne voivat myös muodostaa tautomeerejä riippuen tiatsolidinirenkaan 2- ja 4-asemissa olevien oksoryhmien muodostaman imidiryhmän vuororeaktiosta kaavan $-N=C(OH)-$ mukaiseksi ryhmäksi. Vaikka näitä optisia isomeerejä ja tautomeerejä kaikkia esitetään tässä yhdellä ainoalla molekyylikaavalla,
15 esillä olevaan keksintöön kuuluu sekä yksittäiset eristetyt isomeerit että seokset, mukaanlukien niiden rasemaatit. Kun stereospesifisiä synteesitekniikoita käytetään tai optisesti aktiivisia yhdisteitä käytetään lähtöaineena, yksittäiset isomeerit voidaan valmistaa suoraan; toisaalta jos valmistetaan isomeerien seos, yksittäiset isomeerit voidaan saada tavanomaisilla erottelutekniikoilla.

20

Eräs edullinen esillä olevan keksinnön mukaisilla menetelmillä valmistettujen yhdisteiden joukko ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

R^1 on alkyyliryhmä, joossa on 1-5 hiiliatomia;

25

R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia, varsinkin edullisesti samanlaisia ja kumpikin on alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia tai alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia tai R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat substituoimattoman bentseenirenkaan ja kun R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat mainitun bentseenirenkaan, R^1 on vetyatomi, metyyliryhmä
30 tai klooriatomi, edullisemmin vetyatomi;

R^4 ja R^5 ovat kumpikin vetyatomeja;

W on alkyleeniryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia; ja

Z on vetyatomi tai natriumatomi.

- 5 Edullisempi esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden luokka ovat ne kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joissa:

R^1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia;

- 10 R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia;

R^4 ja R^5 ovat kumpikin vetyatomeja;

- 15 W on alkyleeniryhmä, jossa on 2-4 hiiliatomia; ja

Z on vetyatomi tai natriumatomi.

- Edullisin esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden luokka ovat ne kaavan (I)
20 mukaiset yhdisteet, joissa:

R^1 , R^2 ja R^3 jokainen on metyyliryhmä;

R^4 ja R^5 kumpikin on vetyatomi;

25

W on etyleeni- tai trimetyleeniryhmä; ja

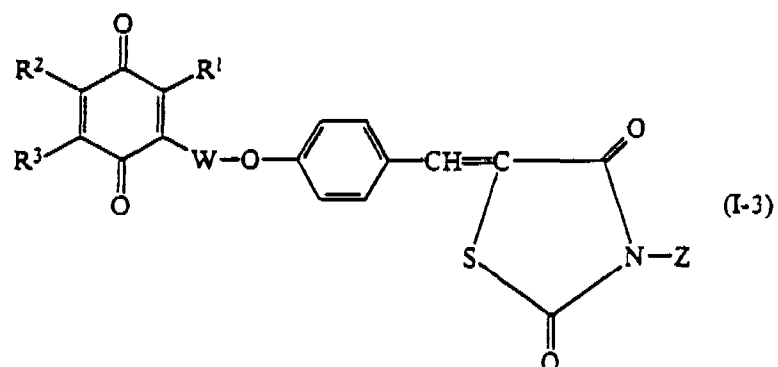
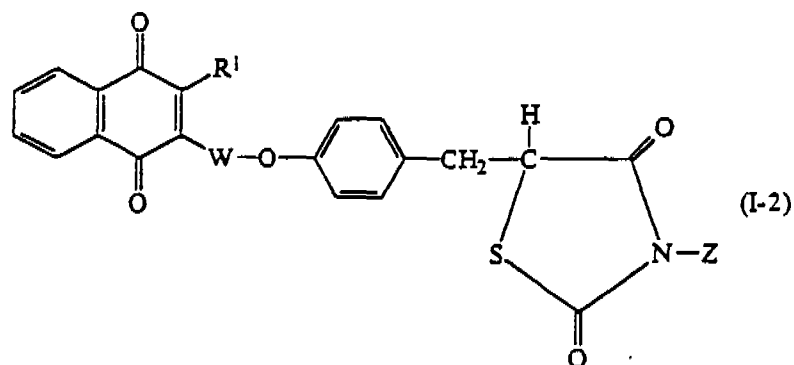
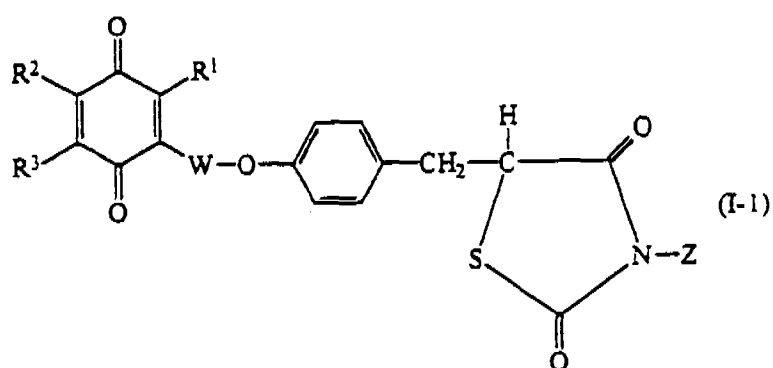
Z on vetyatomi tai natriumatomi.

- 30 Erityisiä esimerkkejä keksinnöstä ovat ne yhdisteet, joilla on seuraavat kaavat (I-1) - (I-3), joissa substituentit on määritelty vastaavissa taulukoissa 1-3, s.o. taulukko 1 liittyy kaavaan (I-1), taulukko 2 liittyy kaavaan (I-2) ja taulukko 3 liittyy kaavaan

(I-3). Taulukoissa käytetään seuraavia lyhenteitä eri ryhmille; muuten käytetään standardisoituja kansainvälisesti tunnettuja symbooleja atomien merkitsemiseksi:

	Bu	butyyli
5	Et	etyyli
	Me	metyyli

10



Taulukko 1

5	Yhd. n:o	R ¹	R ²	R ³	W	Z
	1-1	Me	Me	Me	yksinkert.sidos	H
	1-2	Me	Me	Me	yksinkert.sidos	Na
	1-3	Me	Me	Me	-CH ₂ -	H
10	1-4	Me	Me	Me	-CH ₂ -	Na
	1-5	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	H
	1-6	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	Na
	1-7	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	H
	1-8	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	Na
15	1-9	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	H
	1-10	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	Na
	1-11	Me	Et	Et	-(CH ₂) ₂ -	Na
	1-12	Me	Bu	Bu	-(CH ₂) ₃ -	Na
	1-13	Me	MeO	MeO	yksinkert.sidos	H
20	1-14	Me	MeO	MeO	yksinkert.sidos	Na
	1-15	Me	MeO	MeO	-CH ₂ -	H
	1-16	Me	MeO	MeO	-CH ₂ -	Na
	1-17	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₂ -	H
	1-18	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₂ -	Na
25	1-19	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₃ -	H
	1-20	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₃ -	Na
	1-21	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₄ -	H
	1-22	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₄ -	Na

Taulukko 2

	Yhd. n:o	R ¹	W	Z
5	2-1	H	yksinkert.sidos	H
	2-2	H	yksinkert.sidos	Na
	2-3	H	-CH ₂ -	H
	2-4	H	-CH ₂ -	Na
10	2-5	H	-(CH ₂) ₂ -	H
	2-6	H	-(CH ₂) ₂ -	Na
	2-7	H	-(CH ₂) ₃ -	H
	2-8	H	-(CH ₂) ₃ -	Na
	2-9	H	-(CH ₂) ₄ -	H
15	2-10	H	-(CH ₂) ₄ -	Na
	2-11	Me	yksinkert.sidos	H
	2-12	Me	yksinkert.sidos	Na
	2-13	Me	-CH ₂ -	H
	2-14	Me	-CH ₂ -	Na
20	2-15	Me	-(CH ₂) ₂ -	H
	2-16	Me	-(CH ₂) ₂ -	Na
	2-17	Me	-(CH ₂) ₃ -	H
	2-18	Me	-(CH ₂) ₃ -	Na
	2-19	Me	-(CH ₂) ₄ -	H
25	2-20	Cl	yksinkert.sidos	Na
	2-21	Cl	yksinkert.sidos	H
	2-22	Cl	-CH ₂ -	Na
	2-23	Cl	-CH ₂ -	H
	2-24	Cl	-(CH ₂) ₂ -	Na
30	2-25	Cl	-(CH ₂) ₂ -	H
	2-26	Cl	-(CH ₂) ₃ -	Na
	2-27	Cl	-(CH ₂) ₃ -	H
	2-28	Cl	-(CH ₂) ₄ -	Na

Taulukko 2 jatk.

5	Yhd. n:o	R ¹	W	Z
	2-29	H	-(CH ₂) ₅ -	H
	2-30	H	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	H
	2-31	Me	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	H
	2-32	Cl	-CH ₂ -C(CH ₃) ₂ -CH ₂ -	H

10

Taulukko 3

15	Yhd. n:o	R ¹	R ²	R ³	W	Z
	3-1	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	H
20	3-2	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	Na
	3-3	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	H
	3-4	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	Na
	3-5	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	H
	3-6	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	Na
25	3-7	Me	-CH=CH-CH=CH-		-(CH ₂) ₂ -	H
	3-8	Me	-CH=CH-CH=CH-		-(CH ₂) ₃ -	H

Edellä luetelluista yhdisteistä edullisia yhdisteitä ovat yhdisteet n:ot:

1-4. 5-[4-(3,5,6-Trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli-metoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dionin natriumsuola;

5

1-5. 5-{4-[2-(3,5,6-Trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)etoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dioni;

1-7. 5-{4-[3-(3,5,6-Trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)propoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dioni;

10

1-8. 5-{4-[3-(3,5,6-Trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)propoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dionin natriumsuola; ja

1-9. 5-{4-[4-(3,5,6-Trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)butoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dioni.

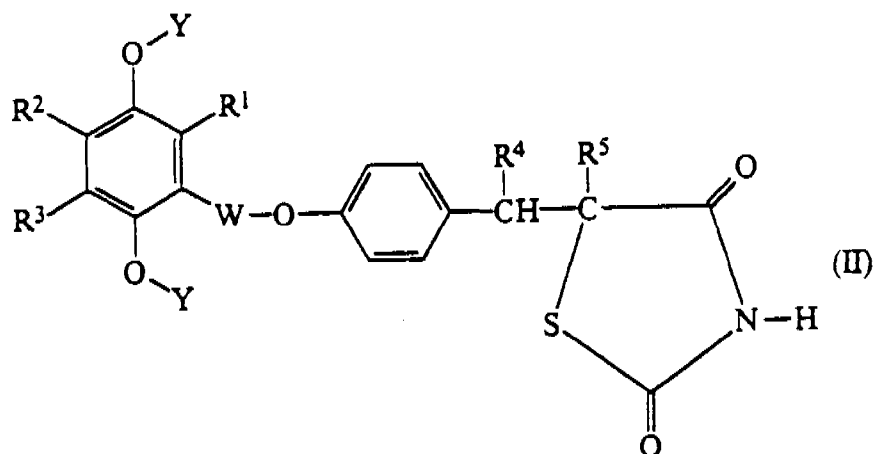
15

Edullisemmat yhdisteet ovat yhdisteet n:ot 1-5 ja 1-8, yhdisteen n:o 1-5 ollessa edullisin.

20

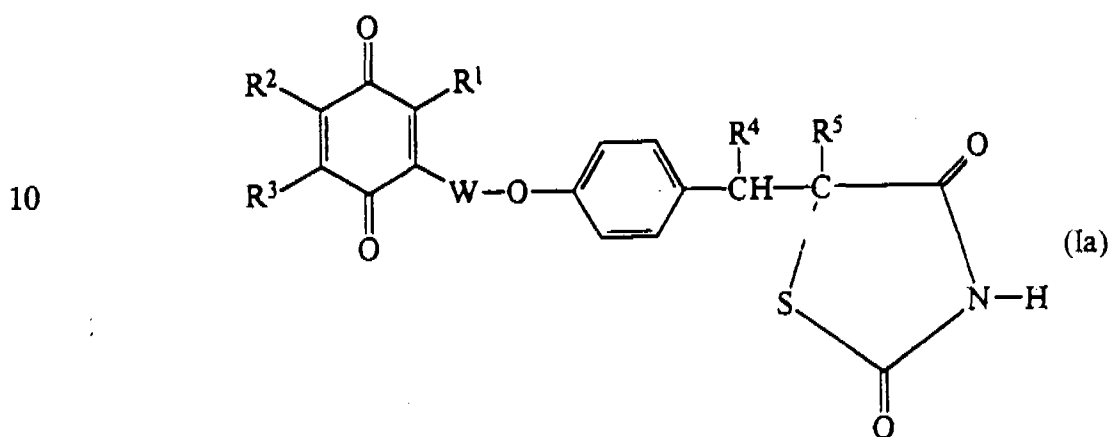
Esillä olevan keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa erilaisilla menetelmillä, jotka ovat tunnettuja tämän tyyppisen yhdisteen valmistukseen. Esimerkiksi yleisesti ottaen ne voidaan valmistaa hapettamalla kaavan (II) mukainen yhdiste:

25



30

(jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja W ovat, kuten edellä määriteltiin ja Y on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, alifaattinen karboksyyliasyyliryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, karboksyklinen aromaattinen karboksyyliasyyliryhmä tai alkoksialkyyliryhmä, jossa jokaisessa alkyyli- tai alkoksiosassa on 1-4 hiiliatomia),
 5 jolloin saadaan kaavan (Ia) mukainen yhdiste:



15

(jossa R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 ja W on kuten edellä määriteltiin) ja kun R^4 ja R^5 kumpikin on vetyatomi, haluttaessa hapettamalla mainittu yhdiste, jolloin saadaan kaavan (Ia) mukainen yhdiste, jossa R^4 ja R^5 yhdessä muodostavat yksittäisen sidoksen ja haluttaessa muodostetaan tuotteen suola.

20

Kun Y on alkyyliryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa on 1-5 hiiliatomia ja esimerkkejä on annettu niiden alkyyliryhmien yhteydessä, joita ryhmä R^1 voi edustaa, edullisesti metyyli- ja etyyli- alkyyliryhmä. Kun Y on alifaattinen karboksyylinen asyyliryhmä, tämä voi olla suora tai haarautunut ketju, jossa on 1-6 hiiliatomia ja esimerkkejä ovat formyyli-, asetyyli-, propionyyli-, butyryyli-, isobutyryyli-, valeryyli-, isovaleryyli-, pivaloyyli- ja heksanoyyli- alkyyliryhmät, edullisesti asetyyli- alkyyliryhmä. Kun Y on karboksyklinen aromaattinen karboksyyliasyyliryhmä, aromaattisessa osassa voi olla 6-10 hiiliatomia karboksykliisessä renkaassa ja esimerkkejä ovat bentsoyli- ja naftoyyli- alkyyliryhmät. Kun Y on alkoksialkyyliryhmä,
 25 jokaisessa alkyyli- ja alkoksiosassa on 1-4 hiiliatomia ja esimerkkejä ovat metoksimetyyli-, etoksimetyyli-, propoksimetyyli-, butoksimetyyli-, 2-metoksietyyli-, 2-etoksietyyli-, 2-propoksietyyli-, 2-butoksietyyli-, 3-metoksipropyyli- ja 4-

30

metoksibutyyliryhmät. Pidämme erityisen edullisena, että Y olisi metyyli- tai asetyyli-ryhmä.

5 Vaihtehtoisesti kaavan (Ia) mukaiset yhdisteet, joissa W on yksinkertainen sidos ja R^4 ja R^5 kumpikin ovat vetyatomeja, voidaan valmistaa reaktiolla, joka myöhemmin on kuvattu reaktiokaaviossa C.

Kaavan (II) mukaiset yhdisteet ja niiden suolat ovat merkittävän arvokkaita välituotteina kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistukseen.

10

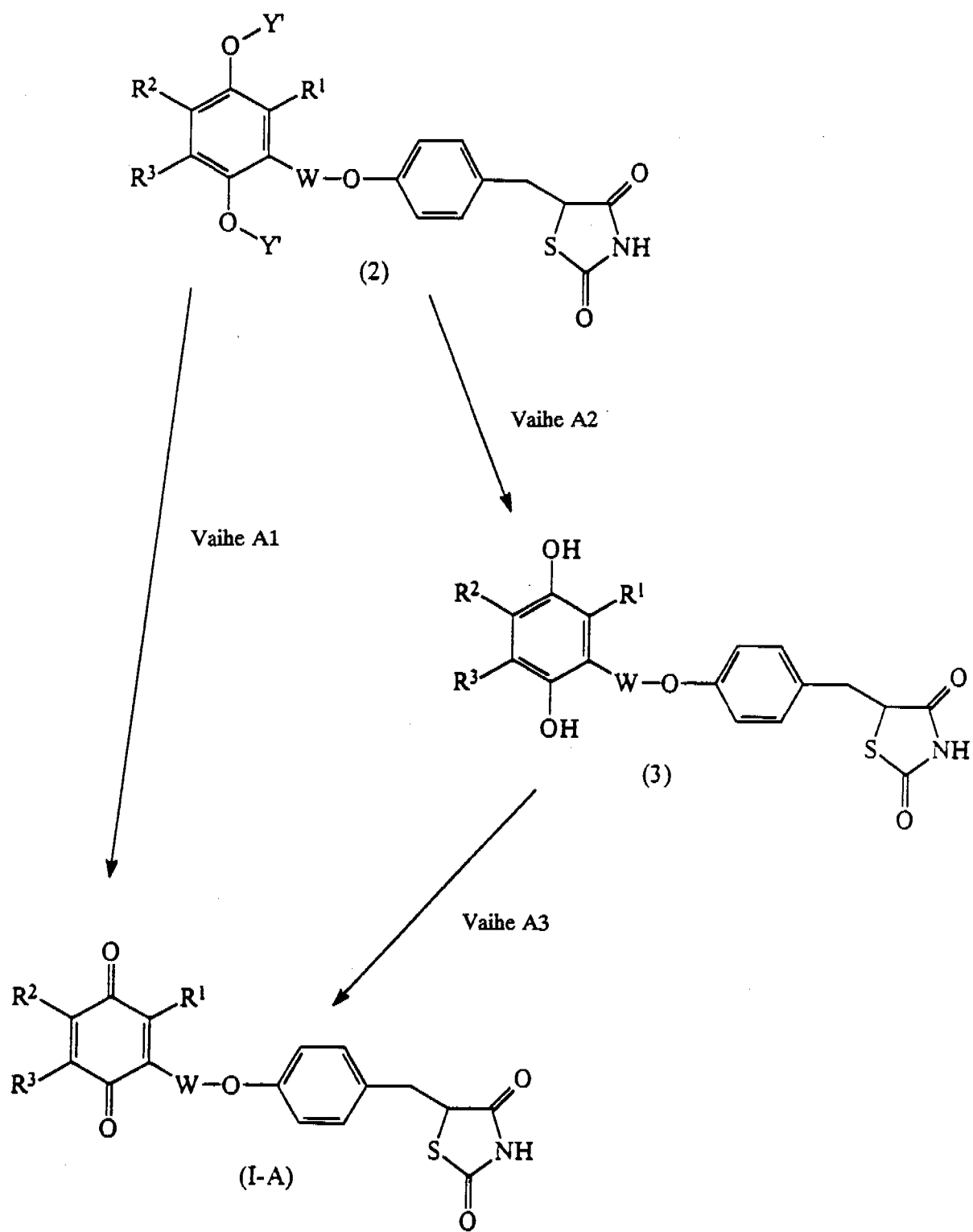
Yksityiskohtaisemmin esillä olevan keksinnön yhdisteet voidaan valmistaa, kuten on kuvattu seuraavissa reaktiokaavioissa A, B, C ja D.

Reaktiokaavio A

15

Reaktiokaaviossa A haluttu kaavan (I-A) mukainen yhdiste valmistetaan kaavan (2) mukaisesta välituotteesta, joka voidaan valmistaa, kuten on kuvattu reaktiokaavioissa E, F, G tai H, joka kuvataan myöhemmin, valinnaisesti kaavan (III) mukaisen välituotteen kautta.

20



Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 ja W on määritelty kuten edellä ja Y' on alkyyliryhmä, asyyliryhmä tai alkoksialkyyliryhmä, kuten on määritelty ja on annettu esimerkkejä edellä ryhmän Y :n yhteydessä.

- 5 Tämän reaktiokaavion vaiheessa A1 haluttu kaavan (I-A) mukainen yhdiste valmistetaan hapettamalla kaavan (2) mukainen välituote suoraan. Esimerkiksi kun Y' kaavan (2) mukaisessa yhdisteessä on alempi alkyyliryhmä, varsinkin metyyliiryhmä, haluttu kaavan (I-A) mukainen yhdiste voidaan valmistaa käsittelemällä kaavan (2) mukaista välituotetta seriumammoniumnitraatilla menetelmällä, jonka on kuvannut Fieser & Fieser, "*Reagents for Organic Synthesis*", Vol. 7, sivu 10 55, Wiley-Interscience Publication, toimittanut John Wiley & Sons, jonka sisältöön viitataan tässä.

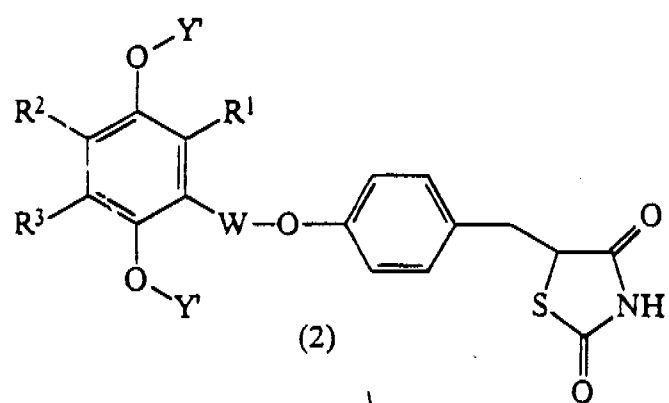
- Hapetusreaktio, jossa käytetään seriumammoniumnitraattia, suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetävän liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: vesi; 15 nitriilit, kuten asetnitrili; ketonit, kuten asetoni; ja kahden tai useamman näiden liuottimien seokset. Käytetyn seriumammoniumnitraatin määrää ei erityisemmin rajoiteta, mutta edullista on käyttää 1-10 moolia seriumammoniumnitraattia per mooli kaavan (2) mukaista välituotetta.

- Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä, vaikkakin edullinen lämpötila riippuu 25 lähtöaineiden ja liuottimien laadusta, pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa $-10 - 40^{\circ}\text{C}$. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja käytettyjen reagenssien ja liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, useita minuutteja - useita kymmeniä tunteja tavallisesti riittää. 30

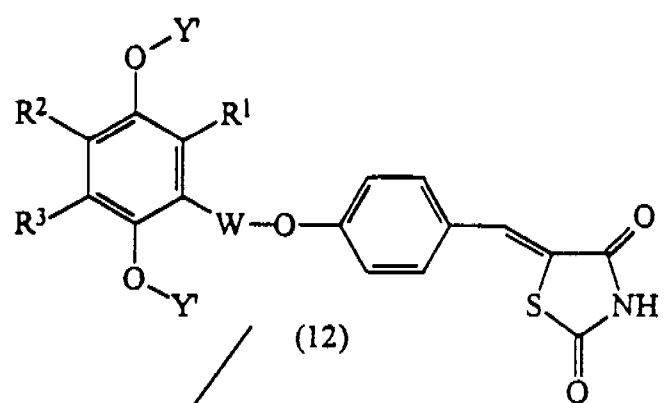
- Tämän reaktiokaavion vaiheessa A2 valmistetaan ensin kaavan (3) mukainen välituote kaavan (2) mukaisesta välituotteesta ja sitten sen annetaan reagoida halutuksi kaavan (I-A) mukaiseksi yhdisteeksi. Kaavan (2) mukaisen välituotteen konversio kaavan (3) mukaiseksi välituotteeksi voidaan suorittaa esimerkiksi tavanomaisella hydrolyysireaktiolla. Kun Y' on esimerkiksi asetyyli- tai metoksimetyyliryhmä, se hydrolysoidaan kaavan (3) mukaisen yhdisteen saamiseksi ja sitten tuote hapetetaan tavanomaisesti esimerkiksi ilmahapetuksella tai hapetuksella käyttämällä metalli-onia (kuten ferri- tai kupari-onia) tai käyttämällä magaanidioksidia halutun kaavan (I-A) mukaisen yhdisteen saamiseksi. Molemmat nämä reaktiot voidaan suorittaa käyttämällä reagensseja ja reaktio-olosuhteita, jotka ovat hyvin tunnettuja alalla.

Reaktiokaavio B

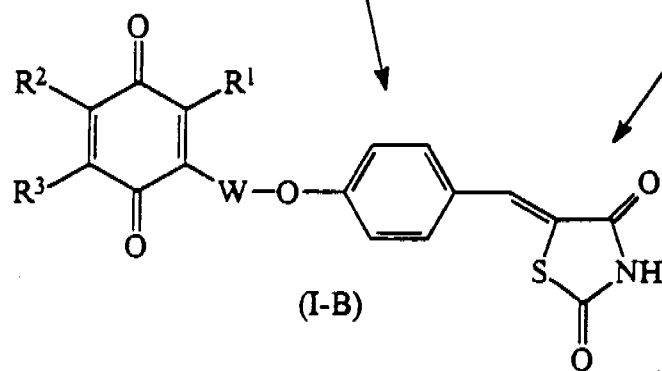
- 15 Reaktiokaavio B kuvaa kaavan (I-B) mukaisten yhdisteiden valmistuksen, joissa R^4 ja R^5 yhdessä ovat yksinkertainen sidos.



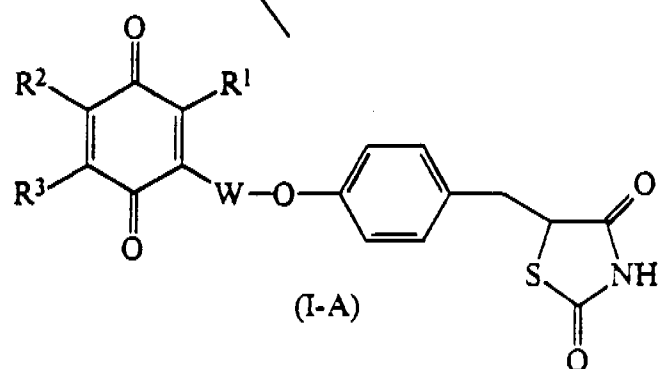
Vaihe B1



Vaihe B2



Vaihe B3



Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 , W ja Y' on määritelty kuten edellä.

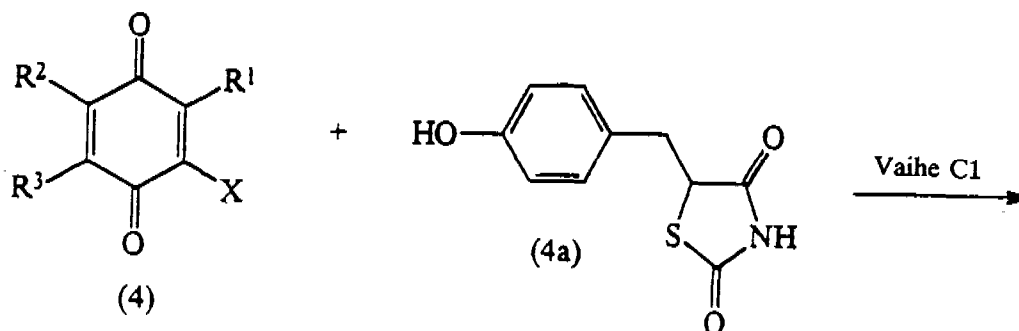
Tämän reaktiokaavion vaiheessa B1 haluttu kaavan (I-B) mukainen yhdiste voidaan valmistaa hapettamalla kaavan (I-A) mukainen yhdiste, joka on saatettu valmistaa, kuten on kuvattu reaktiokaaviossa A tai hapettamalla kaavan (2) mukainen välituote tai kaavan (12) mukainen välituote, joka kuvataan myöhemmin. Nämä hapetusreaktiot voidaan esimerkiksi suorittaa käyttämällä menetelmiä, jotka on kuvattu reaktiokaavion vaiheessa A1 käyttämällä seriumammoniumnitraattia.

10

Reaktiokaavio C

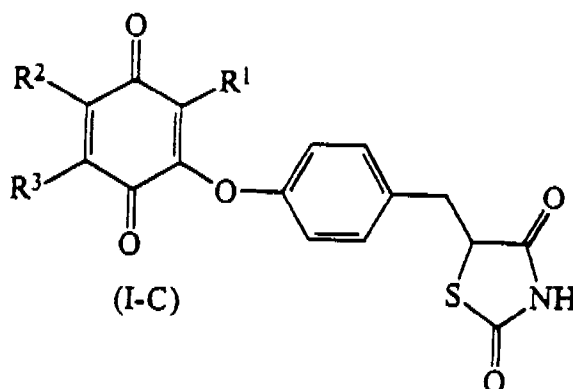
Reaktiokaaviossa C haluttu kaavan (I-C) mukainen yhdiste, jossa W on yksinkertainen sidos, voidaan valmistaa. Reaktio on erityisen käyttökelpoinen yhdisteiden valmistukseen, joissa R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat bentseenirenkaan, joka on substituoinaton tai joka on substituoitu, kuten on määritelty edellä.

20



25

30

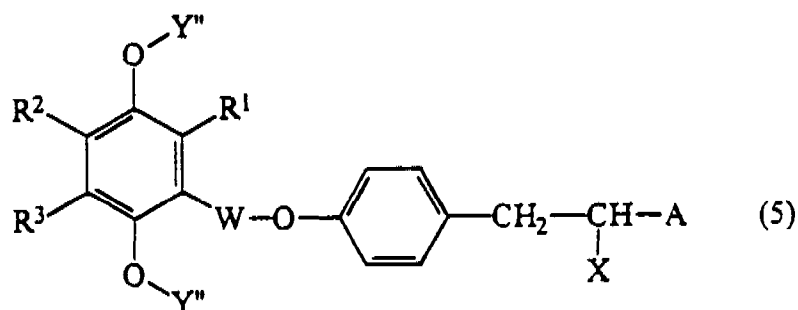


Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 ja R^3 ovat kuten edellä määriteltiin ja X on halogeeniatomi, kuten kloori-, bromi- tai jodiatomi.

Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti emäksen läsnäollessa tai käyttämäl-
 5 lä kaavan (4a) mukaisen 5-(4-hydroksibentsyyli)tiatsolidini-2,4-dionin alkalime-
 tallisuolaa (esimerkiksi natriumsuolaa). Emäs ja liuotin, joita voidaan käyttää
 tähän reaktioon kuten myös reaktiolämpötila ja reaktioon vaadittu aika, ovat
 samanlaisia kuin myöhemmin kuvattavan reaktiokaavion G menetelmissä.

10 Vaihtehtoisesti annetaan kaavan (4) mukaisen yhdisteen reagoida 4-hydroksinit-
 robentseenin tai sen suolan kanssa, jolloin saadaan 3-halo-2-(4-nitrofenoksi)-1,4-
 naftokinonin johdannainen ja sitten tuote muutetaan kaavan (5) mukaiseksi
 yhdisteeksi:

15



20

(jossa R^1 , R^2 , R^3 ja W on määritelty kuten edellä, Y'' on metyyli- tai asetyyli-
 25 ryhmä ja A on karboksyyli-, alkoksikarbonyyli- tai karbamoyyliryhmä tai kaavan
 -COOM mukainen ryhmä) kirjallisuudessa kuvatulla menetelmällä, joka on
 kuvattu reaktiokaaviossa E ja tämän jälkeen. Esimerkkejä alkoksikarbonyyliryh-
 mistä, joita A voi edustaa, ovat metoksikarbonyyli-, etoksikarbonyyli-, isopro-
 poksikarbonyyli- ja butoksikarbonyyliryhmät. Kaavan -COOM mukaisessa
 30 ryhmässä M on kationi, esimerkiksi ekvivalenttikationi, kuten metalliatomi
 (esimerkiksi natrium, kalium, kalsium tai alumiini) tai ammoniumioni. Sen
 jälkeen kun reaktiokaavion E menetelmä on suoritettu, voidaan valmistaa kaavan

(2) mukainen yhdiste kaavan (5) mukaisesta yhdisteestä. Reaktio suoritetaan samoissa olosuhteissa kuin on kuvattu reaktiokaaviossa E. Sen jälkeen seuraamalla menetelmää, joka on kuvattu reaktiokaaviossa A tai B, haluttu kaavan (I) mukainen yhdiste voidaan valmistaa kaavan (2) mukaisesta yhdisteestä.

5

Reaktiokaavio D

Reaktiokaaviossa D haluttu kaavan (I) mukainen yhdiste, esimerkiksi sellainen, jossa Z on natriumatomi, voidaan valmistaa suolan muodossa, jossa imidiryhmän vetyatomi korvataan metalliatomilla antamalla kaavan (Ia) mukaisen yhdisteen reagoita sopivan emäksen kanssa tavanomaisella tavalla. Käytetyn emäksen laatua ei erityisemmin rajoiteta. Esimerkkejä sellaisista emäksistä ovat: natriumhydroksidi, alkoholaatit, kuten natriummetoksidi tai natriumetoksidi ja orgaanisten happojen natriumsuolat, kuten natrium-2-etyyliheksanoaatti. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Edullinen liuotin voi vaihdella riippuen käytetyn emäksen laadusta, mutta esimerkkejä liuottimista, joita voidaan käyttää, ovat: alemmat alkoholit, kuten metanoli tai etanoli; esterit, kuten etyyliasetaatti tai propyyliasetaatti; eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; vesi; ja minkä vain kahden tai useamman edellä kuvattujen liuottimien seokset. Muiden metallien suolat, esimerkiksi kaliumin tai kalsiumin tai vastaavia emäksisten aminohappojen suoloja tai muita orgaanisia emäksiä voidaan valmistaa samalla tavalla kuin edellä kuvatut natriumsuolat.

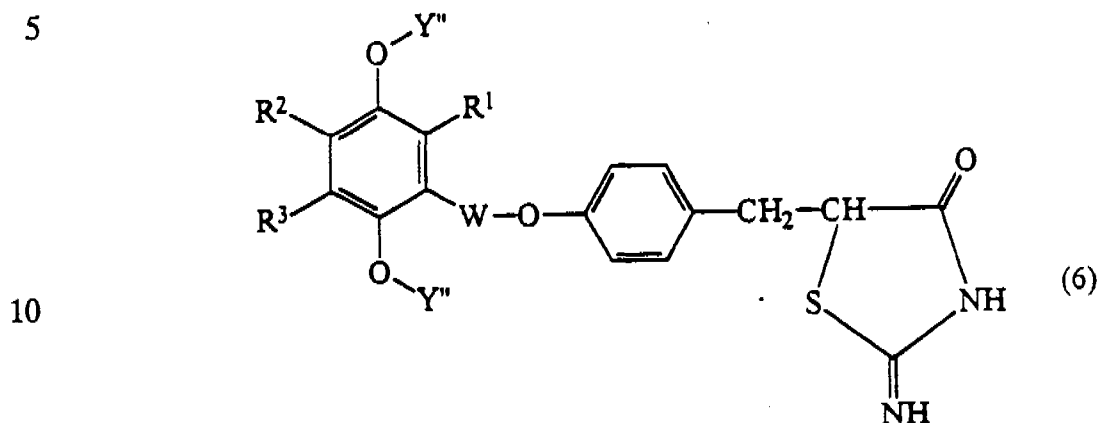
25

Reaktiokaavio E ja seuraavat reaktiokaaviot liittyvät kaavan (2) mukaisen välituotteen valmistukseen.

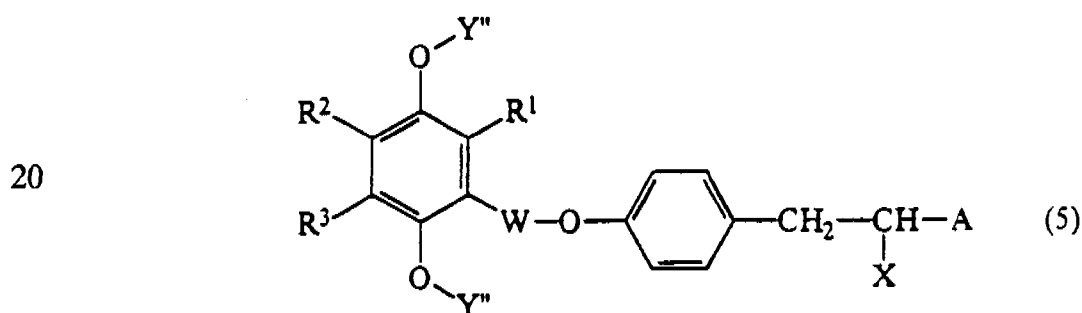
30 Reaktiokaavio E

Reaktiokaaviossa E on kuvattu menetelmä, joka on kuvattu Euroopan patentti-

julkaisussa n:o 139 421 (japanilainen patenttihakemus Kokai n:o Sho 60-51189 = japanilainen patenttijulkaisu n:o Hei 2-31079). Tässä menetelmässä kaavan (6) mukainen välituote:



(jossa R^1 , R^2 , R^3 , W ja Y'' on määritelty kuten edellä) valmistetaan antamalla kaavan (5) mukaisen yhdisteen:

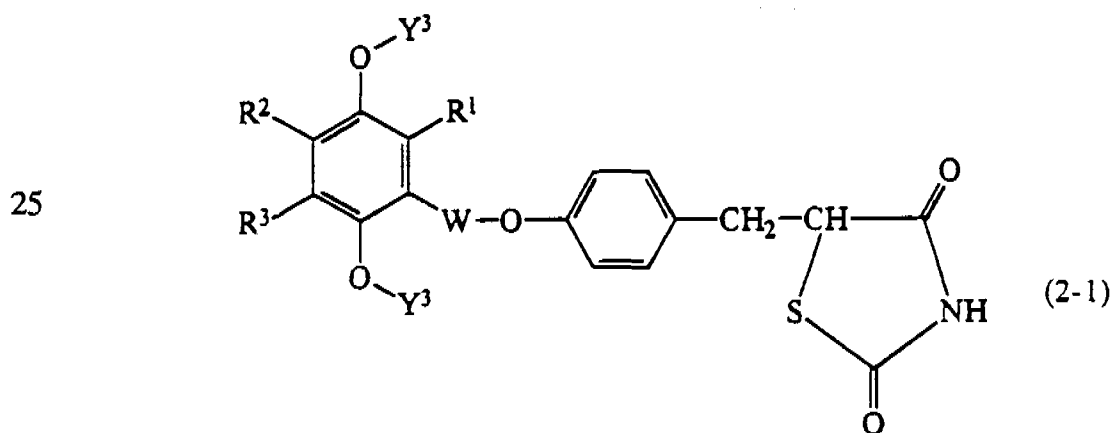


25 (jossa R^1 , R^2 , R^3 , W, X, Y'' ja A on määritelty kuten edellä) reagoida tioureaan kanssa. Kaavan (5) mukainen yhdiste voidaan valmistaa selityksen menetelmällä, joka liittyy α -halokarboksyylihappoihin ja/tai "Viite-esimerkkeihin" mainitussa patentissa.

30 Kaavan (5) mukaisen yhdisteen reaktio tioureaan kanssa suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai

siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin
 jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: alkoholit, kuten metanoli,
 etanoli, propanoli, butanoli tai etyleeniglykolimonometyylietteri; eetterit, kuten
 tetrahydrofuraani tai dioksaani; ketonit, kuten asetonit; sulfoksidit, kuten
 5 dimetyylisulfoksidi tai sulfolaani; ja amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyy-
 liasetamidi. Kaavan (5) mukaisen yhdisteen moolisuhdetta ei erityisemmin rajoi-
 teta käytettyyn tioureaan nähden, mutta reaktio suoritetaan edullisesti käyttämäl-
 lä vähintään tioureaan lievää mooliylimäärää suhteessa kaavan (5) mukaiseen
 yhdisteeseen. On edullisempaa käyttää 1-2 moolia tioureaa per moolia kaavan
 10 (5) mukaista yhdistettä. Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja
 täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle, vaikkakin edullinen
 lämpötila voi vaihdella riippuen lähtöaineiden ja liuottimien laadusta. Yleensä
 pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 80-150 °C. Reaktioon vaadittu
 aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon
 15 reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä
 että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 1 -
 useita kymmeniä tunteja tavallisesti riittää.

Sen jälkeen yhä seuraamalla edellä viitatussa patentissa kuvattua menetelmää,
 20 voidaan valmistaa kaavan (2-1) mukainen välituote:



30

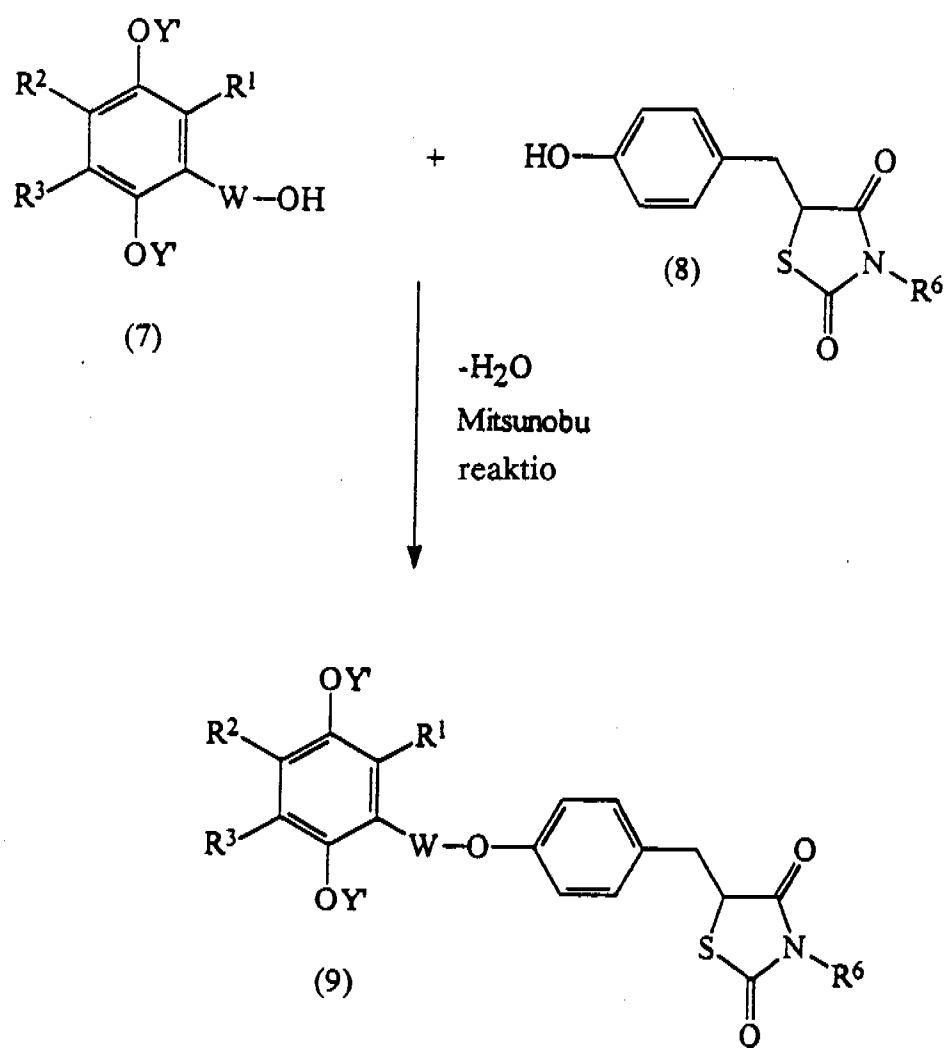
(jossa R^1 , R^2 , R^3 ja W on määritelty kuten edellä ja Y^3 on vetyatomi, metyyli-ryh-
 mä tai asetyyli-ryhmä) kaavan (6) mukaisen yhdisteen hydrolyysillä.



Missing

page/

pages



Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 , W ja Y' on määritelty kuten edellä ja R^6 on vetyatomi tai suojaryhmä.

- Reaktiokaaviossa F käytetään lähtöaineina kaavan (7) mukaista alkoholiyhdistettä, jossa R^1 , R^2 , R^3 , W ja Y' on määritelty kuten edellä, joka voidaan valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu esimerkiksi J. Am. Chem. Soc., 64, 440 (1942), J. Am. Chem. Soc., 94, 227 (1972), J. Chem. Soc. Perkin Trans. I, 1591 (1983), japanilainen patenttihakemus n:o Sho 58-83598 (= japanilainen patenttijulkaisu n:o Hei 1-33114), japanilainen patenttihakemus n:o Sho 58-174342 (= japanilainen patenttijulkaisu Hei n:o 1-39411) tai J. Takeda Res. Lab., 45, n:o 3 & 4, 73 (1985) ja sen jälkeen tavanomaisella konversiolla ja kaavan (8) mukainen tiatsolidiniyhdistettä, joka on substituomaton tai joka on substituoitu suojaryhmällä. Kaavan (7) ja (8) mukaisille yhdisteille tehdään vedenpoistoreaktio esimerkiksi mitsunobu -reaktio (Fieser & Fieser, "*Reagents for Organic Synthesis*", Vol. 6, sivu 645, Wiley-Interscience Publication, toimittanut John Wiley & Sons), kaavan (9) mukaisen halutun yhdisteen saamiseksi.

- Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni tai tolueeni; alifaattiset hiilivedyt, kuten heksaani tai heptaani; eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; halogenisoidut hiilivedyt, erityisesti halogenisoidut alifaattiset hiilivedyt, kuten metyleenikloridi; ja sulfoksidit, kuten dimetyylisulfoksidi. Kaavan (7) mukaisen yhdisteen ja kaavan (8) mukaisen yhdisteen välinen moolisuhde ei ole erityisen kriittinen, mutta on edullista käyttää 1-3 moolia kaavan (8) mukaista yhdistettä per mooli kaavan (7) mukaista yhdistettä.

- Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle, vaikka edullinen lämpötila voi vaihdella riippuen lähtöaineiden ja käytetyn liuottimen laadusta. Yleensä pidämme sopivana

5 suorittaa reaktio lämpötilassa -20 - 150 °C. Reaktioon vaadittu aika voi vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, 10 minuuttia - useita kymmeniä tunteja tavallisesti riittää.

10 Kun näin saadulla kaavan (9) mukaisella yhdisteellä on suojaryhmä, esimerkiksi trityyliryhmä, suojanpoisto voidaan haluttaessa saavuttaa käsittelemällä orgaanisella hapolla, kuten trifluorietikkahapolla kaavan (2) mukaisen välituotteen tuottamiseksi. Suojanpoistoreaktio voidaan suorittaa liuottimen läsnäollessa tai poissaollessa. Kun reaktio suoritetaan liuottimen läsnäollessa, esimerkkejä liuottimista, joita voidaan käyttää, ovat: eetterit, kuten tetrahydrofuraani tai dioksaani; ja metyleenikloridi. Trifluorietikkahapon ja kaavan (9) mukaisen välituotteen välinen moolisuhde on edullisesti 0,5:1 - trifluorietikkahapon suuri
15 ylimäärä.

Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle, vaikkakin edullinen lämpötila voi vaihdella riippuen lähtöaineiden ja käytetyn liuottimen laadusta. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa -20 - 40 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reaktion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, useita minuutteja - useita kymmeniä tunteja tavallisesti riittää.

25

Reaktiokaavio G

Tässä menetelmässä valmistetaan kaavan (9) mukainen välituote konvergoimalla kaavan (7) mukainen yhdiste (katso reaktiokaavio F) aktiiviseksi esterijohdannaiseksi tai halogenisoiduksi yhdisteeksi ja sitten antamalla tuotteen reagoida kaavan (8) mukaisen yhdisteen kanssa.

30

Kaavan (7) mukainen yhdiste voidaan konvergoida aktiiviseksi esterijohdannaiseksi, kuten metaanisulfonaatti, bentseenisulfonaatti tai tolueenisulfonaatti tavanomaisin keinoin tai halogenisoiduksi yhdisteeksi, kuten kloridi, bromidi tai jodidi myös tavanomaisella tavalla. Kaavan (9) mukainen haluttu yhdiste voidaan sitten valmistaa antamalla aktiivisen esteriyhdisteen tai halogenisoidun yhdisteen reagoita siten saadun kaavan (8) mukaisen yhdisteen kanssa, joka kaava on esitetty on reaktiokaaviossa F.

Aktiivisen esteriyhdisteen tai halogenisoidun yhdisteen reaktio kaavan (8) mukaisen yhdisteen kanssa suoritetaan normaalisti emäksen läsnäollessa, esimerkiksi epäorgaanisen emäksen, kuten alkalimetallikarbonaatin (esimerkiksi natriumkarbonaatti tai kaliumkarbonaatti) tai alkalimetallihydroksidin (esimerkiksi natriumhydroksidi tai kaliumhydroksidi); tai alkalimetallialkoholaatin, joka on esimerkiksi natriummetoksi, natriumetoksidi tai kalium-t-butoksidi tai metallihydridin, joka on esimerkiksi natriumhydridi, kaliumhydridi tai litiumhydridi. Reaktio suoritetaan normaalisti ja edullisesti liuottimen läsnäollessa. Käytetyn liuottimen laatua ei erityisemmin rajoiteta, sillä edellytyksellä että sillä ei ole haitallista vaikutusta reaktioon tai siihen sisältyviin reagensseihin ja että se kykenee liuottamaan reagenssit ainakin jossain määrin. Käytetty edullinen liuotin voi vaihdella riippuen käytetyn emäksen laadusta. Esimerkkejä sopivista liuottimista ovat: aromaattiset hiilivedyt, kuten bentseeni, tolueeni tai ksyleeni; eetterit, kuten dietyylieetteri, tetrahydrofuraani tai dioksaani; amidit, kuten dimetyyliformamidi tai dimetyyliasetamidi; ja orgaaniset rikkiyhdisteet, kuten dimetyylisulfoksidi tai sulfolaani. Näistä amidit ovat edullisia. Kaavan (8) mukaisen emäksen välinen moolisuhde on normaalisti 0,5:1 - 5:1, edullisemmin 1:1 - 3:1. Kaavan (8) mukaisen yhdisteen ja aktiivisen esteriyhdisteen tai halogenisoidun yhdisteen välinen moolisuhde on normaalisti 0,5:1 - 4:1, edullisemmin 1:1 - 3:1.

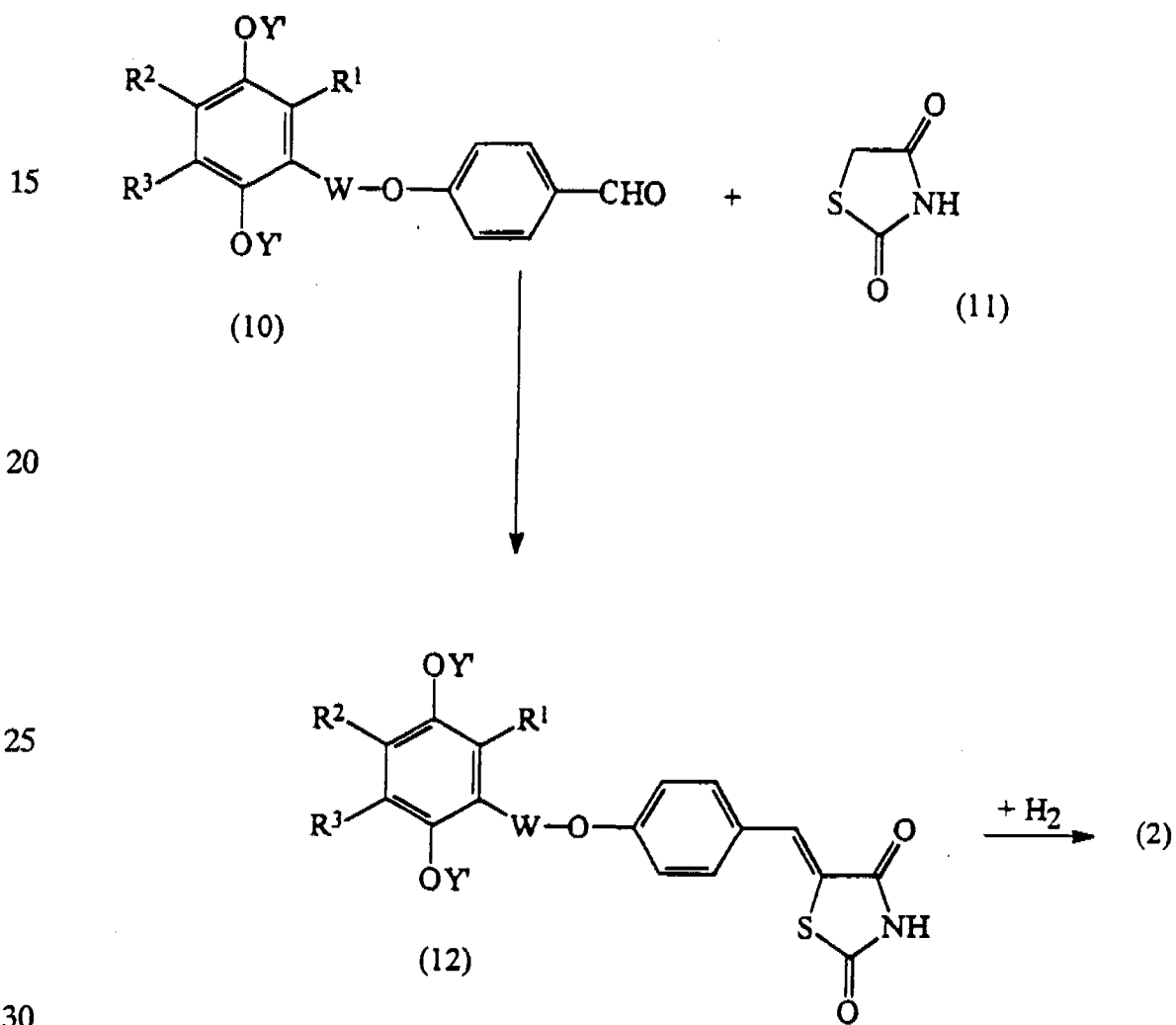
Reaktio voi tapahtua laajalla lämpötila-alueella ja täsmällinen reaktion lämpötila ei ole kriittinen keksinnölle. Yleensä pidämme sopivana suorittaa reaktio lämpötilassa 0-50 °C, edullisemmin lämpötilassa 5-20 °C. Reaktioon vaadittu aika voi myös vaihdella laajasti riippuen monista tekijöistä, joista huomattakoon reak-

tion lämpötila ja reagenssien ja käytetyn liuottimen laatu. Sillä edellytyksellä että reaktio kuitenkin suoritetaan edellä kuvatuissa edullisissa olosuhteissa, useita minuutteja - useita kymmeniä tunteja tavallisesti riittää. Suojaryhmä voidaan sitten haluttaessa eliminoida menetelmällä, joka on kuvattu reaktiokaaviossa F.

5

Reaktiokaavio H

Tässä menetelmässä kaaavan (2) mukainen välituote voidaan valmistaa menetelmällä, joka on kuvattu esimerkiksi Euroopan patenttijulkaisussa n:o 306 228 (= japanilainen patenttihakemus Kokai n:o Hei 1-131169).



Edellä olevissa kaavoissa R^1 , R^2 , R^3 , Y' ja W on määritelty kuten edellä.

Tässä reaktiokaaviossa kaavan (2) mukainen välituote voidaan valmistaa kaavan (10) aldehydyhdisteen, joka on valmistettu menetelmällä, joka on kuvattu edellä
 5 mainitussa patentissa ja kaavan (11) mukaisten tiatsolidini-2,4-dionin välisellä kondensointireaktiolla kaavan (12) mukaisen yhdisteen tuottamiseksi, jonka jälkeen tuote pelkistetään.

Kun jokin edellä olevista reaktioista on mennyt loppuun, halutut yhdisteet
 10 voidaan ottaa talteen reaktioseoksesta ja tarvittaessa puhdistaa tavanomaisin keinoin, esimerkiksi erilaisilla kromatografiatekniikoilla, kuten kolonnikromatografia tai jälleenkiteytys, jälleensaostus tai vastaavalla. Esimerkki tällaisesta talteenottomenetelmästä käsittää sen, että: lisätään liuotin reaktioseokseen ja sitten tislataan pois liuotin uutteesta. Näin saatu jäännös voidaan puhdistaa
 15 kolonnikromatografialla silikageelin läpi tai vastaavalla halutun yhdisteen saamiseksi puhtaana.

Lisäksi, kun saatu yhdiste käsittää erilaisten isomeerien seoksen, nämä isomeerit voidaan erottaa tavanomaisilla erottelukeinoilla sopivassa vaiheessa.

20

BIOLOGINEN VAIKUTUS

Esillä olevan keksinnön mukaisilla tiatsolidiniyhdisteillä oli erinomainen veren sokeria alentava vaikutus ja vaikutus inhiboida sokerin muodostumista maksassa
 25 testijärjestelmässä, jossa käytettiin perinnöllisesti sokeritautisia eläimiä. Siksi odotetaan, että keksinnön mukaiset yhdisteet tulevat olemaan käyttökelpoisia sokeritaudin, sokeritaudin jälkiseurausten, veren runsasrasvaisuuden, veren runsaan lipoperoksidien määrän, liikalihavuuteen liittyneen korkean verenpaineen, osteoporoosin ja vastaavan käsittelyyn ja/tai ehkäisyyn.

30

Keksinnön mukaisia yhdisteitä voidaan annostella eri muodoissa riippuen käsiteltävästä taudista ja potilaan tilasta, kuten hyvin tiedetään alalla. Kun

- esimerkiksi yhdisteet annostellaan suun kautta, ne voidaan formuloida tableteiksi, kapseleiksi, rakeiksi, pulvereiksi tai siirapeiksi; tai ruoansulatuskanavan ulkopuoliseen annosteluun ne voidaan formuloida ruiskuiksi (suonen sisään, lihaksen sisään tai ihon alaiseen ruiskutukseen), pisarainfuusiovalmisteiksi tai puikoiksi.
- 5 Sovellutukseen silmälimakalvon kautta, ne voidaan formuloida silmätipoiksi tai silmävoiteiksi. Nämä formuloinnit voidaan valmistaa tavanomaisin keinoin ja haluttaessa aktiivinen ainesosa voidaan sekoittaa mihin vain tavanomaiseen apuaineeseen, kuten kuljetusaineeseen, sidosaineeseen, hajotusaineeseen, voiteluaineeseen, korjausaineeseen, solubilisointiaineeseen, suspensioapuaineeseen,
- 10 seen, emulgointiaineeseen tai päällystysaineeseen. Vaikka annost riippuu potilaan oireista, iästä ja ruumiinpainosta, käsiteltävän tai ennaltaehkäisevän taudin luonteesta ja vakavuudesta, lääkkeen annostelureitistä ja -muodosta, aikuisille ihmispotilaalle suositellaan kuitenkin sokeritaudin hoitoon, sokeritaudin jäl-
- 15 kiseurausten ja/tai veren runsasrasvaisuuden hoitoon päivittäistä annosta yhdistettä 1-1000 mg ja tämä voidaan annostella yhtenä ainoana annoksena tai jaettuina annoksina.

Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden vaikutusta kuvataan seuraavilla esimerkeillä.

20

Koe

Verensokeria vähentävä vaikutus

- 25 Käytetyt koe-eläimet olivat KK -kannan sokeritautisia uroshiiriä, jokaisen ruumiinpainon ollessa enemmän kuin 40 g. Jokaiselle eläimelle annosteltiin suun kautta 50 mg/kg testiyhdistettä ja sitten annettiin syödä vapaasti 18 tuntia. Tämän jälkeen verta kerättiin hännän laskimoista ilman nukutusta. Veren glukoosiarvo (BGL) määriteltiin glukoosianalysointilaitteen avulla (GL-101, jota
- 30 tuottaa yhtiö Mitsubishi Kasei Co.).

Veren glukoosia vähentävä vaikutus laskettiin seuraavalla kaavalla:

Veren glukoosia alentava vaikutus (%) =

$$[(BGL_s - BGL_t)/BGL_s] \times 100$$

5 jossa:

BGL_s on BGL ryhmässä, jolle annosteltiin liuotinta; ja

BGL_t on BGL ryhmässä, jolle annosteltiin testiyhdistettä.

10

Tulokset on esitetty seuraavassa taulukossa, jossa jokainen keksinnön mukainen yhdiste tunnistetaan jonkin seuraavan esimerkin numerolla, jossa sen valmistusta kuvataan.

15 Vertailuyhdisteenä käytimme testiyhdistettä 5-{4-[2-metyyli-2-hydroksi-4-(3,5,6-trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)]butoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dioni, joka on esimerkin 1 mukainen yhdiste, joka on kuvattu Euroopan patenttjulkaisussa n:o 441 605). Tämä tunnistetaan yhdisteenä "Vertailu".

20

Taulukko

	Yhdiste	BGL vähennysvaikutus (%)
25	Esimerkin 2 yhdiste	28,8
	Esimerkin 5 yhdiste	30,4
	Esimerkin 6 yhdiste	30,5
	Esimerkin 8 yhdiste	19,7
	Esimerkin 9 yhdiste	22,1
30	Vertailu	-0,5

Kuten voidaan nähdä tuloksista, jotka on esitetty taulukossa, esillä olevan keksinnön mukaisilla yhdisteillä oli paljon suurempi vaikutus kuin tekniikan tason yhdisteellä.

- 5 Esillä olevan keksinnön mukaisten yhdisteiden valmistusta kuvataan vielä seuraavien ei-rajoittavien esimerkkien avulla ja erilaisten välituotteiden valmistusta, joita käytetään näissä esimerkeissä, kuvataan sen jälkeisissä valmistusesimerkeissä. Monet esimerkeistä viittaavat edellä oleviin reaktiokaavioihin; siten esimerkeissä "Menetelmä A-1" viittaa reaktiokaavion A vaiheen 1 menetelmään, "Menetelmä D" viittaa reaktiokaavion D menetelmää ja niin edelleen.
- 10

ESIMERKKI 1 - (Menetelmä A-1)

- 15 5-[4-(3,5,6-Trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yylioksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni (yhdiste n:o 1-1)

- Liuos, joka sisälsi 2,1 g seriumammoniumnitraattia seoksessa, joka sisälsi 2 ml vettä ja 2 ml asetnitriliä, lisättiin pisara kerrallaan lämpötilassa 0 °C liuokseen, joka sisälsi 0,4 g 5-[4-(2,4,5-trimetyyli-3,6-dimetoksifenoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dionia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 2) 3 ml:ssa asetnitriliä ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen, jonka jälkeen se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin sitten vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten uutteesta tislamalla alennetussa paineessa ja siten saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä bentseenin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 260 mg otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 153-156 °C (hajotessa).
- 20
- 25

ESIMERKKI 2 - (Menetelmä D)

5- $\{4-[3-(3,5,6\text{-Trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli})\text{propoksi}]\text{bentsyyli}\}$ tiasolidini-2,4-dionin natriumsuola (yhdiste n:o 1-8)

5

39 mg natrium-2-etyyliheksanoaattia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 97 mg 5- $\{4-[3-(3,5,6\text{-trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli})\text{propoksi}]\text{bentsyyli}\}$ tiatsolidini-2,4-dionia (valmistettu kuten kuvataan esimerkissä 8) 4 ml:ssa etyyliasetaattia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 18 tuntia. Tämän jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa ja näin saatu jäännös kiteytettiin heksaanista, jolloin saatiin 98 mg otsikkoyhdistettä keltaisina kiteinä, joiden sulamispiste oli 238-242 °C (hajotessa).

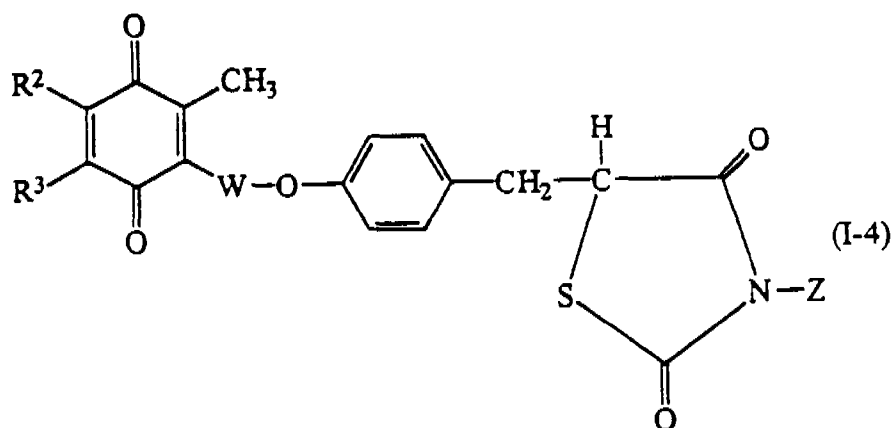
10

ESIMERKIT 3-16

15

Suorittamalla samantapaisia menetelmiä kuin ne, jotka on kuvattu edellä olevissa esimerkeissä 1 ja 2, valmistimme myös kaavan (I-4) mukaiset yhdisteet:

20



25

jossa R^2 , R^3 , W ja Z on määritelty taulukossa 4. Taulukossa palsta "Kuten esim. n:o" tarkoittaa esimerkin numeroa, jonka menetelmä suoritettiin.

30

Tässä ja sen jälkeisissä taulukoissa käytettiin seuraavia lyhenteitä:

Ac = asetyyli
Me = metyyli
MeO = metoksi
s.p. = sulamispiste

- 5 (d) on hajoamispiste;
(s) on pehmenemispiste; ja
palstassa "W" merkki "-" tarkoittaa yksinkertaista sidosta.

Taulukko 4

5	Esim. n:o	Yhd. n:o	Kuten esim. n:o	R ²	R ³	W	Z	Ominaisuus s.p. (°C)
	3	1-2	2	Me	Me	-	Na	280-290 (d)
	4	1-3	1	Me	Me	-CH ₂ -	H	179-181 (d)
10	5	1-4	2	Me	Me	-CH ₂ -	Na	190-193 (d)
	6	1-5	1	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	H	157-158
	7	1-6	2	Me	Me	-(CH ₂) ₂ -	Na	noin 210 (d)
	8	1-7	1	Me	Me	-(CH ₂) ₃ -	H	118-120 (d)
15	9	1-9	1	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	H	vahtomainen keltainen pulveri*
	10	1-10	2	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	Na	219-221 (d)
	11	1-15	1	MeO	MeO	-CH ₂ -	H	vahtomainen keltainen pulveri*
	12	1-16	2	MeO	MeO	-CH ₂ -	Na	70-72 (s)
20	13	1-19	1	MeO	MeO	-(CH ₂) ₃ -	H	60-70 (s)
	14	1-20	2	MeO	MeO	-(CH ₂) ₃ -	Na	noin 195 (d)
	15	1-21	1	MeO	MeO	-(CH ₂) ₄ -	H	punainen lasi*
	16	1-22	2	MeO	MeO	-(CH ₂) ₄ -	Na	198-201 (d)

25

* Esimerkin 9 mukaisen yhdisteen yhdinmagneettinen resonanssispektri

(δ ppm, CHCl₃):

1,63 (2H, multipletti);

1,83 (2H, multipletti);

30 2,01 (6H, singletti);

2,03 (3H, singletti);

2,55 (2H, tripletti, J = 7 Hz);

3,10 (1H, dublettien dubletti, J = 14 & 9 Hz);

3,45 (1H, dublettien dubletti, J = 14 & 4 Hz);

- 3,96 (2H, tripletti, $J = 6$ Hz);
 4,50 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 4 Hz);
 6,83 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 7,13 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 5 8,24 (1H, leveä singletti).

* Esimerkin 11 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri (δ ppm, CDCl_3):

- 2,16 (3H, singletti);
 10 3,15 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 9 Hz);
 3,45 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 4 Hz);
 4,02 (3H, singletti);
 4,07 (3H, singletti);
 4,51 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 4 Hz);
 15 4,93 (2H, singletti);
 6,90 (2H, dubletti, $J = 7$ Hz);
 7,16 (2H, dubletti, $J = 7$ Hz);
 8,27 (1H, leveä singletti).

- 20 * Esimerkin 15 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri (δ ppm, CDCl_3):

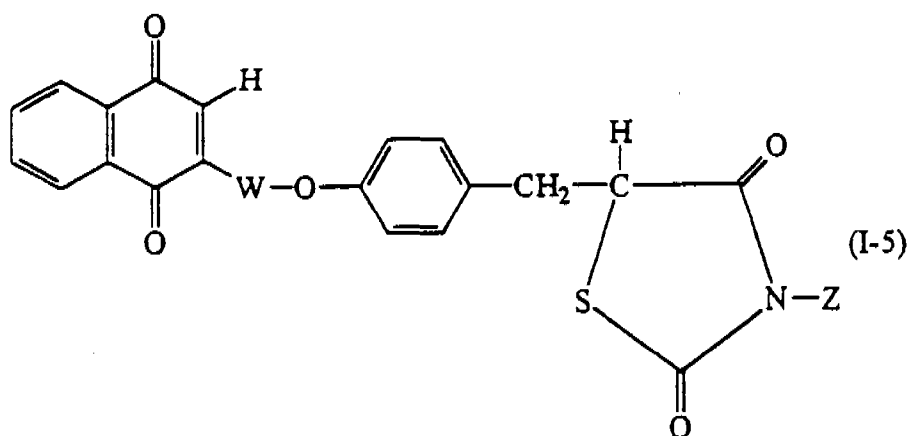
- 1,5-1,9 (6H, multipletti);
 2,03 (3H, singletti);
 2,54 (2H, tripletti, $J = 8$ Hz);
 25 3,11 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 9 Hz);
 3,44 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 4 Hz);
 3,98 (3H, singletti);
 3,99 (3H, singletti);
 4,50 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 4 Hz);
 30 6,83 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 7,13 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 7,97 (1H, leveä singletti).

ESIMERKIT 17-22

Suorittamalla samantapaisia menetelmiä kuin ne, jotka on kuvattu edellä olevissa
esimerkeissä 1 ja 2, valmistimme myös kaavan (I-5) mukaiset yhdisteet:

5

10



- 15 jossa W ja Z on määritelty taulukossa 5. Taulukossa sarake "Kuten esim. n:o" näyttää sen esimerkin numeron, jonka menettelyä seurataan. Käytetyt lyhennykset on annettu edellä taulukossa 4.

Taulukko 5

	Esim. n:o	Yhd. n:o	Kuten esim. n:o	W	Z	Ominaisuus s.p. (°C)
5	17	2-5	1	-(CH ₂) ₂ -	H	vaalean keltainen pulveri, 163-166
10	18	2-6	2	-(CH ₂) ₂ -	Na	ruskea pulveri >200 (d)
	19	2-7	1	-(CH ₂) ₃ -	H	vaalean keltainen pulveri*, 76-82 (s)
15	20	2-8	2	-(CH ₂) ₃ -	Na	vaalean keltainen pulveri*, 236-239 (d)
	21	2-9	1	-(CH ₂) ₄ -	H	vaalean keltainen 145-147
20	22	2-10	2	-(CH ₂) ₄ -	Na	vaalean keltainen 234-236 (d)

* Esimerkin 19 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri (δ ppm, CDCl₃):

- 25 2,03-2,16 (2H, multipletti);
 2,78 (2H, tripletti, J = 8 Hz);
 3,12 (1H, dublettien dubletti, J = 15 & 9 Hz);
 3,42 (1H, dublettien dubletti, J = 15 & 4 Hz);
 4,03 (2H, tripletti, J = 6 Hz);
- 30 4,50 (1H, dublettien dubletti, J = 9 & 4 Hz);
 6,78 (2H, dubletti, J = 9 Hz);
 6,80 (1H, singletti);
 7,12 (2H, dubletti, J = 9 Hz);
 7,71-7,77 (2H, multipletti);
- 35 8,02-8,13 (2H, multipletti);
 8,20 (1H, leveä singletti).

* Esimerkin 20 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri (δ ppm, CDCl_3):

1,96-2,04 (2H, multipletti);

2,58-2,76 (2H, multipletti);

5 2,62 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 10 Hz);

3,30 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 3 Hz);

4,00 (2H, tripletti, $J = 6$ Hz);

4,12 (1H, dublettien dubletti, $J = 10$ & 3 Hz);

6,75 (2H, dubletti, $J = 8$ Hz);

10 6,94 (1H, singletti);

7,07 (2H, dubletti, $J = 8$ Hz);

7,81-8,04 (4H, multipletti).

ESIMERKKI 23 - (Menetelmä E)

15

5-[4-(3-Kloori-1,4-naftokinon-2-yylioksi)-bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni (Yhdiste n:o 2-20)

Seos, joka sisälsi 5,8 g butyyli-2-bromi-3-[4-(1,4-diasetoksi-3-kloori-2-naftyylioksi)fenyyli]propionaattia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 18),
 20 1 g tioureaa ja 10 ml sulfolaania, kuumennettiin lämpötilassa 120°C viisi tuntia tyypiatmosfäärissä. Tämän jälkeen 20 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä ja 10 ml 2 N kloorivetyhapon vesiliuosta lisättiin seokseen atmosfäärisen hapen läsnäollessa ja tuloksena saatu seos kuumennettiin lämpötilassa 100°C kuusi
 25 tuntia. Sitten reaktioseos kaadettiin veteen, jonka jälkeen se uutettiin bentseenillä. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten uutteesta tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä bentseenin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina. Noin 2,4 g
 30 otsikkoyhdistettä saatiin jälleenkiteyttämällä tetrahydrofuraanin ja heksaanin seoksesta kiteinä, joiden sulamispiste oli $250\text{-}252^\circ\text{C}$.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi),

δ ppm:

- 3,09 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 9 Hz);
- 3,37 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 4 Hz);
- 5 4,91 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 4 Hz);
- 7,13 (2H, dubletti, $J = 8$ Hz);
- 7,22 (2H, dubletti, $J = 8$ Hz);
- 7,85-7,96 (2H, multipletti);
- 7,96-8,01 (1H, multipletti);
- 10 8,11 (1H, dubletti, $J = 7$ Hz);
- 12,04 (1H, leveä singletti, hävisi deuteriumoksidia lisättäessä).

ESIMERKKI 24 - (Menetelmä B)

- 15 **5-{4-[3-(3,5,6-Trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)propoksi]bentsyylideeni}tiatsolidini-2,4-dioni (Yhdiste n:o 3-3)**

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin esimerkissä 1, mutta käyttämällä 15,8 g 5-{4-[3-(2,5-dimetoksi-3,4,6-trimetyylifenyyli)propoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dionia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 4),
- 20 78,1 g seriumammoniumnitraattia ja 350 ml asetnitriliä, saatiin 1,7 g otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 230-232 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi),

25 δ ppm:

- 1,80-1,87 (2H, multipletti);
- 1,92 (3H, singletti);
- 1,94 (6H, singletti);
- 2,60 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz);
- 30 4,04 (2H, tripletti, $J = 6$ Hz);
- 7,04 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
- 7,53 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);

7,77 (1H, singletti);
12,49 (1H, leveä singletti).

ESIMERKKI 25 - (Menetelmä D)

5

**5-{4-[3-(3,5,6-Trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)propoksi]bentsylideeni}tiatsolidi-
ni-2,4-dionin natriumsuola (Yhdiste n:o 1-8)**

27 mg natriummetoksidia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 200 mg 5-{4-[3-(3,5,6-
10 trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)propoksi]bentsylideeni}tiatsolidini-2,4-dionia
(valmistettu kuten kuvataan esimerkissä 24), liuotettiin 300 ml:aan metanolia
samalla kuumentaen ja sitten liuotin poistettiin reaktioseoksesta tislaamalla
alennetussa paineessa. Näin saadut kiteet pestiin heksaanilla, jolloin saatiin
190 mg otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 260-265 °C (hajotessa).

15

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi),

δ ppm:

1,78-1,88 (2H, multipletti);
1,92 (3H, singletti);
20 1,94 (3H, singletti);
1,95 (3H, singletti);
2,60 (2H, tripletti, J = 7 Hz);
3,99 (2H, tripletti, J = 6 Hz);
6,94 (2H, dubletti, J = 9 Hz);
25 7,26 (1H, singletti);
7,44 (2H, dubletti, J = 9 Hz).

VALMISTUSESIMERKKI 1 (Menetelmä E)

Butyyli-2-bromi-3-[4-(2,4,5-trimetyyli-3,6-dimetoksifenoksi)fenyli]propionaatti**5 1(a) 2,5-Dimetoksi-3,4,6-trimetyylifenoli**

Liuos, joka sisälsi 9,4 g m-klooriperbentsoehappoa (70 %:nen puhtaus)
 100 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin pisara kerrallaan samalla jäähdyttäen jäällä
 liuokseen, joka sisälsi 4,6 g 1,4-dimetoksi-2,3,5-trimetyylibentseeniä 20 ml:ssa
 10 metyleenikloridia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa
 30 minuuttia ja sitten huoneen lämpötilassa 5 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos
 pestiin natriumvetysulfiitin 5 %:lla p/t vesiliuoksella, natriumvetykarbonaatin
 5 %:lla p/t vesiliuoksella ja vedellä mainitussa järjestyksessä, jonka jälkeen se
 kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten reak-
 15 tioseoksesta tislaamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdis-
 tettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä bentseenin ja
 etyyliasetaatin välistä 50:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 1,3 g ot-
 sikkoyhdistettä.

20 Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3), δ ppm:

2,12 (3H, singletti);

2,17 (6H, singletti);

3,65 (3H, singletti);

3,73 (3H, singletti);

25 5,59 (1H, singletti, hävisi deuteriumoksidia lisättäessä).

1(b) 2,5-Dimetoksi-3,4,6-trimetyyli-1-(4-nitrofenoksi)bentseeni

5,8 g 2,5-dimetoksi-3,4,6-trimetyylifenolia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa
 30 (a) edellä] 10 ml:ssa dimetyyliformamidia lisättiin suspensioon, joka sisälsi 1,4 g
 natriumhydridiä (55 %:na p/p dispersiona mineraaliöljyssä) 50 ml:ssa dimetyyli-
 formamidia samalla jäähdyttäen jäällä ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa

kaksi tuntia. Tämän jälkeen liuos, joka sisälsi 4,6 g p-fluorinitrobentseeniä 10 ml:ssa dimetyyliformamidia, lisättiin seokseen samalla jäähdyttäen jäällä. Seosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan ja sitten lämpötilassa 80 °C 7 tuntia. Tämän jälkeen seos kaadettiin veteen ja tuloksena

5 saatu raakaöljy uutettiin bentseenillä. Bentseeniuute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten tislaamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu öljy puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä bentseenin ja heksaanin välistä 4:1 tilavuusseosta, ja sen jälkeen pelkkää bentseeniä, eluenttina, jolloin saatiin 3,9 g otsikkoyhdistettä.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3), δ ppm:

2,08 (3H, singletti);

2,19 (3H, singletti);

2,23 (3H, singletti);

15 3,65 (3H, singletti);

3,70 (3H, singletti);

6,89 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);

8,17 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz).

20 1(c) 4-(2,5-Dimetoksi-3,4,6-trimetyylifenoksi)aniliini

Seosta, joka sisälsi 4,8 g 2,5-dimetoksi-3,4,6-trimetyyli-1-(4-nitrofenoksi)bentseeniä [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä], 1,0 g 10 % p/p palladium-puuhiilellä ja 100 ml etanolia, sekoitettiin typpiatmosfäärissä huoneen

25 lämpötilassa kolme tuntia. Tämän jälkeen katalysaattori suodatettiin pois ja suodos väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 3,9 g otsikkoyhdistettä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3), δ ppm:

30 2,09 (3H, singletti);

2,17 (3H, singletti);

2,20 (3H, singletti);

- 3,4 (2H, leveä singletti, hävisi deuteriumoksidia lisättäessä);
 3,667 (3H, singletti);
 3,674 (3H, singletti);
 6,59 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 5 6,65 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz).

1(d) Butyyli-2-bromi-3-[4-(2,4,5-trimetyyli-3,6-dimetoksifenoksi)fenyyli]propionaatti

- 10 7,7 g 47 % p/t bromivetyhapon vesiliuosta ja liuos, joka sisälsi 1,3 g natriumnitriittiä 3 ml:ssa vettä, lisättiin pisara kerrallaan mainitussa järjestyksessä liuokseen, joka sisälsi 4,3 g 4-(2,5-dimetoksi-3,4,6-trimetyylifenoksi)aniliinia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (c) edellä] 10 ml:ssa asetonia, jonka jälkeen lisättiin 21 ml butyyliakrylaattia seokseen. Sen jälkeen lisättiin vähitellen kupari-
- 15 bromidia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa neljä tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen, jonka jälkeen se uutettiin bentseenillä. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa uutteesta ja näin saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä
- 20 heksaanin ja bentseenin välistä 3:7 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 5,7 g otsikkoyhdistettä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3), δ ppm:

- 0,87 (3H, singletti);
 25 0,91 (3H, singletti);
 0,93 (3H, singletti);
 1,2-1,4 (2H, multipletti);
 1,5-1,65 (2H, multipletti);
 2,07 (3H, singletti);
 30 2,17 (3H, singletti);
 2,21 (3H, singletti);
 3,16 (1H, dublettien dubletti, $J = 7$ & 10 Hz);

- 3,39 (1H, dublettien dubletti, $J = 9 \text{ \& } 14 \text{ Hz}$);
 3,65 (3H, singletti);
 3,68 (3H, singletti);
 4,11 (2H, tripletti, $J = 7 \text{ Hz}$);
 5 4,33 (1H, dublettien dubletti, $J = 7 \text{ \& } 9 \text{ Hz}$);
 6,73 (2H, dubletti, $J = 9 \text{ Hz}$);
 7,08 (2H, dubletti, $J = 9 \text{ Hz}$).

VALMISTUSESIMERKKI 2 - (Menetelmä E)

10

5-[4-(2,4,5-Trimetyyli-3,6-dimetoksifenoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dioni

- Seos, joka sisälsi 5,7 g butyyli-2-bromi-3-[4-(2,4,5-trimetyyli-3,6-dimetoksifenoksi)fenyyl]propionaattia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 1),
 15 1,2 g tioureaa ja 10 ml sulfolaania, kuumennettiin lämpötilassa $120 \text{ }^{\circ}\text{C}$ viisi tuntia typpiatmosfäärissä ja sitten lisättiin 20 ml etyleeniglykolimonometyylietteriä ja 10 ml 2 N kloorivetyhapon vesiliuosta tuloksena saatuun seokseen. Seos kuumennettiin sitten lämpötilassa $100 \text{ }^{\circ}\text{C}$ viisi tuntia, jonka jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen ja uutettiin sitten bentseenillä. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin uutteesta tislamalla alennetussa paineessa ja näin saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä bentseenin ja etyyliasetaatin välistä 9:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 4,7 g otsikkoyhdistettä valkoisena lasimaisena pulverina, joka pehmeni lämpötilassa $47\text{-}50 \text{ }^{\circ}\text{C}$.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (heksadeuteroitu dimetyylisulfoksidi),

δ ppm:

- 1,97 (3H, singletti);
 2,11 (3H, singletti);
 30 2,15 (3H, singletti);
 3,04 (1H, dublettien dubletti, $J = 9 \text{ \& } 14 \text{ Hz}$);
 3,32 (1H, dublettien dubletti, $J = 4 \text{ \& } 14 \text{ Hz}$);

- 3,54 (3H, singletti);
 3,61 (3H, singletti);
 4,85 (1H, dublettien dubletti, J = 4 & 9 Hz);
 6,70 (2H, dubletti, J = 8 Hz);
 5 7,15 (2H, dubletti, J = 8 Hz).

VALMISTUSESIMERKKI 3 - (Menetelmä F)

10 5-{4-[2-(2,4,5-Trimetyyli-3,6-dimetoksifenyyli)etoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dioni

- 3,2 g dietyyliatsodikarboksylaattia lisättiin pisara kerrallaan samalla jäähdyttäen jäällä ja typpiatmosfäärissä liuokseen, joka sisälsi 3,5 g 2-(2,4,5-trimetyyli-3,6-dimetoksifenyyli)etanolia, 7,3 g 5-(4-hydroksibentsyyli)-3-trifenyylimetyylitiatsolidini-2,4-dionia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 32) ja 4,9 g trifenyylifosfiinia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa viisi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen, jonka jälkeen se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla.
- 20 Liuotin poistettiin sitten uutteesta tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä hekseenin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 5-{4-[2-(2,4,5-trimetyyli-3,6-dimetoksifenyyli)etoksi]bentsyyli}-3-trifenyylimetyylitiatsolidini-2,4-dionia öljyisenä väliaineena. 50 ml trifluorietikkahappoa lisättiin
- 25 samalla jäähdyttäen jäällä 7,9 g:aan väliainetta ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktioseos laimennettiin vedellä, jonka jälkeen se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin kaksi kertaa kummallakin kerralla natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuoksella; se kuivattiin sitten vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten tislamalla alennetussa paineessa ja näin saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä hekseenin ja etyyliasetaatin välistä 3:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 3,6 g otsikkoyhdistettä, joka pehmeni lämpötilassa
- 30

44-45 °C.

VALMISTUSESIMERKKI 4 - (Menetelmä G)

5 5-{4-[3-(2,5-Dimetoksi-3,4,6-trimetyylifenyli)propoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dioni

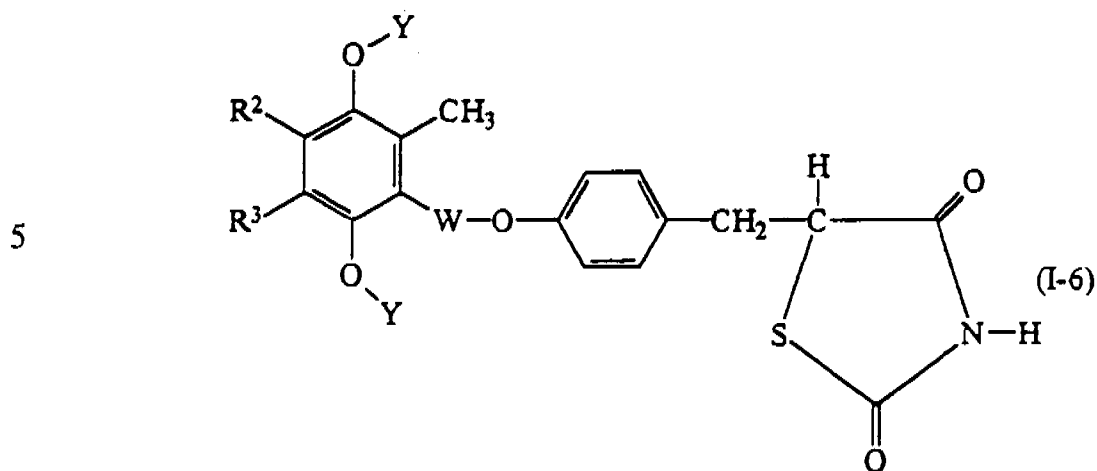
8,01 g 5-(4-hydroksibentsyyli)tiatsolidini-2,4-dionia lisättiin pieninä määrinä samalla jäähdyttäen jäällä suspensioon, joka valmistettiin lisäämällä 80 ml
 10 dimetyyliformamidia 3,45 g:aan natriumhydridiä (55 %:na p/p dispersiona mineraaliöljyssä ja joka ennen sitä oli pesty kaksi kertaa kuivalla heksaanilla). Tuloksena saatua seosta sekoitettiin samassa lämpötilassa 30 minuuttia, jonka jälkeen liuos, joka sisälsi 13,73 g 3-(2,5-dimetoksi-3,4,6-trimetyylifenyli)propyylijodidia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 24), 20 ml:ssa dimetyyli-
 15 formamidia, lisättiin pisara kerrallaan liuokseen. Seosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa 1,5 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin 300 ml:aan jäävettä, jonka jälkeen se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute pestiin kaksi kertaa, kummallakin kerralla natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivat-
 tiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten uutteesta
 20 tislamalla alennetussa paineessa ja näin saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä gradienttieluointimenetelmää heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 3:1 - 2:1 tilavuusseoksia eluenttina, jolloin saatiin 6,7 g otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste oli 111-113 °C.

25

VALMISTUSESIMERKIT 5-13

Suorittamalla samanlaiset menettelyt kuin ne, jotka kuvattiin valmistusesimerkeissä 3 ja 4 edellä ja valmistusesimerkissä 18 (kuvataan myöhemmin) valmistimme myös kaavan (I-6) mukaisia yhdisteitä:

30



10

jossa R^2 , R^3 , W ja Y on määritelty taulukossa 6. Käytetyt lyhenteet on annettu edellä taulukossa 4. Taulukossa palsta "Kuten valm." näyttää sen valmistusesimerkin numeron, jonka menettelyä seurataan.

15

Taulukko 6

20	Valm. n:o	R^2	R^3	Y	W	Kuten valm.	Ominaisuus s.p. (°C)
	5	Me	Me	Me	$-\text{CH}_2-$	4	178-180*
	6	Me	Me	Me	$-(\text{CH}_2)_4-$	4	89-91
	7	MeO	MeO	Me	$-\text{CH}_2-$	4	valkoinen lasimainen*
25	8	MeO	MeO	Me	$-(\text{CH}_2)_2-$	3	valkoinen vaahto
	9	MeO	MeO	Me	$-(\text{CH}_2)_3-$	4	vaalean keltainen öljy*
	10	MeO	MeO	Me	$-(\text{CH}_2)_4-$	4	väritön öljy*
30	11	Me	Me	Ac	$-(\text{CH}_2)_2-$	18	122-125
	12	Me	Me	Ac	$-(\text{CH}_2)_3-$	18	valkoinen vaahto*
	13	Me	Me	Ac	$-(\text{CH}_2)_4-$	18	valkoinen vaahto*

* Valmistusesimerkin mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri

(δ ppm, CDCl_3):

2,20 (3H, singletti);

2,22 (3H, singletti);

5 2,29 (3H, singletti);

3,12 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 14 Hz);

3,48 (1H, dublettien dubletti, $J = 4$ & 14 Hz);

3,68 (3H, singletti);

3,69 (3H, singletti);

10 4,52 (1H, dublettien dubletti, $J = 4$ & 9 Hz);

5,05 (2H, singletti);

6,98 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);

7,17 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);

8,14 (1H, leveä singletti).

15

* Valmistusesimerkin mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri

(δ ppm, CDCl_3):

2,25 (3H, singletti);

3,13 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 9 Hz);

20 3,48 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 4 Hz);

3,81 (3H, singletti);

3,83 (1H, singletti);

3,92 (3H, singletti);

3,94 (3H, singletti);

25 4,52 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 4 Hz);

5,01 (2H, singletti);

6,98 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);

7,18 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);

8,07 (1H, leveä singletti).

30

* Valmistusesimerkin 8 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri

(δ ppm, CDCl_3):

- 2,23 (3H, singletti);
3,0-3,2 (3H, multipletti);
5 3,44 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 4 Hz);
3,79 (3H, singletti);
3,87 (3H, singletti);
3,91 (3H, singletti);
3,92 (3H, singletti);
10 4,03 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz);
4,50 (1H, dublettien dubletti, $J = 0$ & 4 Hz);
6,87 (2H, dubletti, $J = 8$ Hz);
7,13 (2H, dubletti, $J = 8$ Hz);
8,14 (1H, leveä singletti).

15

* Valmistusesimerkin 9 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri

(δ ppm, CDCl_3):

- 1,85-2,05 (2H, multipletti);
2,17 (3H, singletti);
20 2,76 (2H, tripletti, $J = 8$ Hz);
3,11 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 9 Hz);
3,45 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 4 Hz);
3,78 (3H, singletti);
3,82 (3H, singletti);
25 3,89 (3H, singletti);
3,91 (3H, singletti);
3,99 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz);
4,50 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 4 Hz);
6,85 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
30 7,14 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
8,30 (1H, leveä singletti).

* Valmistusesimerkin 10 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri

(δ ppm, CDCl_3):

1,63 (2H, multipletti);

1,84 (2H, multipletti);

5 2,17 (3H, singletti);

2,64 (2H, tripletti, $J = 6$ Hz);

3,10 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 9 Hz);

3,44 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 4 Hz);

3,78 (3H, singletti);

10 3,81 (3H, singletti);

3,89 (3H, singletti);

3,90 (3H, singletti);

3,98 (2H, tripletti, $J = 6$ Hz);

4,50 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 4 Hz);

15 6,84 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);

7,13 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);

7,92 (1H, leveä singletti).

* Valmistusesimerkin 12 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri

20 (δ ppm, CDCl_3):

1,92 (2H, tripletti, $J = 6$ Hz);

2,03 (3H, singletti);

2,05 (3H, singletti);

2,07 (3H, singletti);

25 2,30 (3H, singletti);

2,34 (3H, singletti);

2,69 (2H, multipletti);

3,14 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 9 Hz);

3,45 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 4 Hz);

30 3,94 (2H, tripletti, $J = 6$ Hz);

4,51 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 4 Hz);

6,84 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);

7,14 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);

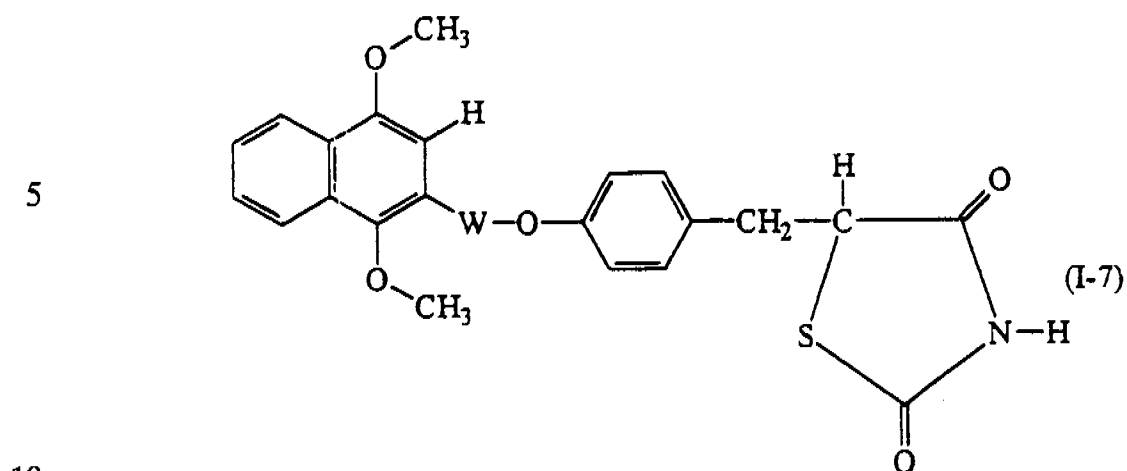
7,83 (1H, leveä singletti).

* Valmistusesimerkin 13 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri

- 5 (δ ppm, CDCl_3):
- 1,61 (2H, multipletti);
- 1,83 (2H, multipletti);
- 2,03 (3H, singletti);
- 2,05 (3H, singletti);
- 10 2,08 (3H, singletti);
- 2,29 (3H, singletti);
- 2,35 (3H, singletti);
- 2,55 (2H, multipletti);
- 3,11 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 9 Hz);
- 15 3,45 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 4 Hz);
- 3,95 (2H, tripletti, $J = 6$ Hz);
- 4,50 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 4 Hz);
- 6,83 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
- 7,13 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
- 20 7,99 (1H, leveä singletti).

VALMISTUSESIMERKIT 14-16

- Suorittamalla samanlaiset menettelyt kuin ne, jotka kuvattiin valmistusesimer-
- 25 keissä 3 ja 4 edellä valmistimme myös kaavan (I-7) mukaisia yhdisteitä:



jossa W on määritelty taulukossa 7. Käytetyt lyhenteet on annettu edellä taulukossa 4.

15 **Taulukko 7**

20

Valmistus- esim. n:o	W	Kuten valm.	Ominaisuus ja s.p. (°C)
14	-(CH ₂) ₂ -	3	vaalean keltainen pulveri* 60-65 (s)
15	-(CH ₂) ₃ -	4	vaaleankeltainen pulveri* 45-50 (s)
25 16	-(CH ₂) ₄ -	4	vaalean keltainen pulveri* 37-42 (s)

* Valmistusesimerkin 14 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri

30 (δ ppm, CDCl₃):

3,10 (1H, dublettien dubletti, J = 14 & 9 Hz);

3,28 (2H, tripletti, J = 7 Hz);

3,44 (1H, dublettien dubletti, J = 14 & 4 Hz);

3,93 (3H, singletti);

- 3,98 (3H, singletti);
 4,25 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz);
 4,49 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 4 Hz);
 6,71 (1H, singletti);
 5 6,88 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 7,13 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 7,42-7,58 (2H, multipletti);
 7,99-8,12 (1H, leveä singletti);
 8,03 (1H, dubletti, $J = 8$ Hz);
 10 8,22 (1H, dubletti, $J = 8$ Hz).

* Valmistusesimerkin 15 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri
 (δ ppm, CDCl_3):

- 2,12-2,25 (2H, multipletti);
 15 2,99 (2H, tripletti, $J = 8$ Hz);
 3,10 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 9 Hz);
 3,45 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 4 Hz);
 3,88 (3H, singletti);
 3,90 (3H, singletti);
 20 4,01 (2H, tripletti, $J = 6$ Hz);
 4,50 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 4 Hz);
 6,61 (1H, singletti);
 6,85 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 7,14 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 25 7,40-7,57 (2H, multipletti);
 7,98-8,12 (1H, leveä singletti);
 8,02 (1H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 8,20 (1H, dubletti, $J = 9$ Hz).

- 30 * Valmistusesimerkin 16 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri
 (δ ppm, CDCl_3):
 1,84-1,93 (4H, multipletti);

- 2,83-2,92 (2H, multipletti);
 3,10 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 9 Hz);
 3,44 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 4 Hz);
 3,87 (3H, singletti);
 5 3,97 (3H, singletti);
 3,95-4,04 (2H, multipletti);
 4,50 (1H, dublettien dubletti, $J = 9$ & 4 Hz);
 6,63 (1H, singletti);
 6,84 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 10 7,12 (2H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 7,41-7,55 (2H, multipletti);
 7,88 (1H, leveä singletti);
 8,02 (1H, dubletti, $J = 9$ Hz);
 8,20 (1H, dubletti, $J = 9$ Hz).
 15

VALMISTUSESIMERKKI 17

3-Kloori-2-(4-nitrofenoksi)-1,4-naftokinoni

- 20 10 g 2,3-dikloori-1,4-naftokinonia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 7 g p-nitro-
 fenolin natriumsuolaa 100 ml:ssa dimetyyliformamidia ja tuloksena saatua seosta
 sekoitettiin huoneen lämpötilassa viisi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos kaadet-
 tiin veteen, jonka jälkeen se uutettiin bentseenillä. Uute pestiin vedellä ja
 kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten uutteesta
 25 tislamalla alennetussa paineessa ja siten saatu jäännös puhdistettiin kolonnikro-
 matografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja bentseenin välistä 1:4
 tilavuusseosta elunettina, jolloin saatiin 10 g otsikkoyhdistettä, jonka sulamispiste
 oli 179-182 °C.

VALMISTUSESIMERKKI 18

Butyyli-2-bromi-3-[4-(1,4-diasetoksi-3-kloori-2-naftyylioksi)fenyyli]propionaatti**5 18(a) 3-Kloori-1,4-dihydroksi-2-(4-nitrofenoksi)naftaleeni**

1 g natriumboorihydridiä lisättiin samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen, joka sisälsi 11 g 3-kloori-2-(4-nitrofenoksi)-1,4-naftokinonia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 17) 150 ml:ssa metanolia ja seosta sekoitettiin samalla 10 jäähdyttäen jäällä 30 minuuttia. Seos kaadettiin sitten seokseen, joka sisälsi jäätä ja 15 ml 2 N vesipitoista kloorivetyhappoa, jolloin saatiin suodos, joka kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä ja kuivattiin alennetussa paineessa fosforipentoksidin läsnäollessa, jolloin saatiin 9 g 3-kloori-1,4-dihydroksi-2-(4-nitrofenoksi)naftaleenia.

15

18(b) 1,4-Diasetoksi-3-kloori-2-(4-nitrofenoksi)naftaleeni

Koko 9 g:n seos tätä 3-kloori-1,4-dihydroksi-2-(4-nitrofenoksi)naftaleenia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä], 6,6 g etikkahappoanhydridiä, 7 g 20 pyridiiniä ja 150 ml bentseeniä sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa 20 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin seokseen, joka sisälsi jäätä ja 15 ml 2 N vesipitoista etikkahappoa ja uutettiin bentseenillä. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten tislamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 7,8 g 1,4-diasetoksi-3-kloori-2-(4- 25 nitrofenoksi)naftaleenia.

Ohutkerroskromatografia:

R_f -arvo: 0,40;

Adsorbentti: silikageelilevy n:o 5715 (Merck);

30 Kehitysluotin: bentseeni.

18(c) 1,4-Diasetoksi-2-(4-aminofenoksi)-3-kloorinaftaleeni

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 1(c) 8,5 g 1,4-diasetoksi-3-kloori-2-(4-nitrofenoksi)naftaleenia [valmistettu kuten
- 5 kuvattiin vaiheessa (b) edellä] hydrattiin typpiatmosfäärissä ja 1,7 g 10 % palladium-puuhiilellä läsnäollessa 200 ml:ssa tetrahydrofuraania huoneen lämpötilassa viisi tuntia, saatiin 8,3 g 1,4-diasetoksi-2-(4-aminofenoksi)-3-kloorinaftaleenia öljyisenä aineena.

10 **Ohutkerroskromatografia:**

Rf -arvo: 0,10;

Adsorbentti: silikageelilevy n:o 5715 (Merck);

Kehitysluotin: bentseenin ja etyyliasetaatin 10:0,3 tilavuusseos.

15 **18(d) Butyyli-2-bromi-3-[4-(1,4-diasetoksi-3-kloori-2-naftyylioksi)fennyli]propionaatti**

- Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 1(d) 8,3 g 1,4-diasetoksi-2-(4-aminofenoksi)-3-kloorinaftaleenia [valmistettu
- 20 kuten kuvattiin vaiheessa (c) edellä] aryloitiin käyttämällä 15 g 47 % p/t hydrobromihapon vesiliuosta, 1,9 g natriumnitraattia, 27 g butyyliakrylaattia ja 0,5 g kuparibromidia, saatiin 5,8 g otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , osittainen), δ ppm:

- 25 0,91 (3H, tripletti, $J = 7$ Hz);
- 3,19 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 7 Hz);
- 3,41 (1H, dublettien dubletti, $J = 14$ & 8 Hz);
- 4,34 (1H, dublettien dubletti, $J = 8$ & 7 Hz).

VALMISTUSESIMERKKI 19

2-(2,3,4,5-Tetrametoksi-6-metyylifenyyl)etanoli**5 19(a) 1-Allyyli-2,3,4,5-tetrametoksi-6-metyylibentseeni**

Katalyyttinen määrä jodia lisättiin suspensioon, joka sisälsi 975 mg magnesiumia 20 ml:ssa tetrahydrofuraania ja tuloksena saatu seos lämmitettiin lämpötilaan noin 45 °C valkoisen sameuden aiheuttamiseksi. Liuos, joka sisälsi 10,61 g
10 2,3,4,5-tetrametoksi-6-metyylibromibentseeniä 30 ml:ssa tetrahydrofuraania lisättiin sitten seokseen, jonka jälkeen se kuumennettiin lämpötilaan noin 45 °C useita minuutteja. Seosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa 30 minuuttia, jonka jälkeen lisättiin 3,47 ml allyylibromidia pisara kerrallaan seokseen; sitä sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa kaksi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos
15 sekoitettiin ammoniumkloridin kyllästettyyn vesiliuokseen ja uutettiin sitten etyyliasetaatilla. Liuotin poistettiin uutteesta tislamalla alennetussa paineessa ja siten saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 7,98 g otsikkoyhdistettä öljynä.

20

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3 , osittainen), δ ppm:

(ainoastaan signaalit, jotka johtuvat allyyliryhmästä, on raportoitu)

noin 3,4 (2H, multipletti);

4,85-5,05 (2H, multipletti);

25 5,8-6,0 (1H, multipletti).

19(b) 2-(2,3,4,5-Tetrametoksi-6-metyylifenyyl)asetaldehydi

109 mg osmiumtetroksidia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 7,98 g 1-allyyli-2,3,4,5-
30 tetrametoksi-6-metyylibentseeniä [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] seoksessa, joka sisälsi 300 ml dioksaania ja 100 ml vettä ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 10 minuuttia. 35,6 g natrium-

perjodaatin vesiliuosta lisättiin sitten pisara kerrallaan ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa kaksi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos vapautettiin dioksaanista haihduttamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu konsentraatti kaadettiin natriumkloridin kyllästettyyn vesiliuokseen, jonka jälkeen se uutettiin di-isopropyylieetterillä. Liuotin poistettiin sitten uutteesta tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä gradienttieluointimenetelmää heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 8:1 - 5:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 4,64 g otsikkoyhdistettä.

10

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3), (osittainen) δ ppm:

3,71 (2H, dubletti, $J = 2$ Hz);

9,68 (1H, tripletti, $J = 2$ Hz).

15 19(c) 2-(2,3,4,5-Tetrametoksi-6-metyylifenyli)etanoli

5,38 g 2-(2,3,4,5-tetrametoksi-6-metyylifenyli)asetaldehydiä [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] liuotettiin 60 ml:aan etanolia ja pelkistettiin käyttämällä 400 mg natriumboorihydridiä lämpötilassa 0°C . 150 ml natriumkloridin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin sitten reaktioseokseen ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla ja väkevöitiin kuivaksi haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin raakatuote. Tämä raakatuote puhdistettiin sitten kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä gradienttieluointimenetelmää heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 5:1 - 2:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 5,27 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

25

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3), δ ppm:

2,19 (3H, singletti);

30 2,90 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz);

3,75 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz);

3,78 (3H, singletti);

3,85 (3H, singletti);

3,90 (3H, singletti);

3,91 (3H, singletti).

5

VALMISTUSESIMERKKI 20

1,4-Dimetoksi-2-naftyylimetanoli

20(a) Metyyli-1,4-dimetoksi-2-naftoaatti

10

20,7 g vedetöntä kaliumkarbonaattia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 5,1 g 1,4-dihydroksi-2-naftohappoa 50 ml:ssa dimetyylifromamidia ja 28,4 g metyylijodidia lisättiin pisara kerrallaan tuloksena saatuun seokseen, jonka jälkeen sitä sekoitettiin 19 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen ja vesiseos neutralisoi-
 15 lisoi 3 N vesipitoisella kloorivetyhapolla ja uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 5,45 g otsikkoyhdistettä keltaisena öljynä.

20

Ohutkerroskromatografia:

R_f -arvo: 0,24;

Adsorbentti: silikageelilevy n:o 5715 (Merck);

Kehitysluotin: heksaanin ja etyyliasetaatin 10:1 tilavuusseos.

25

20(b) 1,4-Dimetoksi-2-naftyylimetanoli

Liuos, joka sisälsi 5,32 g metyyli-1,4-dimetoksi-2-naftoaattia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 15 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin pisara
 30 kerrallaan suspensioon, joka sisälsi 0,98 g litiumaluminiiumhydridiä 15 ml:ssa tetrahydrofuraania samalla jäähdyttäen jäällä. Tuloksena saatua seosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan, jonka jälkeen 20 ml am-

moniumkloridin kyllästettyä vesiliuosta lisättiin. Suodos, joka muodostui, suodattettiin pois ja sitten tuote uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja sitten väkevöitiin haihduttamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 3,97 g otsikkoyhdistettä vaalean keltaisena kiinteänä aineena, jonka sulamispiste oli 63-66 °C.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3), δ ppm:

3,92 (3H, singletti);

4,00 (3H, singletti);

10 4,89 (2H, singletti);

6,82 (1H, singletti);

7,45-7,6 (2H, multipletti);

8,04 (1H, dubletti, $J = 8$ Hz);

8,23 (1H, dubletti, $J = 9$ Hz).

15

VALMISTUSESIMERKKI 21

2-(1,4-Dimetoksi-2-naftyyli)etanoli

20 21(a) 1,4-Dimetoksi-2-naftyylimetyylitrifenyylifosfoniumkloridi

Liuos, joka sisälsi 4,73 g 1,4-dimetoksi-2-naftyylimetyylikloridia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 29) ja 6,29 g trifenyylifosfiinia 50 ml:ssa kuivaa asetnitriliä, kuumennettiin palautuksessa kaksi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos vapautettiin liuottimesta tislamalla alennetussa paineessa ja tuloksena saatu kiteinen jäännös pestiin dietyylieetterillä ja ilmakuivattiin, jolloin saatiin 7,36 g otsikkoyhdistettä valkoisena pulverina, jonka sulamispiste oli 244-246 °C (hajotessa).

30 21(b) 1,4-Dimetoksi-2-vinyylinaftaleeni

50 ml natriumhydroksidin 10 % vesiliuosta lisättiin pisara kerrallaan sekoittaen

seokseen, joka sisälsi 7,36 g 1,4-dimetoksi-2-naftyyylimetyylitrifenyylifosfoniumkloridia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] ja 75 ml formaldehydin 30 % t/t vesiliuosta ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktioseos neutralisoitiin 3 N vesipitoisella kloorivetyhapolla, jonka jälkeen se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 24:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 2,45 g otsikkoyhdistettä vaalean keltaisena öljynä.

10

Ohutkerroskromatografia:

R_f -arvo: 0,53;

Adsorbentti: silikageelilevy n:o 5715 (Merck);

Kehitysluotin: heksaanin ja etyyliasetaatin 24:1 tilavuusseos.

15

21(c) 2-(1,4-Dimetoksi-2-naftyyli)etanoli

1,61 g titaanitetrakloridia lisättiin seokseen, joka sisälsi 0,65 g natriumboorihydridiä ja 20 ml kuivaa etyleeniglykolidimetyylieetteriä ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan. Liuos, joka sisälsi 1,83 g 1,4-dimetoksi-2-vinyylinaftaleenia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] 40 ml:ssa kuivaa etyleeniglykolidimetyylieetteriä, lisättiin sitten pisara kerrallaan tuloksena saatuun seokseen ja seosta sekoitettiin 21 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen, jonka jälkeen se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 1:2 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 0,40 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3), δ ppm:

3,07 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz);

3,91 (3H, singletti);

3,93 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz);

5 3,98 (3H, singletti);

6,63 (1H, singletti);

7,4-7,6 (2H, multipletti);

8,02 (1H, dubletti, $J = 8$ Hz);

8,22 (1H, dubletti, $J = 8$ Hz).

10

VALMISTUSESIMERKKI 22

3-(1,4-Dimetoksi-2-naftyyli)propanoli

15 22(a) 1,4-Dimetoksi-2-formyylinaftaleeni

4,18 g magnaanidioksidia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 0,87 g 1,4-dimetoksi-2-naftyyylimetanolia (valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä 20) 10 ml:ssa metyleenikloridia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 6,5
20 tuntia. Tämän jälkeen reaktioseos suodatettiin epäorgaanisten aineiden poistamiseksi ja suodos kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla, jonka jälkeen liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu kiteinen jäännös pestiin heksaanilla ja ilmakeivattiin, jolloin saatiin 0,57 g otsikkoyhdistettä vaalean keltaisina neuloina, joiden sulamispiste oli 120-123 °C.

25

Ohutkerroskromatografia:

R_f -arvo: 0,44;

Adsorbentti: silikageelilevy n:o 5715 (Merck);

Kehitysluotin: heksaanin ja etyyliasetaatin 4:1 tilavuusseos.

30

22(b) Metyyli-trans-3-(1,4-dimetoksi-2-naftyyli)akrylaatti

0,40 g trimetyylifosfonoasetaattia lisättiin suspensioon, joka sisälsi 0,10 g natriumhydridiä (55 % p/p dispersiona mineraaliöljyssä, joka oli aikaisemmin pesty
 5 kuivalla heksaanilla) 6 ml:ssa dimetyylisulfoksidia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin 20 minuuttia. 0,43 g 1,4-dimetoksi-2-formyyliinaftaleenia [valmistettu kuvattiin vaiheessa (a) edellä] lisättiin sitten samalla jäähdyttäen jäällä seokseen ja seosta sekoitettiin yhden tunnin ajan. Tämän jälkeen reaktioseos kaadettiin veteen, jonka jälkeen se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömän
 10 natriumsulfaatin avulla ja liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa. Jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 0,47 g otsikkoyhdistettä vallean keltaisena öljynä.

15 Ohutkerroskromatografia:

Rf -arvo: 0,42;

Adsorbentti: silikageelilevy n:o 5715 (Merck);

Kehitysluotin: heksaanin ja etyyliasetaatin 4:1 tilavuusseos.

20 22(c) Metyyli-3-(1,4-dimetoksi-2-naftyyli)propionaatti

0,47 g metyyli-trans-3-(1,4-dimetoksi-2-naftyyli)akrylaattia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä] liuotettiin 20 ml:aan metanolia ja hydrattiin typpiatmosfäärissä ja 0,20 g 10 % p/p palladium-puuhiilellä läsnäollessa, jolloin
 25 saatiin 0,41 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ohutkerroskromatografia:

Rf -arvo: 0,66;

Adsorbentti: silikageelilevy n:o 5715 (Merck);

30 Kehitysluotin: heksaanin ja etyyliasetaatin 3:2 tilavuusseos.

22(d) 3-(1,4-Dimetoksi-2-naftyyli)propanoli

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 20(b), mutta käyttämällä 0,41 g metyyli-3-(1,4-dimetoksi-2-naftyyli)propionaattia
 5 [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (c) edellä], 68 mg litiumaluminiumhydridiä ja 6 ml tetrahydrofuraania, saatiin 0,34 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3), δ ppm:

- 1,85-2,0 (2H, multipletti);
- 10 2,91 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz);
- 3,58 (2H, tripletti, $J = 6$ Hz);
- 3,91 (3H, singletti);
- 3,98 (3H, singletti);
- 6,60 (1H, singletti);
- 15 7,4-7,6 (2H, multipletti);
- 8,01 (1H, dubletti, $J = 8$ Hz);
- 8,21 (1H, dubletti, $J = 8$ Hz).

VALMISTUSESIMERKKI 23

20

4-(1,4-Dimetoksi-2-naftyyli)butanoli**23(a) 4-(1,4-Dimetoksi-2-naftyyli)butyronitriili**

- 25 Liuosta, joka sisälsi 5,08 g 3-(1,4-dimetoksi-2-naftyyli)propyylijodidia (valmistettu kuten kuvataan valmistusesimerkissä 30) ja 0,70 g natriumsyanidia 60 ml:ssa kuivaa dimetyylisulfoksidia, sekoitettiin lämpötilassa 60 °C (ulkoinen lämpötila) 80 minuuttia. Tämän jälkeen reaktioseos jäähdytettiin ja kaadettiin veteen, jonka jälkeen se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin
 30 avulla ja liuotin poistettiin tislaamalla alennetussa paineessa. Tuloksena saatu jäännös puhdistettiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä hekseenin ja etyyliasetaatin välistä 4:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin

3,36 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ohutkerroskromatografia:

R_f -arvo: 0,19;

- 5 Adsorbentti: silikageelilevy n:o 5715 (Merck);
Kehitysluotin: heksaanin ja etyyliasetaatin 7:1 tilavuusseos.

23(b) 4-(1,4-Dimetoksi-2-naftyyli)butyyrialdehydi

- 10 20 ml di-isobutyylialumiumhydridin 1,0 M heksaaniliuosta lisättiin lämpötilassa -70 °C liuokseen, joka sisälsi 3,36 g 4-(1,4-dimetoksi-2-naftyyli)butyronitriiliä [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] 100 ml:ssa kuivaa metyleenikloridia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin kaksi tuntia. Tämän jälkeen reaktioseokseen lisättiin vettä ja liukenemattomat aineet suodatettiin pois Celite
15 (kauppanimi) -suodatusapuaineen avulla. Metyleenikloridikerros, joka erottui, kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla ja liuotin poistettiin tislamalla alennetussa paineessa, jolloin saatiin 2,96 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

Ohutkerroskromatografia:

- 20 R_f -arvo: 0,19;

Adsorbentti: silikageelilevy n:o 5715 (Merck);
Kehitysluotin: heksaanin ja etyyliasetaatin 7:1 tilavuusseos.

23(c) 4-(1,4-Dimetoksi-2-naftyyli)butanoli

25

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 1(c), mutta käyttämällä 2,96 g 4-(1,4-dimetoksi-2-naftyyli)butyyrialdehydiä [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (b) edellä], 0,87 g natriumboorihydridiä ja 80 ml etanolia, saatiin 2,84 g otsikkoyhdistettä värittömänä öljynä.

30

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl₃), δ ppm:
1,6-1,95 (4H, multipletti);

- 2,83 (2H, tripletti, $J = 8$ Hz);
 3,71 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz);
 3,87 (3H, singletti);
 3,97 (3H, singletti);
 5 6,61 (1H, singletti);
 7,4-7,6 (2H, multipletti);
 8,01 (1H, dubletti, $J = 8$ Hz);
 8,20 (1H, dubletti, $J = 8$ Hz).

10

VALMISTUSESIMERKKI 24

3-(2,4-Dimetoksi-3,4,6-trimetyylifenyli)propyylijodidi

- 2,13 ml metaanosulfonylikloridia lisättiin pisara kerrallaan lämpötilassa $0\text{ }^{\circ}\text{C}$
 15 seokseen, joka sisälsi 5,47 g 3-(2,5-dimetoksi-3,4,6-trimetyylifenyli)propanolia,
 4,8 ml trietyyliamiinia ja 50 ml metyleenikloridia ja tuloksena saatua seosta
 sekoitettiin 30 minuuttia. Tämän jälkeen reaktioseos sekoitettiin seokseen, joka
 sisälsi 50 ml jäävettä ja 50 ml 10 % p/t vesipitoista kloorivetyhappoa. Orgaani-
 nen kerros, joka erottui, pestiin natriumvetykarbonaatin kyllästetyllä vesiliuok-
 20 sella ja natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella mainitussa järjestyksessä, jonka
 jälkeen se kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin
 sitten tislaamalla alennetussa paineessa, jäännös liuotettiin 100 ml:aan asetonia
 ja 6,88 g natriumjodidia lisättiin tuloksena saatuun seokseen. Reaktioseosta
 sekoitettiin sitten lämpötilassa $50\text{ }^{\circ}\text{C}$ kaksi tuntia, jonka jälkeen liuotin poistettiin
 25 tislaamalla alennetussa paineessa. Jäännös sekoitettiin 100 ml:aan natriumtiosul-
 faatin kyllästettyä vesiliuosta, jonka jälkeen se uutettiin etyyliasetaatilla. Uute
 vapautettiin liuottimesta tislaamalla alennetussa paineessa ja jäännös puhdistet-
 tiin kolonnikromatografialla silikageelin läpi käyttämällä heksaanin ja etyy-
 liasetaatin välistä 10:1 tilavuusseosta eluenttina, jolloin saatiin 7,7 g otsikkoyhdis-
 30 tettä öljynä.

Ydinmagneettinen resonanssispektri (CDCl_3), δ ppm:

2,00 (2H, kvintetti, $J = 7$ Hz);

2,17 (6H, singletti);

2,23 (3H, singletti);

5 2,71 (2H, dublettien dubletti, $J = 7$ Hz);

3,27 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz);

3,64 (3H, singletti);

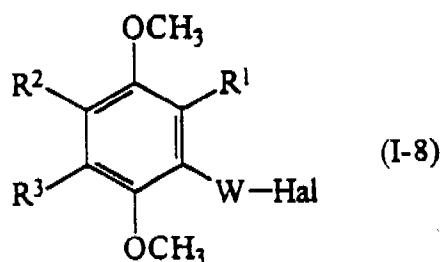
3,67 (3H, singletti).

10

VALMISTUSESIMERKIT 25-31

Suorittamalla samanlainen menettely kuin se, joka kuvattiin valmistusesimerkissä 24 edellä, saatiin kaavan (I-8) mukaiset yhdisteet:

15



20

(jossa R^1 , R^2 , R^3 , W ja Hal on määritelty taulukossa 8) vastaavista hydroksiyhdisteistä korvaamalla hydroksiyhdisteen hydroksiryhmä halogeeniatomilla, joka on esitetty taulukossa 8. Lyhenteet ovat kuten taulukossa 4 ja valmistusesimer-

25 keissä 29, 30 ja 31, R^2 ja R^3 yhdessä ovat ryhmä, joka on esitetty niiden sarakkeissa.

Taulukko 8

	Valmistus n:o	R ¹	R ²	R ³	W	Hal
5	25	Me	Me	Me	-CH ₂ -	Br
	26	Me	Me	Me	-(CH ₂) ₄ -	I
	27	Me	MeO	MeO	-CH ₂ -	Br
10	28	Me	MeO	MeO	-(CH ₂) ₃ -	I
	29	H	-CH=CH-CH=CH-	-CH ₂ -	-CH ₂ -	Cl
	30	H	-CH=CH-CH=CH-	-CH ₂ -	-(CH ₂) ₃ -	I
	31	Me	-CH=CH-CH=CH-	-CH ₂ -	-CH ₂ -	Cl

15

Valmistusesimerkin 25 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri
 δ ppm, CDCl₃ (johtuu osittain ryhmästä W):
 4,66 (2H, singletti).

- 20 Valmistusesimerkin 26 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri
 δ ppm, CDCl₃ (johtuu osittain ryhmästä W):
 1,50-1,70 (2H, multipletti);
 1,85-2,00 (2H, multipletti);
 2,63 (2H, dublettien dubletti, J = 8 Hz);
 25 3,24 (2H, tripletti, J = 7 Hz).

Valmistusesimerkin 27 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri
 δ ppm, CDCl₃ (johtuu osittain ryhmästä W):
 4,61 (2H, singletti).

30

Valmistusesimerkin 28 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri
 δ ppm, CDCl₃ (johtuu osittain ryhmästä W):
 1,90-2,10 (2H, multipletti);

2,67 (2H, dublettien dubletti, $J = 8$ Hz);

3,26 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz).

Valmistusesimerkin 29 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri

5 δ ppm, CDCl_3 (johtuu osittain ryhmästä W):

4,85 (2H, singletti).

Valmistusesimerkin 30 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri

δ ppm, CDCl_3 (johtuu osittain ryhmästä W):

10 2,22 (2H, kvintetti, $J = 7$ Hz);

2,90 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz);

3,26 (2H, tripletti, $J = 7$ Hz).

Valmistusesimerkin 31 mukaisen yhdisteen ydinmagneettinen resonanssispektri

15 δ ppm, CDCl_3 (johtuu osittain ryhmästä W):

4,92 (2H, singletti).

VALMISTUSESIMERKKI 32

20 **5-(4-Hydroksibentsyyli-3-trifenyylimetyylitiatsolidini-2,4-dioni**

32(a) 5-(4-Asetoksibentsylideeni)tiatsolidini-2,4-dioni

Seosta, joka sisälsi 200 g p-hydroksibentsaldehydiä, 229 g tiatsolidini-2,4-dionia,
 25 280 g natriumasetaattia ja 660 ml dimetyyliasetamidia, sekoitettiin lämpötilassa
 150 °C yhden tunnin ajan. Sitten se jäähdytettiin ja 540 ml dimetyyliasetamidia
 ja 370 ml etikkahappoanhydridiä lisättiin reaktioseokseen. Tuloksena saatua
 seosta sekoitettiin sitten lämpötilassa 50 °C 1,5 tuntia, jonka jälkeen se kaadettiin
 veteen. Kiinteä aine, joka saostui, kerättiin suodattamalla, pestiin vedellä
 30 kuivattiin in vacuo, jolloin saatiin 390 g otsikkoyhdistettä.

32(b) 5-(4-Asetoksibentsyyli)tiatsolidini-2,4-dioni

2,0 g 5-(4-asetoksibentsylideeni)tiatsolidini-2,4-dionia [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (a) edellä] liuotettiin 80 ml:aan etikkahappoa ja hydrattiin typpi-

5 mosfäärissä lämpötilassa 90 °C viisi tuntia 2,0 g 10 % p/p palladium-puuhilellä. Tämän jälkeen katalysaattori suodatettiin pois ja suodos laimennettiin tolueenilla. Sitten etikkahappoliuotin poistettiin tislamalla tolueeniatseotrooppina. Kiteet, jotka erottuivat, kun lisättiin tolueenia ja heksaania konsentraattiin, kerättiin suodattamalla ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,8 g otsikkoyhdistettä.

10

32(c) 5-(4-Asetoksibentsyyli)-3-trifenyylimetyylitiatsolidini-2,4-dioni

3,43 g trietyyliamiinia lisättiin liuokseen, joka sisälsi 9,0 g 5-(4-asetoksibentsyyli)tiatsolidini-2,4-dionia [valmistettu kuten kuvattiin valmistusesimerkissä (b)

15 edellä] 70 ml:ssa metyleenikloridia ja liuos, joka sisälsi 9,45 g trifenyylimetyylikloridia 30 ml:ssa metyleenikloridia, lisättiin pisara kerrallaan tuloksena saatuun seokseen. Seosta sekoitettiin sitten huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan, jonka jälkeen sen annettiin seistä yön yli samassa lämpötilassa. Tämän jälkeen reaktioseos sekoitettiin vedellä ja etyyliasetaatilla ja orgaaninen kerros erotettiin,

20 pestiin natriumkloridin kyllästetyllä vesiliuoksella ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Kiteet, jotka erottuivat, kun liuotinta tislattiin pois alennetussa paineessa, pestiin heksaanin ja etyyliasetaatin seoksella ja kuivattiin, jolloin saatiin 7,86 g otsikkoyhdistettä.

25 32(d) 5-(4-Hydroksibentsyyli)-3-trifenyylimetyylitiatsolidini-2,4-dioni

Liuos, joka sisälsi 2,99 g natriummetoksidin 28 % p/t metanoliliuosta 10 ml:ssa metanolia, lisättiin pisara kerrallaan samalla jäähdyttäen jäällä liuokseen, joka sisälsi 7,86 g 5-(4-asetoksibentsyyli)-3-trifenyylimetyylitiatsolidini-2,4-dionia

30 [valmistettu kuten kuvattiin vaiheessa (c) edellä] 70 ml:ssa tolueenia ja tuloksena saatua seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa yhden tunnin ajan, jonka jälkeen sen annettiin seistä yön yli samassa lämpötilassa. Reaktioseoksen pH säädettiin

sitten arvoon 4 lisäämällä 1 N vesipitoista kloorivetyhappoa ja seos uutettiin etyyliäetaatilla. Uute pestiin vedellä ja kuivattiin vedettömän natriumsulfaatin avulla. Liuotin poistettiin sitten tislamalla alennetussa paineessa ja kiteet, jotka ilmestyivät jäännökseen, kerättiin, pestiin heksaanilla ja kuivattiin, jolloin saatiin

5 6,0 g otsikkoyhdistettä.

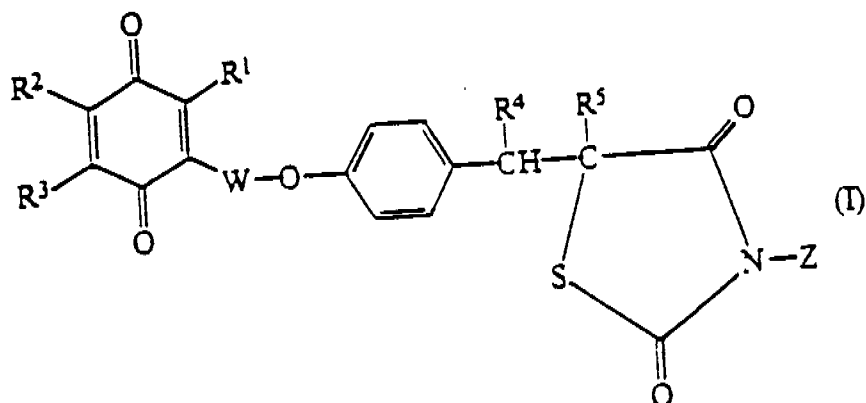
d/13

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä lääkeaineina käyttökelpoisten kaavan (I) mukaisten yhdisteiden valmistamiseksi,

5

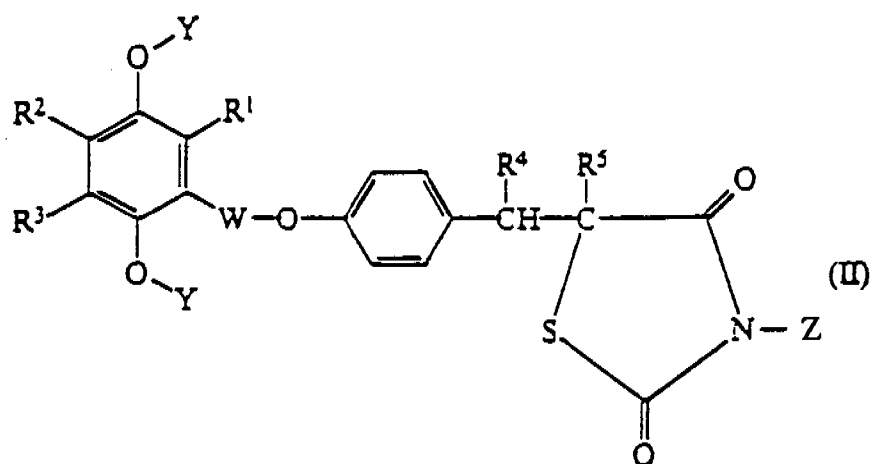
10



15 tunnettu siitä, että menetelmässä hapetetaan kaavan (II) mukainen yhdiste:

20

25



joissa kaavoissa:

R¹ on alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia; ja

30

R² ja R³ ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia tai alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia,

tai

R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat bentseenirenkaan, joka on substituimaton tai joka on substituoitu ainakin yhdellä substituentilla A, joka määritellään myöhemmin ja R^1 on vetyatomi, halogeeniatomi tai alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia;

R^4 ja R^5 ovat molemmat vetyatomeja tai R^4 ja R^5 yhdessä ovat yksinkertainen hiili-hiili-sidos;

W on yksinkertainen sidos tai alkyleeniryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia; ja

Z on vetyatomi tai kationin $1/x$ ekvivalentti, jossa x on kationin lataus ja

substituentit A on valittu ryhmistä, johon kuuluu alkyyliryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia, alkoksiryhmät, joissa on 1-5 hiiliatomia tai halogeeniatomit ja

Y on vetyatomi, alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia, alifaattinen karboksyylinen asyyliiryhmä, jossa on 1-6 hiiliatomia, karbosyklinen aromaattinen karboksyylinen asyyliiryhmä tai alkoksialkyyliryhmä, jossa jokaisessa alkyyli- tai alkoksiosassa on 1-4 hiiliatomia; kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi:

ja kun R^4 ja R^5 kumpikin on vetyatomi, haluttaessa hapetetaan mainittu yhdiste kaavan (I) mukaisen yhdisteen saamiseksi, jossa R^4 ja R^5 yhdessä muodostavat yksinkertaisen sidoksen ja haluttaessa muodostetaan tuotteen suola.

25

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Z on alkalimetalli, maa-alkalimetallin puolikas ekvivalentti tai emäksinen aminohappo.

3. Patenttivaatimuksen 1 tai 2 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia tai alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia tai R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat substitu-

30

oimattoman bentseenirenkaan ja kun R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat mainitun bentseenirenkaan, R^1 on vetyatomi, metyyliryhmä tai klooriatomi.

4. Patenttivaatimuksen 3 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 ja R^3
5 ovat samanlaisia.

5. Jonkin patenttivaatimuksen 1-4 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^4
ja R^5 kumpikin on vetyatomi.

10 6. Jonkin patenttivaatimuksen 1-5 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että W
on alkyleeniryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia.

7. Jonkin patenttivaatimuksen 1-6 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että Z
on vetyatomi tai natriumatomi.

15

8. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että:

R^1 on alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia;

20 R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on alkyyliryhmä, jossa on 1-5
hiiliatomia tai alkoksiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia tai R^2 ja R^3 yhdessä muodosta-
vat substituomattoman bentseenirenkaan ja kun R^2 ja R^3 yhdessä muodostavat
mainitun bentseenirenkaan, R^1 on vetyatomi, metyyliryhmä tai klooriatomi;

25 R^4 ja R^5 kumpikin on vetyatomi;

W on alkyleeniryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia; ja

Z on vetyatomi tai natriumatomi.

30

9. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^2 ja R^3
ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on alkyyliryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia.

10. Patenttivaatimuksen 1 tai 9 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että W on alkyleeniryhmä, jossa on 2-4 hiiliatomia.

11. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että:

5

R^1 on alkyyliiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia;

R^2 ja R^3 ovat samanlaisia tai erilaisia ja kumpikin on alkyyliiryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia;

10

R^4 ja R^5 kumpikin on vetyatomi;

W on alkyleeniryhmä, jossa on 1-5 hiiliatomia; ja

15

Z on vetyatomi tai natriumatomi.

12. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että R^1 , R^2 ja R^3 jokainen on metyyliiryhmä.

20

13. Patenttivaatimuksen 1 tai 12 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että W on etyleeni- tai trimetyleeniryhmä.

14. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että:

25

R^1 , R^2 ja R^3 jokainen on metyyliiryhmä;

R^4 ja R^5 kumpikin on vetyatomi;

W on etyleeni- tai trimetyleeniryhmä; ja

30

Z on vetyatomi tai natriumatomi.

15. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n n e t t u siitä, että sen mukaisesti valmistetaan seuraavat yhdisteet:

5 5-[4-(3,5,6-trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli-metoksi)bentsyyli]tiatsolidini-2,4-dionin natriumsuola;

5-{4-[2-(3,5,6-trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)etoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dioni;

10 5-{4-[3-(3,5,6-trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)propoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dioni;

5-{4-[3-(3,5,6-trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)propoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dionin natriumsuola; ja

15 5-{4-[4-(3,5,6-trimetyyli-1,4-bentsokinon-2-yyli)butoksi]bentsyyli}tiatsolidini-2,4-dioni.

20 16. Menetelmä farmaseuttisen koostumuksen valmistamiseksi sokeritaudin tai veren runsasrasvaisuuden hoitoon tai ennaltaehkäisyyn, t u n n e t t u siitä, että se käsittää aktiivisen yhdisteen sekoitettuna farmaseuttisesti hyväksyttävään kantajaan tai laimentimeen, jossa mainittu aktiivinen yhdiste on valittu ryhmästä, johon kuuluu kaavan (I) mukaiset yhdisteet, joka on valmistettu jonkin patenttivaatimuksen 1-15 mukaisesti.

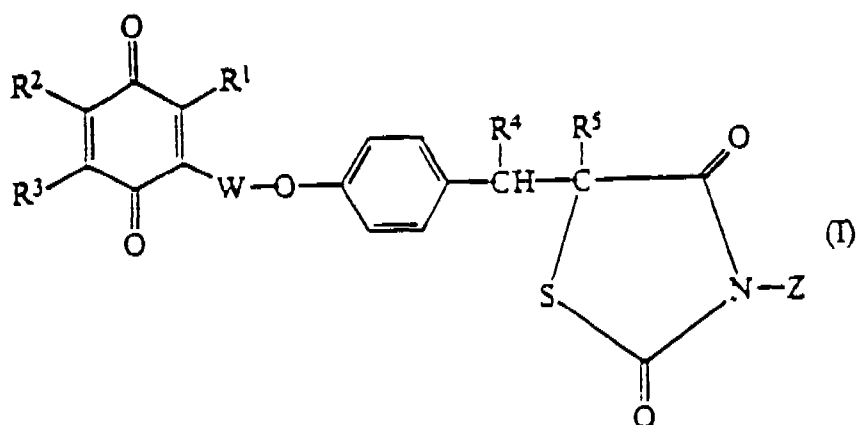
14

Patentkrav

1. Förfarande för framställning av som läkemedel användbara föreningar med formeln (I),

5

10

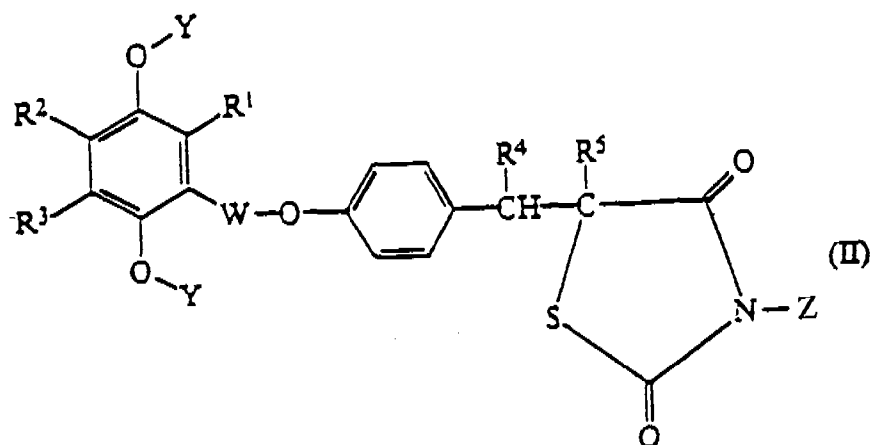


k ä n n e t e c k n a t därav, att förfarandet innefattar oxidering av en förening med formeln (II):

15

20

25



i vilka formler:

R¹ avser en alkylgrupp med 1-5 kolatomer; och

30

R² och R³ är likadana eller olika och vardera avser en alkylgrupp med 1-5 kolatomer eller en alkoxigrupp med 1-5 kolatomer,

eller

R^2 och R^3 tillsammans bildar en benzenring som är icke-substituerad eller som är substituerad med åtminstone en av substituenterna A, som definieras nedan och R^1
5 avser en väteatom, en halogenatom eller en alkylgrupp med 1-5 kolatomer;

R^4 och R^5 avser båda väteatomer eller R^4 och R^5 tillsammans avser en kol-kol-enkelbindning;

10 W avser en enkelbindning eller en alkylengrupp med 1-5 kolatomer; och

Z avser en väteatom eller en $1/x$ ekvivalent av en katjon, där x är katjonens laddning; och

15 substituenterna A är valda från gruppen som består av alkylgrupper med 1-5 kolatomer, alkoxigrupper med 1-5 kolatomer och halogenatomer och

Y avser en väteatom, en alkylgrupp med 1-5 kolatomer, en alifatisk karbocyklisk acylgrupp med 1-6 kolatomer, en karbocyklisk aromatisk karboxyl acylgrupp eller en
20 alkoxialkylgrupp i vilka i varje alkyl- eller akoxidel har 1-4 kolatomer; för att få föreningen av formeln (I);

och där R^4 och R^5 vardera avser väteatomer och då så önskas oxidering av nämnda förening för att få en förening med formeln (I), där R^4 och R^5 tillsammans bildar en
25 enkelbindning och vid behov bildas produktens salt.

2. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att Z avser en alkalimetall, en halv ekvivalent av en jordalkalimetall eller en basisk aminosyra.

30 3. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 2, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^2 och R^3 är likadana eller olika och vardera avser en alkylgrupp med 1-5 kolatomer eller en alkoxigrupp med 1-5 kolatomer eller R^2 och R^3 tillsammans bildar en icke-

substituerad benzenring och då R^2 och R^3 tillsammans bildar nämnda benzenring, avser R^1 en väteatom, en metylgrupp eller en kloratom.

4. Förfarande enligt patentkrav 3, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^2 och R^3 är
5 likadana.

5. Förfarande enligt något av patentkraven 1-4, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^4 och R^5 vardera avser en väteatom.

10 6. Förfarande enligt något av patentkraven 1-5, k ä n n e t e c k n a d därav, att W avser en alkylengrupp med 1-5 kolatomer.

7. Förfarande enligt något av patentkraven 1-6, k ä n n e t e c k n a d därav, att Z avser en väteatom eller en natriumatom.

15

8. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att:

R^1 avser en alkylgrupp med 1-5 kolatomer;

20 R^2 och R^3 är likadana eller olika och vardera avser en alkylgrupp med 1-5 kolatomer eller en alkoxigrupp med 1-5 kolatomer eller R^2 och R^3 tillsammans bildar en icke-substituerad benzenring och då R^2 och R^3 tillsammans bildar nämnda benzenrin, avser R^1 en väteatom, en metylgrupp eller en kloratom;

25 R^4 och R^5 vardera avser en väteatom;

W avser en alkylengrupp med 1-5 kolatomer; och

Z avser en väteatom eller en natriumatom.

30

9. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^2 och R^3 är likadana eller olika och vardera avser en alkylgrupp med 1-5 kolatomer.

10. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 9, k ä n n e t e c k n a d därav, att W avser en alkylengrupp med 2-4 kolatomer.

11. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att:

5

R^1 avser en alkylgrupp med 1-5 kolatomer;

R^2 och R^3 är likadana eller olika och vardera avser en alkylgrupp med 1-5 kolatomer;

10 R^4 och R^5 vardera avser en väteatom;

W avser en alkylengrupp med 2-4 kolatomer; och

Z avser en väteatom eller en natriumatom.

15

12. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att R^1 , R^2 och R^3 vardera avser en metylgrupp.

13. Förfarande enligt patentkrav 1 eller 12, k ä n n e t e c k n a d därav, att W
20 avser en etylen- eller trimetylengrupp.

14. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a d därav, att:

R^1 , R^2 och R^3 vardera avser en metylgrupp;

25

R^4 och R^5 vardera avser en väteatom;

W avser en etylen- eller trimetylengrupp; och

30 Z avser en väteatom eller en natriumatom.

15. Förfarande enligt patentkrav 1, k ä n n e t e c k n a t därav, att följande föreningar tillverkas enligt det:

5 5-[4-(3,5,6-trimetyl-1,4-benzokinon-2-yl-metoxi)benzyl]tiazolidin-2,4-dionens natriumsalt;

5-{4-[2-(3,5,6-trimetyl-1,4-benzokinon-2-yl)etoxi]benzyl}tiazolidin-2,4-dion;

10 5-{4-[3-(3,5,6-trimetyl-1,4-benzokinon-2-yl)propoxi]benzyl}tiazolidin-2,4-dion;

5-{4-[3-(3,5,6-trimetyl-1,4-benzokinon-2-yl)propoxi]benzyl}tiazolidin-2,4-dionens natriumsalt; och

15 5-{4-[4-(3,5,6-trimetyl-1,4-benzokinon-2-yl)butoxi]benzyl}tiazolidin-2,4-dion.

16. Förfarande för framställning av farmaceutisk sammansättning för behandling eller förebyggande av diabetes eller hyperlipemi, k ä n n e t e c k n a d därav, att den innefattar en aktiv förening i blandning med en farmaceutiskt acceptabel bärare eller ett utspädningsmedel, i vilken nämnda aktiva förening väljes från en grupp som
20 består av föreningar med formeln (I) som är tillverkade enligt något av patentkraven 1-15.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar

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

FI _____

CH _____

DE _____

DK _____

FR _____

GB _____

NO _____

SE _____

US _____

EP

A - 441605 (C07D 277/34)

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

18/6-01

Lnt

Allekirjoitus