

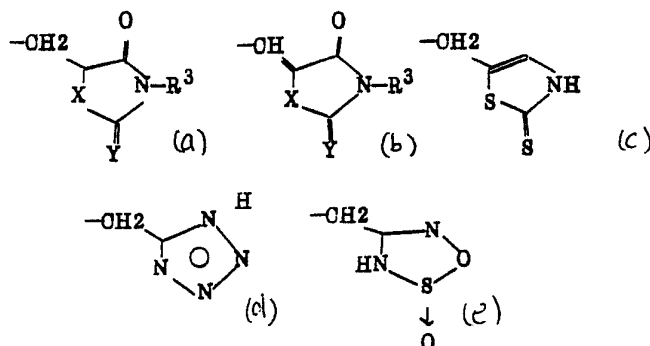
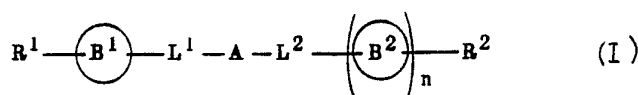


特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(51) 国際特許分類 5 C07D 233/76, 233/84, 233/88 C07D 257/04, 263/44, 263/46 C07D 263/48, 277/34, 277/36 C07D 277/40, 291/04 A61K 31/41, 31/42, 31/425	A1	(11) 国際公開番号 WO 92/00967 (43) 国際公開日 1992年1月23日 (23. 01. 1992)
(21) 国際出願番号 PCT/JP91/00887 (22) 国際出願日 1991年7月1日 (01. 07. 91) (30) 優先権データ 特願平 2/176550 1990年7月3日 (03. 07. 90) JP 特願平 3/114184 1991年2月22日 (22. 02. 91) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 山之内製薬株式会社 (YAMANOUCHI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒103 東京都中央区日本橋本町2丁目3番11号 Tokyo, (JP) (72) 発明者; および (75) 発明者/出願人 (米国についてののみ) 新形邦宏 (NIIGATA, Kunihiro) [JP/JP] 〒362 埼玉県上尾市中分二丁目287 Saitama, (JP) 高橋 工 (TAKAHASHI, Takumi) [JP/JP] 岩岡 清 (IWAOKA, Kiyoshi) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市二の宮二丁目5番9号 Ibaraki, (JP) 米田隆司 (YONEDA, Takashi) [JP/JP] 〒305 茨城県つくば市並木三丁目22番7号 Ibaraki, (JP) 野城 修 (NOSHIRO, Osamu) [JP/JP] 〒301 茨城県竜ヶ崎市府若柴町2240-79 Ibaraki, (JP) 小池礼子 (KOIKE, Reiko) [JP/JP] 〒315 茨城県新治郡千代田村大字下稻吉1456番地 Ibaraki, (JP)		(74) 代理人 弁理士 長井省三, 外 (NAGAI, Shozo et al.) 〒174 東京都板橋区小豆沢1丁目1番8号 山之内製薬株式会社 特許部内 Tokyo, (JP) (81) 指定国 AT (欧州特許), AU, BE (欧州特許), CA, CH (欧州特許), DE (欧州特許), DK (欧州特許), ES (欧州特許), FI, FR (欧州特許), GB (欧州特許), GR (欧州特許), HU, IT (欧州特許), JP, KR, LU (欧州特許), NL (欧州特許), NO, PL, SE (欧州特許), SU, US. 添付公開書類 国際調査報告書

(54) Title : BISHETEROCYCLIC COMPOUND

(54) 発明の名称 ビスヘテロ環化合物

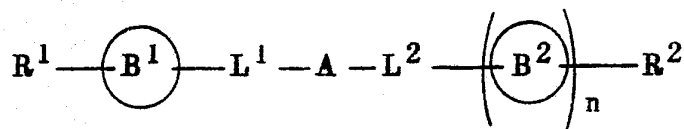


(57) Abstract

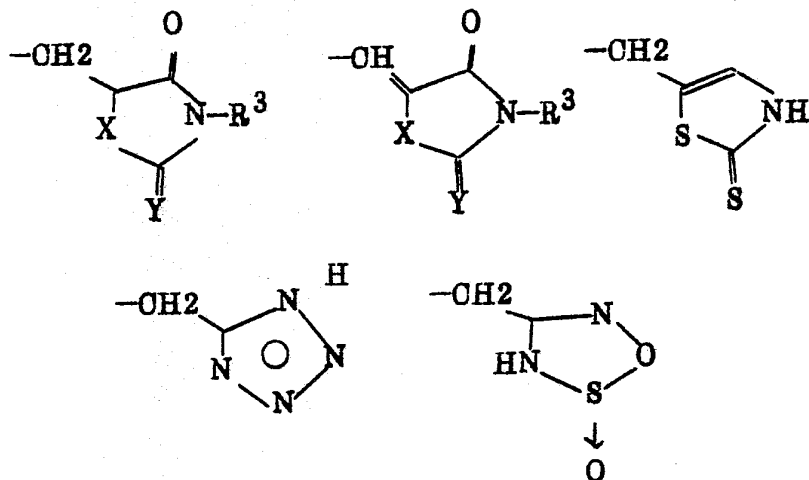
A novel bisheterocyclic compound represented by general formula (I), which is useful as a hypoglycemic drug, and a novel hypoglycemic drug containing the same, wherein R¹ and R² are the same or different from each other and each represents (a), (b), (c), (d) or (e); R³ represents hydrogen, acetylamino or lower alkyl which may be substituted with carboxyl or sulfoxy; X and Y are the same or different from each other and each represents oxygen, sulfur or NH; B¹ and B² represent a benzene or naphthalene ring which may be substituted with lower alkyl; L¹ and L² are the same or different from each other and each represents a single bond, oxygen, sulfur, sulfinyl or sulfonyl; A represents a single bond, linear or branched alkylene, C₂ to C₆ lower alkenylene or alkynylene; and n is 0 or 1.

(57) 要約

本発明は、下記一般式で示される血糖低下剤として有用な新規ビスヘテロ環化合物、ならびに新規な血糖低下剤に関する。



式中 R^1 , R^2 は同一または異なって



で示される基を、 R^3 は水素原子；アセチルアミノ基；カルボキシ基またはスルホキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を、 X , Y は同一または異なって、酸素原子、硫黄原子、 NH で示される基を、 B^1 , B^2 は低級アルキル基で置換されていてもよいベンゼン環またはナフタレン環を、 L^1 , L^2 は同一または異なって単結合、酸素原子、硫黄原子、スルフィニル基、スルホニル基を、 A は単結合、直鎖又は分枝のアルキレン基、(2-6)低級アルケニレン基、アルケニレン基を n は0または1を意味する。

情報としての用途のみ

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第1頁にPCT加盟国を同定するために使用されるコード

AT オーストリア
AU オーストラリア
BB パルバードス
BE ベルギー
BF ブルキナ・ファソ
BG ブルガリア
BJ ベナン
BR ブラジル
CA カナダ
CF 中央アフリカ共和国
CG コンゴ
CH スイス
CI コート・ジボアール
CM カメルーン
CS チェコスロバキア
DE ドイツ
DK デンマーク

ES スペイン
FI フィンランド
FR フランス
GA ガボン
GI ギニア
GB イギリス
GR ギリシャ
HU ハンガリー
IT イタリア
JP 日本
KP 朝鮮民主主義人民共和国
KR 大韓民国
LI リヒテンシュタイン
LK スリランカ
LU ルクセンブルグ
MC モナコ
MG マダガスカル

ML マリ
MN モンゴル
MR モーリタニア
MW マラウイ
NL オランダ
NO ノルウェー
PL ポーランド
RO ルーマニア
SD スーダン
SE スウェーデン
SN セネガル
SU ソビエト連邦
TD チャド
TG トーゴ
US 米国

明 細 書

ビスヘテロ環化合物

技術分野

本発明は、医薬殊に血糖低下剤として有用な新規ビスヘテロ環化合物及びその塩に関する。

背景技術

現在、糖尿病の治療剤として臨床上使用されている合成血糖低下剤はスルホニルウレア剤とビグアナイド剤である。しかし、ビグアナイド剤は、乳酸アシドーシスを惹起するので、その適応に制限があり、稀にしか用いられていない。一方、スルホニルウレア剤は、血糖低下作用が確実で副作用も非常に少ないが、ときとして低血糖症をひき起こすことがあり、使用に当り充分な注意を払う必要があった。

従来より、スルホニルウレア剤に代る血糖低下剤の開発研究が種々試みられてきたが、そのほとんどは消え、実用化されるに至ったものはない。(EP 0 397 453)

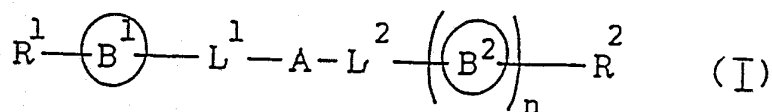
近年に至り、末梢組織におけるインスリン感受性を高めて血糖低下作用を示すインスリン感

受性増強剤が，上記合成血糖低下剤に代りうるものとして注目されている。

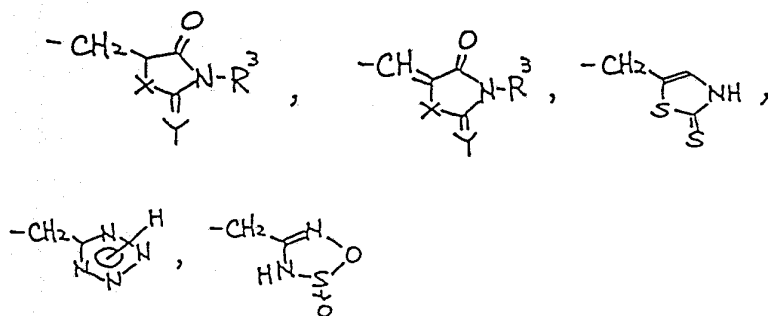
しかし，これまでのインスリン感受性増強剤は作用が弱いかあるいは副作用があるなど未だ満足すべき状態ではなく，より強力に副作用の少ない薬剤の開発が要望されている。

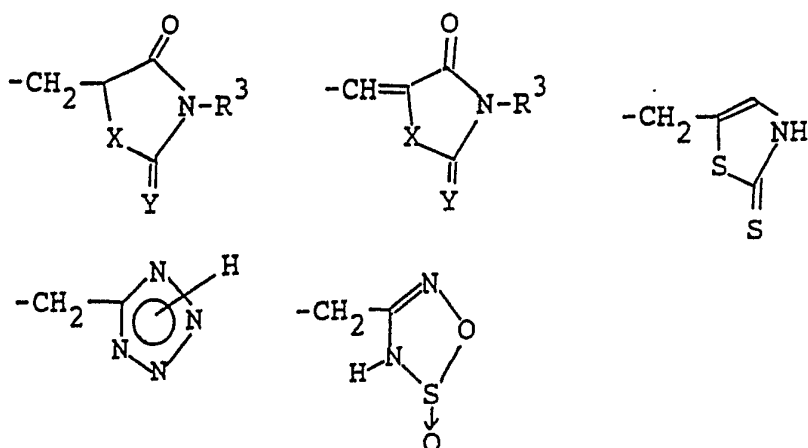
発明の開示

そこで，本発明者らは，種々の化合物を創製し，スクリーニングを進めてきた結果，下記一般式(I)で示されるビスヘテロ環化合物及びその塩がインスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用を有し臨床目的を達成しうるものであることを知見して本発明を完成させるに至った。

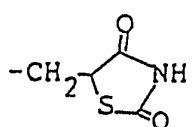
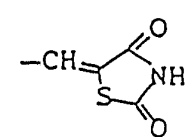


式中 R^1 ， R^2 は同一または異なって





で示される基を、 R^3 は水素原子；アセチルアミノ基；カルボキシ基
またはスルホキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を、 X 、 Y
は同一または異なって、酸素原子、硫黄原子、 NH で示される基を、 B^1
、 B^2 は低級アルキル基で置換されていてもよいベンゼン環またはナフ
タレン環を、 L^1 、 L^2 は同一または異なって単結合、酸素原子、硫黄
原子、スルホニル基、スルフィニル基を、
 A は単結合、直鎖又は分枝のアルキレン基、 $(C_2 - C_6)$ 低級アルケニ
レン基、アルキニレン基を、 n は0または1を意味する。

但し n が1であって、 R^1 、 R^2 が ,  ,

であり、 L^1 、 L^2 がともに酸素原子である場合は、 A が直鎖状の $C_2 - C_6$ アルキレン基を除く。

すなわち、本発明は上記一般式(I)で示されるビスヘテロ環化合物又はその塩を発明の構成とし、その提供を目的する。

以下本発明化合物につき詳述する。

アルキレン基としては、炭素数が1乃至12個の直鎖又は分岐状のアルキレン基が好適であり、具体的には、メチレン基、エチレン

基、メチルメチレン基 $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}- \end{array} \right)$ 、トリメチレン基、プロピレン基 $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array} \right)$ 、2-プロピレン基 $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CHCH}_2- \end{array} \right)$ 、ジメチルメチレン基

$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$ 、テトラメチレン基、1-メチルトリメチレン基、2-メチルトリメチレン基、3-メチルトリメチレン基、1-エチルエチレン

基 $\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{CH}- \end{array} \right)$ 、2-エチルエチレン基

$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CHCH}_2- \end{array} \right)$ 、2,2-ジメチルエチレン基

$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}-\text{CH}_2- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$ 、1,1-ジメチルエチレン基

$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ | \\ -\text{CH}_2\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$ 、エチルメチルメチレン基

$\left(\begin{array}{c} \text{CH}_2\text{CH}_3 \\ | \\ -\text{C}- \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array} \right)$, ペンタメチレン基, ヘキサメチ
 レン基, ヘプタメチレン基, オクタメチレン基,
 ノナメチレン基, デカメチレン基, ウンデカメ
 チレン基, ドデカメチレン基などが挙げられる。

『低級アルキレン基』は, 前記
 『アルキレン基』のうち炭素数 1 乃至 6 個の直
 鎖又は分岐状のものが挙げられる。

(C 2-C 6) 低級アルケニレン基とは直鎖または分枝の炭素数 2 個から 6 個の
 低級アルケニレン基である。

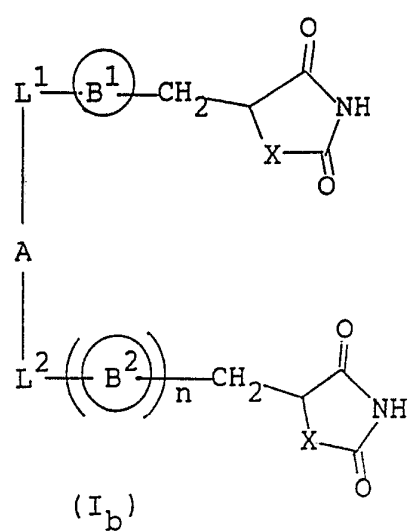
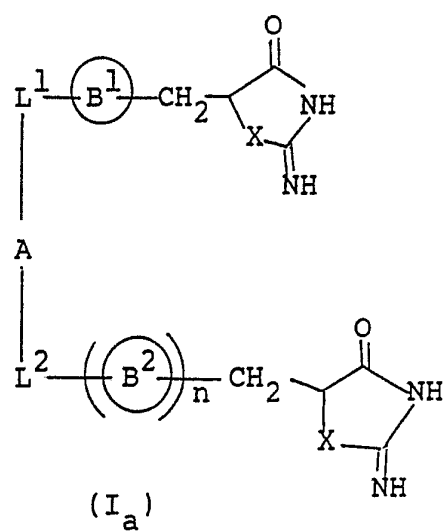
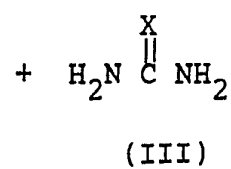
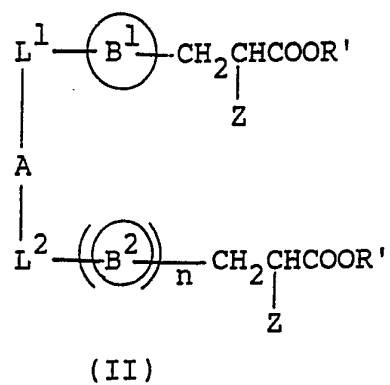
アルキニレン基としては直鎖または分枝の例えば $-\text{C}\equiv\text{C}-$, $-\text{C}\equiv\text{C}-\overset{\text{H}}{\underset{\text{H}}{\text{C}}}-$
 $-\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}\equiv\text{CCH}_2\text{CH}_2-$ が挙げられる。

本発明化合物 (I) 及びその塩は、不斉炭素原子を有する場合があります。そのような化合物にあっては異性体が存在する。本発明には光学異性体などの立体異性体の分離されたもの及びその混合物が含まれる。

本発明化合物 (I) は、ヘテロ環に酸性窒素を有しているので塩基との塩を形成しうる。本発明には化合物 (I) の塩も含まれるものであり、そのような塩としてはナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウムなどの金属との塩、メチルアミン、エチルアミン、アミノグアニジン、グアニジン、3, 5-ジメチル-1-アミジノピラゾールジメチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミンなどの有機塩基との塩、リジン、オルニチンなどのアミノ酸との塩などが挙げられる。

本発明化合物 (I) 及びその塩は、その基本骨格や基など化学構造上の特徴に鑑み、種々の製造を適用して製造することができる。以下に代表的製法を例示する。

第 1 製法



(反応式中、 B^1 、 B^2 、 L^1 、 A 、 L^2 および n は前記の意味を有し、 Z はハロゲン原子を、 R^1 は水素原子またはエステル残基を意味する。)

一般式 Ia で示されるビス (イミノオキソヘテロ環) 誘導体は、一般式 II で示されるビス (フェニルハロゲンプロピオン酸) 誘導体と式 III で示される化合物とを反応させることにより製造される。

また、一般式 Ib で示されるビス (ジオキソヘテロ環) 誘導体は、化合物 Ia を、あるいは化合物 Ia を含む前段の反応液をそのまま、加水分解することにより製造できる。

ここに、 Z^1 が示すハロゲン原子としては、ヨウ素原子、臭素原子、塩素原子などが、また R^1 が示すエステル残基としてはメチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、sec-ペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、イソヘキシル基などの低級アルキル基やベンジル基などのアラルキル基等エステルを形成しうる基であればよい。

Ia の製造は、通常メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、メトキシエタノール、エトキシエタノールなどのアルコール類やジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミドなど反応に不活性な有機溶媒中に行われる。殊に次いで酸性加水分解工程に反応液をそ

のまま付すときなどを考慮すればアルコール類が好ましい。

原料化合物の使用量は，等モル反応であるから化合物(II)と(III)とを等モルでよいが，入手が容易な化合物(III)を過剰モルとしてもよい。

反応温度は，通常加熱下に行なわれ，殊に使用溶媒の還流温度下に行うのが有利である。

反応に際し，反応により生成するハロゲン化水素酸をトラップする物質例えば酢酸ナトリウムや酢酸カリウムなどを添加するのが好ましい。

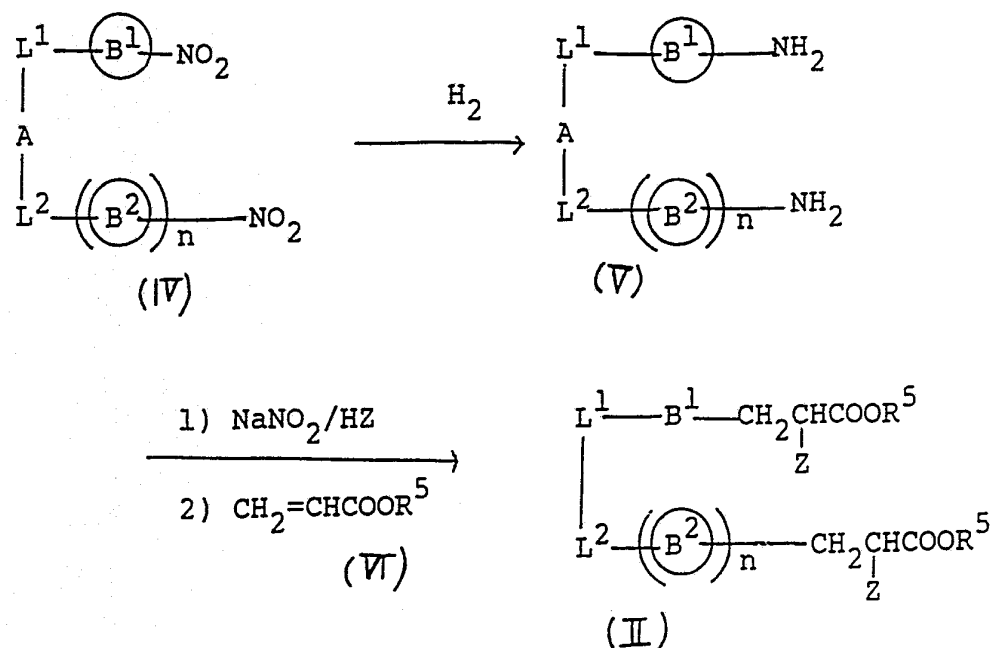
反応時間は，原料化合物の種類や反応条件などを考慮して適宜設定される。

Ibの製造は，前段と同様の反応に不活性な溶媒，スルホラン，ジメチルスルホキシド，エトキシエタノール

殊にアルコール類中で，過剰量の水及び酸，例えば塩酸や臭化水素酸などの強酸の存在下に，通常加熱好ましくは加熱還流することにより行なわれる。

反応時間は原料化合物の種類，反応条件等を考慮して適宜設定される。

なお，原料化合物(II)は，以下のように入手することができる。



すなわち、原料化合物 (II) は、ビス(ニトロフェニル)化合物 (IV) を還元してビス(アミノフェニル)化合物 (V) となし、次いでハロゲン化水素酸の存在下にジアゾ化し、アクリル酸又はそのエステルを反応させることにより得られる。

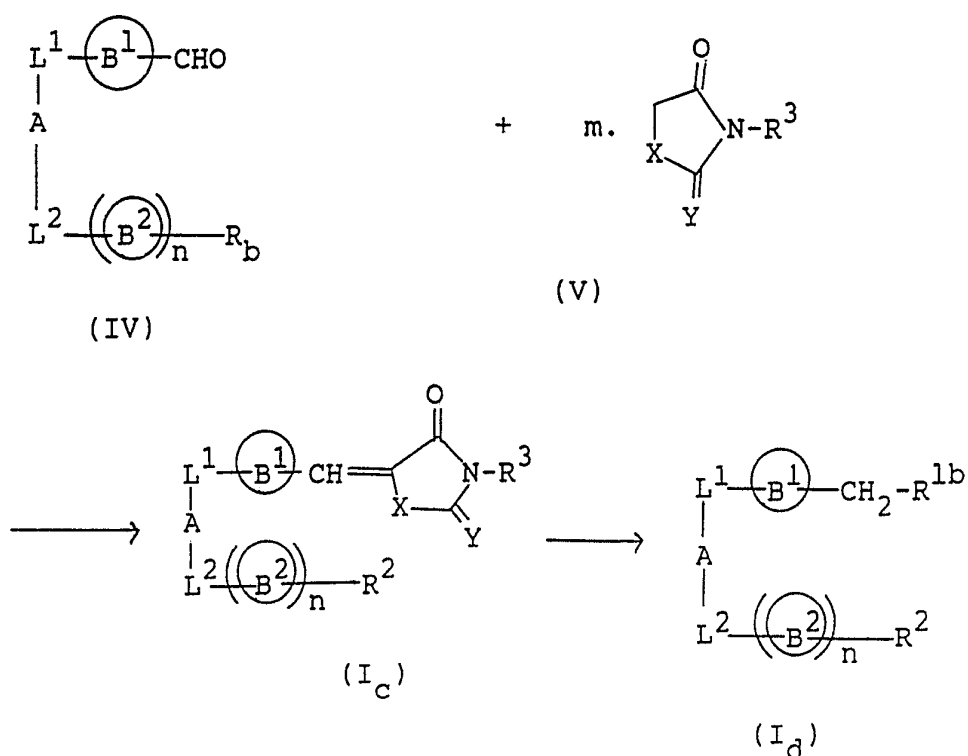
前段の還元反応は、アルコール類や酢酸などの反応に不活性な有機溶媒中、ラネーニッケルやパラジウム炭素などを触媒とする接触還元や亜鉛、鉄などの金属と酢酸、塩酸などの酸による化学還元の常法を適用して行なわれる。

反応生成物は特に精製することなく次工程に付すことができる。

後段の反応は、通常メタノール、エタノール、

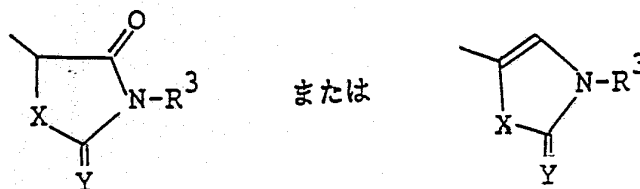
プロパノール，イソプロパノール，メトキシエタノール，エトキシエタノールなどのアルコール類など反応に不活性な有機溶媒中，塩酸，臭化水素酸，ヨウ化水素酸などのハロゲン化水素酸の存在下に，亜硝酸ナトリウムなどのジアゾ化剤を10℃以下の温度で加えて反応させてジアゾ化し，次いで酸化銅(I)，酸化銅(II)，塩化銅などの銅触媒の存在下にアクリル酸又はそのエステル(VI)を加えて室温下に反応させることにより行なわれる。反応終了は窒素ガス発生で確認する。

第2製法



12

(反応式中 B^1 , B^2 , L^1 , A , L^2 , X , Y , R^3 及び n は前記の意味を有し
 R_b は $-CHO$ または R^2 で示される基を、 R^{1b} は



で示される基を意味する。 m は R^b が $-CHO$ である場合は 2 であって、それ
 以外の場合は 1 である。)

一般式 I c で示されるヘテロ環誘導体は、一般式 I V で示されるモノもしくは
 ビスアルデヒド誘導体と一般式 V で示されるヘテロ環化合物とを反応させる
 ことにより製造される。

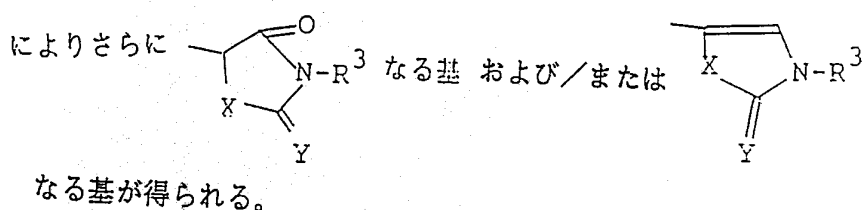
また一般式 I d で示されるヘテロ環誘導体は化合物 I c を還元することにより
 製造される。

本発明の化合物 I c を製造する反応はアルデヒドと活性メチレン化合物を
 塩基の存在下に脱水縮合する反応で Knoevenagel 縮合とよばれる
 周知の反応である。化合物により反応条件が選択されるが溶媒としては酢酸
 が、塩基としては酢酸アンモニウム塩化アンモニウム等が特に好ましく反応温
 度は通常加熱好ましくは加熱還流下で行なわれる。

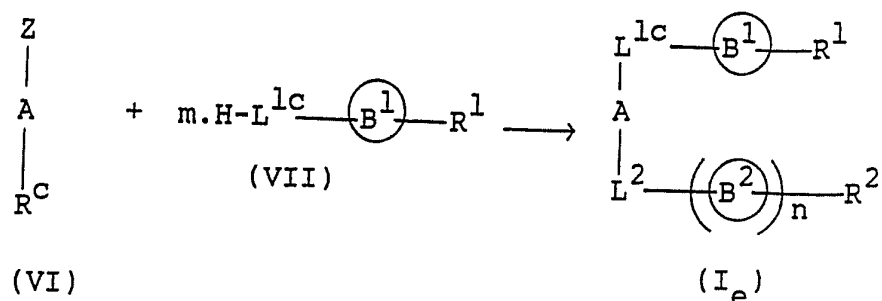
本発明の化合物 I d を製造する反応は炭素-炭素二重結合の還元反応であり、
 パラジウム-炭素等を触媒とする水素化反応、水素化ホウ素リチウム、水素化
 ホウ素ナトリウム等の水素化物による還元反応等が選択される。還元反応
 としては溶媒にジメチルイミダゾリジノン、還元剤としては水素化ホウ素

ナトリウム等が好ましく反応温度は通常加熱下で行なわれる。

なお金属水素化物による炭素-炭素二重結合の還元においては反応条件



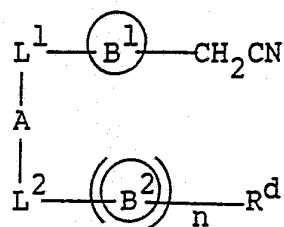
第3 製法



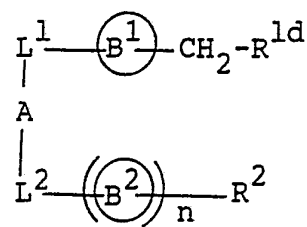
(反応式中、 R^1 、 R^2 、 L^2 、 A 、 B^1 、 B^2 及び n は前記の意味を有し Z はハロゲン原子を R^{C} はハロゲン原子または $-\text{L}^2-\text{B}^2-\text{R}^2$ で示される基を L^{1C} は酸素原子または硫黄原子を意味する。 m は R^{C} がハロゲン原子である場合は2であってそれ以外の場合は1である。(ただし R^{C} がハロゲン原子である場合は $-\text{L}^2-\text{B}^2-\text{R}^2$ で示される基は $-\text{L}^{\text{1C}}-\text{B}^1-\text{R}^1$ と同一である。))

一般式 I_e で示されるヘテロ環誘導体は、一般式 VI で示されるハロゲン化アルキル誘導体と一般式 VII で示されるフェノールもしくはチオフェノール類とを塩基の存在下に反応させることにより製造される。本反応は芳香族エーテルもしくは芳香族チオエーテルの合成法であり周知の反応である。化合物により反応条件が選択されるが、溶媒としてはジメチルホルムアミドが、塩基としては炭酸カリウムが好ましい。反応温度は塩基の種類によっては冷却下の場合もあるが通常室温乃至加熱下で行なわれる。

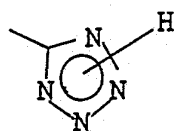
第4製法



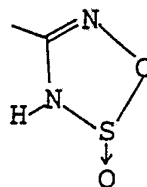
(VIII)

(I_f)

(R², L¹, L², A, B¹, B² および n は前記の意味を有し, R^d はシアノメチル基または R² で示される基を, R^{1d} は



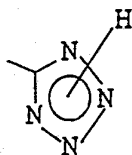
または



を意味する。但し R^d がシアノメチル基で示される基である場合は R² は前記 -CH₂-R^{1d} と同一の基を意味する。)

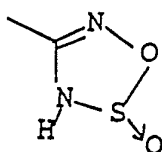
一般式 I_f で示されるヘテロ環誘導体は、一般式 V I I I で示されるモノ若しくはビスニトリル誘導体から、シアノ基をヘテロ環基に変換する周知の反応によって製造される。

シアノ基を

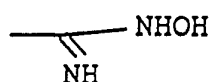


に変換する反応は、たとえばニトリル誘導体 V I I I とアジ化ナトリウム、塩化アンモニウムをジメチルホルムアミドを溶媒として加熱することにより行なわれ

る。またシアノ基を

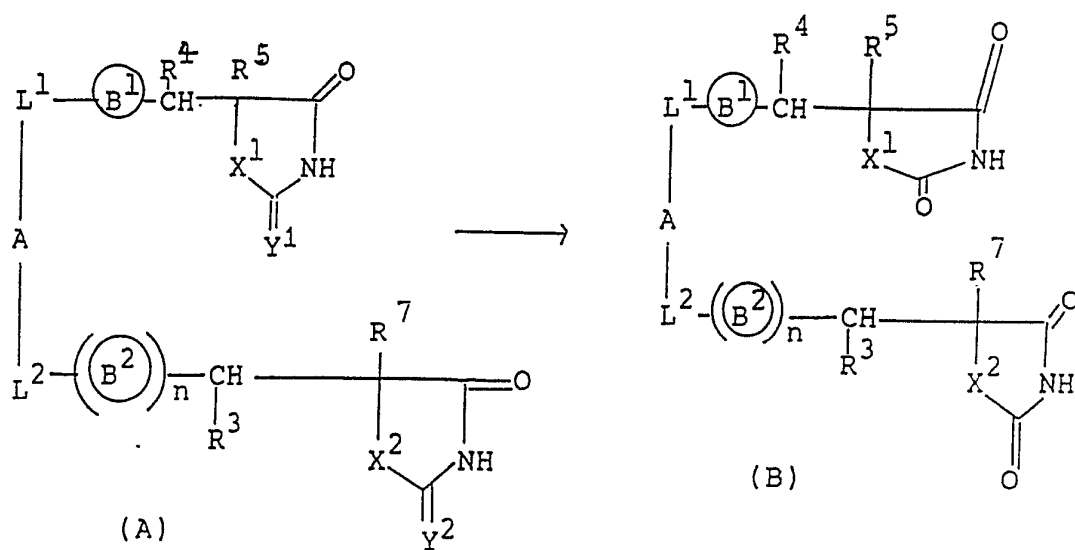


に変換する反応は、例えばニトリル誘導体 V I I I をナトリウムメチラート、
ヒドロキシルアミン塩酸塩をメタノール溶媒中で加熱して、シアノ基をいったん



とした後、ピリジンと塩化チオニルとジクロロメタン溶媒中で反応させることにより行なわれる。

第5製法



(反応式中 B^1 , B^2 , L^1 , L^2 , A , n は前記の意味を有し, R^4 , R^5 ,
 R^6 , R^7 は水素またはアルキル基を, R^4 , R^5 および R^6 , R^7 は一緒
になって単結合を表わし,

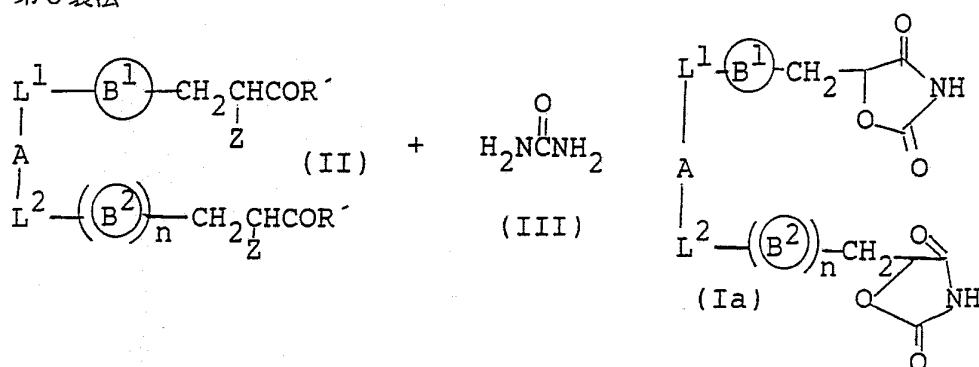
X^1 , X^2 は同一または異なって酸素原子, 硫黄原子, NH を表わし, Y^1 ,
 Y^2 は同一または異なって酸素原子, 硫黄原子を表わし, 同時に酸素原子を表わ
すときはない。)

一般式 (B) で表わされるビスヘテロ環誘導体は一般式 (A) で示されるビスヘテロ環誘導体を臭素、過酸化物などで処理することにより製造される。

本反応はチオカルボニル基をカルボニル基に変換するための周知の反応である。化合物により反応条件が選択されるが、溶媒としては酢酸、メトキシエタノール、エトキシエタノール、ジメチルホルムアミド、N, N'-ジメチルイミダゾリジノンが使用されるかまたは余剰の臭素を溶媒として使用してもよい。

反応温度は化合物の種類によっては加熱下に行なわれる場合もあるが、通常冷却下および室温下で行なわれる。

第6製法



(反応式中 B^1 , B^2 , L^1 , A , L^2 および n は前記の意味を有し, Z は水酸基を, R' はアミド残基またはエステル残基を意味する。)

一般式 (Ia) で示されるビス (ジオキソーオキサゾリン) 誘導体は、一般式 (II) で示されるビス (フェニルヒドロキシプロピオン酸) 誘導体と尿素またはジアルキル炭酸エステルとをナトリウムメトキシド、カリウムブトキシド等の塩基存在下に反応させることにより製造される。

その他の製法

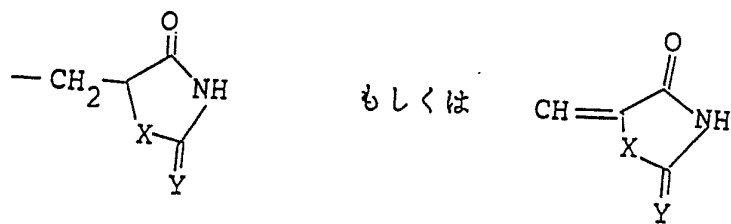
本発明の化合物の一部は、更なる反応により他の目的化合物に変換することができる。これらについては、例えば以下のような周知の方法を用いて実施することができる。

a) L^1 または L^2 の少なくとも1つが硫黄原子であるようなスルフィド化合物は周知の酸化反応を用いることにより当該硫黄原子を $\begin{array}{c} -S- \\ \downarrow \\ O \end{array}$ としたスル

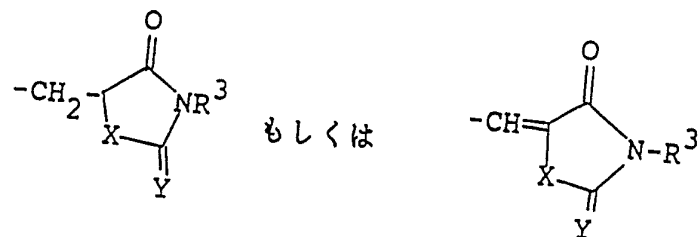
フィニル化合物、更に $-SO_2-$ としたスルホン

化合物とすることができる。

b) R^1 または R^2 の少なくとも1つが



で示される基である場合は、周知のN-アルキル化反応により



で示される基を有する目的化合物とすることができる。

このように製造された本発明化合物(I)は、遊離のままあるいは塩として単離され、精製される。

単離・精製は、抽出、結晶化、再結晶、各種カラムクロマトグラフィー、特にシリカゲルカラムクロマトグラフィーなど通常の化学操作を適用することにより行なわれる。

(発明の効果)

本発明化合物(I)及びその塩は、インスリン感受性増強作用に基づく優れた血糖低下作用を有し、低毒性であり、糖尿病殊に非インスリン依存型真性糖尿病(Ⅱ型)や、糖尿病の各種合併症の予防治療剤やインスリンとの併用薬剤として有用である。

本発明のインスリン感受性増強作用に基づく血糖低下作用は以下の試験法によって確認されたものである。

血糖低下活性

4-5wの雄性kkマウスを日本クレアより入手した。動物は高カロリー食(CMF, オリエンタル酵母)で個別飼育し体重40g前後のものを用いて試験した。

血糖値の測定は尾静脈より10 μ lの血液を採取し、0.33Nの過塩素酸100 μ lで除蛋白後、遠心分離を行い上澄相のグルコースをグルコースオキシダーゼ法を用いて測定した。血糖が200mg/dl以上の動物6匹を1群として試験に供した。

薬剤は0.5%メチルセルロースに懸濁し4日間毎日経口投与を行なった。薬剤投与前および5日目に尾静脈より血液を採取し上記の方法により血糖を測定した。

血糖低下活性は薬剤投与前に対する低下率で表

わし，有意の限界値 $p = 0.05$ として統計学的に評価した。

※ $= p < 0.05$

※※ $= p < 0.01$

※※※ $= p < 0.001$

その結果，本発明化合物 10 ～ 300 mg/kg の範囲で効果が認められた。

以下の表に 100 mg 投与時の抑制率を示す。

化合物	抑制率
実施例 14 の化合物	37 %
実施例 15 の化合物	47 %
実施例 16 の化合物	51 %

また，本発明化合物は毒性が低く，例えば実施例 15 の化合物を Fisher ラット（雄雌各 2 匹）に経口投与で 1,000 mg/kg，3 日間連続投与したが異常は認められなかった。

一般式 (I) で示された化合物又はその塩の 1 種又は 2 種以上を有効成分として含有する製剤は、通常製剤化に用いられる担体や賦形剤、その他の添加剤を用いて調製される。

製剤用の担体や賦形剤としては、固体又は液体状の非毒性医薬用物質が挙げられる。これらの例としては、たとえば乳糖、ステアリン酸マグネシウム、スターチ、タルク、ゼラチン、寒天、ペクチン、アラビアゴム、オリーブ油、ゴマ油、カカオバター、エチレングリコール等やその他常用のものが例示される。

製剤は従来のスルホニルウレア剤などの合成血糖低下剤と同様、インスリン注射などの煩雑さを避けるために、錠剤、カプセル剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、丸剤などの経口投与剤とするのが有利であるが、注射剤、坐剤、貼付剤（口腔内を含む）や経鼻剤などの非経口投与製剤とすることも可能である。

本発明化合物の臨床的投与量は、適応される患者の症状、体重、年齢や性別等を考慮して適宜設定されるが、通常成人1日当り経口投与で10～2,000mgであり、これを1回であるいは2～数回に分けて投与する。

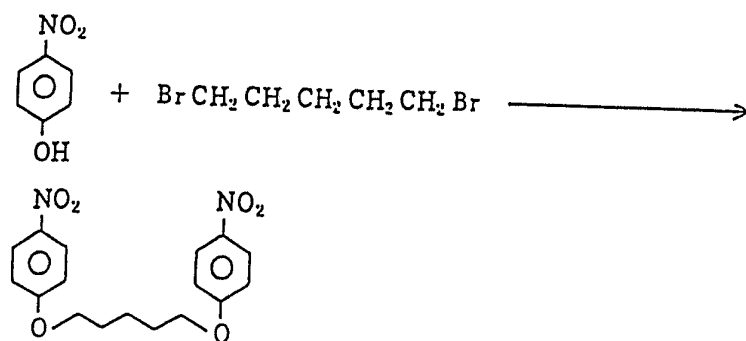
(実施例)

以下に実施例を掲記し本発明を更に詳細に説明する。

なお、本発明原料化合物中には新規な物質も含まれており、その製法を参考例に示す。

また、原料化合物の製法及び本発明化合物の製法を一連で処理したものについては実施例に合わせて記載する。

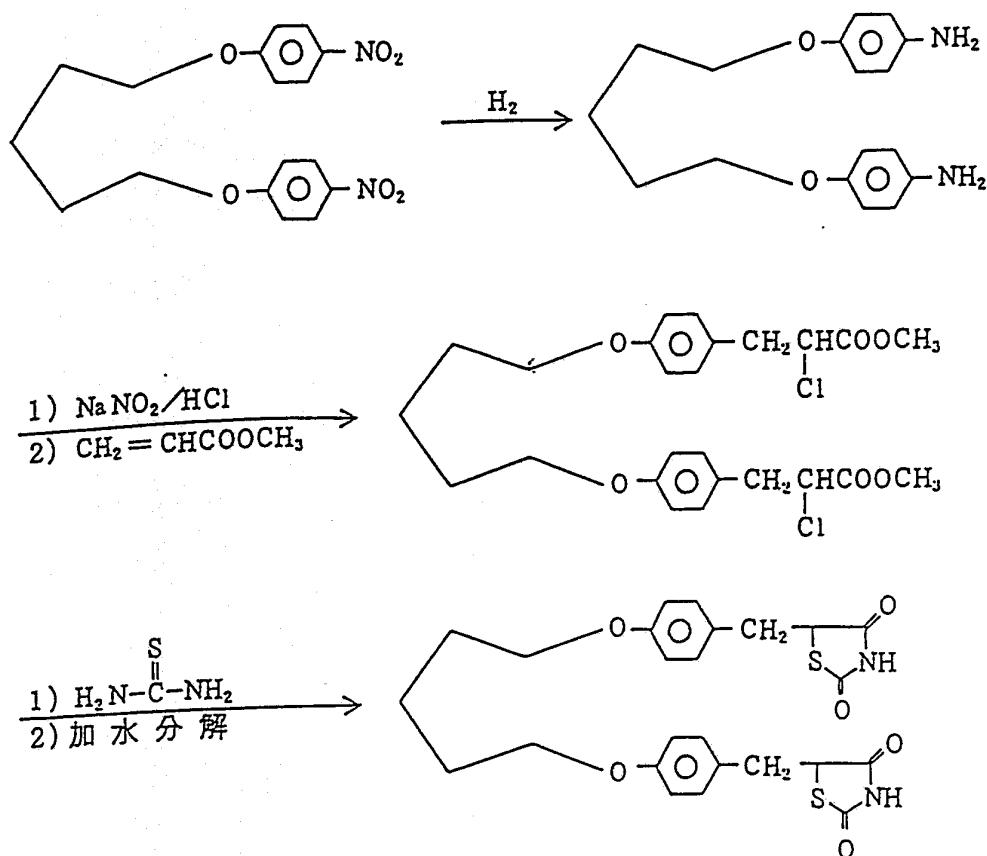
参考例 1



1,5-ジブロモペンタン 46 g (0.2 モル), 4-ニトロフェノール 55.6 g (0.4 モル), K_2CO_3 60 g をジメチルホルムアミド 500 ml 中 60～70℃ にて 8 時間攪拌した。反応終了後、水 300 ml を加

え晶出した結晶をろ取，メタノールにて洗滌して
1,5-ビス-(p-ニトロフェノキシ)ペンタン
70 gを得た。

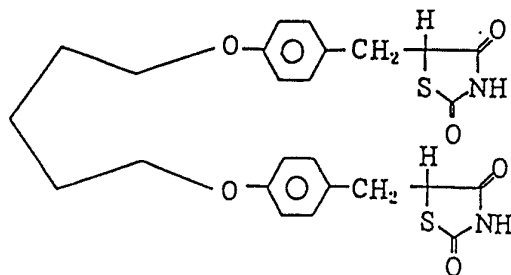
実施例 1



1,5-ビス-(p-ニトロフェノキシ)ペンタン
34.6 g (0.1 モル) を酢酸 1 l 中，ラネーニッケル
10 ml を触媒として用いて接触水素化し，酢酸を留
去した。残渣をメタノール 2 l に溶解し，濃塩酸
200 ml を加えた後，0℃に冷却した。かきまぜな
がら，亜硝酸ナトリウム 13.8 g (0.2 モル) の飽
和水溶液を 10℃以下で滴下した。反応終了後，ア

クリル酸メチル 300 g を加え、酸化銅(I) 10 g を徐々に加え、1 夜室温に放置した。窒素ガス発生を終了を確認した後、減圧にて乾固した。残渣を水 1 l エーテル 2 l に溶かし、エーテル層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、エーテルを留去した。残渣をエタノール 200 ml に溶かし、チオ尿素 15.2 g (0.2 モル)、酢酸ナトリウム 16.5 g (0.2 モル) を加えて、140 °C の油浴上 15 時間加熱撹拌した後、4N-塩酸 100 ml を加えて、更に 140 °C の油浴上 15 時間加熱撹拌した。減圧下にエタノールを留去し、水 500 ml、酢酸エチル 500 ml を加えて酢酸エチル層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、酢酸エチルを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (溶離液: 2 % のメタノールを含んだクロロホルム), $R_f = 0.11$ の溶出分を集めて 1,5-ビス[*p*-(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェノキシ]ペンタン 8 g を得た。

なお, $R_f = 0.56$, $R_f = 0.43$ に副生物が認められた。



1,5 - ビス [p - [(2,4 - ジオキソ - 5 - チ
アゾリジニル) メチル] フェノキシ] ペンタン
原料化合物 : 1,5 - ビス (p - ニトロフェノキシ)
ペンタン

理化学的性状

R_f = 0.11

融点 143 ~ 5 °C イソプロパノール

元素分析値 (C₂₅H₂₆N₂O₆S₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	58.35	5.09	5.44	12.46
実験値	58.31	5.10	5.33	12.46

質量分析値 (m/z) : 513 (M - 1)⁻

Fab (Neg.)

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ : 1.4 ~ 2.0 (6H, m, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-)

3.02 (2H, dd, -CH₂H-)

3.30 (2H, dd, -CH₂H-)

3.93 (4H, brt, -O-CH₂-)

4.83 (2H, dd, --)

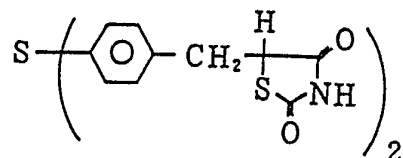
6.75 ~ 8.2 (8H, m, フェニル)

11.98 (2H, br, NH)

実施例 2 ～ 5

実施例 1 と同様にして以下の化合物を得た。

実施例 2



ビス [p - [(2,4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジ
ニル) メチル] フェニル] スルフィド

理化学的性状

R f = 0.09

融点 188 - 189°C エーテル

元素分析値 (C₂₀H₁₆N₂O₄S₃として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	54.04	3.63	6.30	21.64
実験値	54.98	3.84	5.79	19.79

質量分析値 (m/z) : 444 (M⁺)

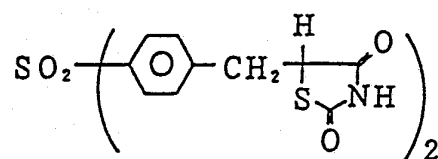
核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ : 3.10 (2H, dd, -CH₂H-)

4.89 (2H, dd, -CH-

7.2 ~ 7.3 (8H, s, フェニル)

実施例 3



ビス[p - [(2,4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジ
ニル) メチル] フェニル] スルホン

理化学的性状

R_f = 0.03

融点 224 ~ 231 °C イソプロパノール

元素分析値 (C₂₀H₁₆N₂O₆S₃として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	50.41	3.38	5.88	20.19
実験値	50.29	3.37	5.79	19.86

質量分析値 (m/z) : 476 (M⁺), 360, 254

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

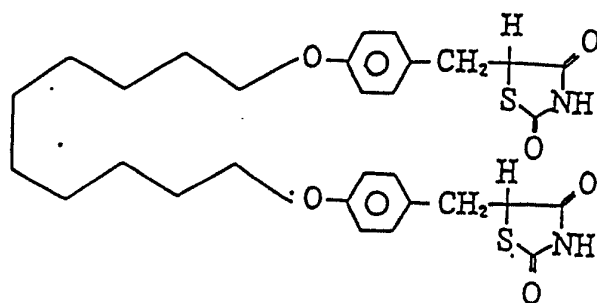
δ : 3.1 ~ 3.7 (4H, m, -CH₂-)

4.8 ~ 5.1 (2H, m, - $\overset{\text{I}}{\text{C}}\text{H}$ -)

7.4 ~ 8.1 (8H, m, フェニル)

12.1 (2H, br, NH)

実施例 4



1,10-ビス[p - [(2,4 - ジオキソ - 5 - テ
アゾリジニル) メチル] フェノキシ] デカン

原料化合物：1,10-ビス(p - ニトロフェノキシ) デカン

理化学的性状

R_f = 0.18

融点 139 ~ 142 °C イソプロパノール

元素分析値 (C₃₀H₃₆N₂O₆S₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	61.61	6.21	4.79	10.97
実験値	61.65	6.28	4.63	10.72

質量分析値 (m/z) : 583 (M-1)⁻

Fab (Neg.)

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ : 1.0 ~ 1.9 (16H, m, O-CH₂-(CH₂)₈-
CH₂-O)

3.02 (1H, dd, -CHH-)

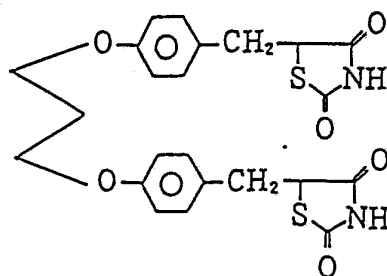
3.92 (4H, t, -O-CH₂-)

4.86 (2H, dd, - $\overset{|}{\text{C}}$ H-)

6.8 ~ 7.3 (8 H, m, フェニル)

1 1.8 4 (2 H, br, NH)

実施例 5



1,3 - ビス [p - [(2,4 - ジオキソ - 5 - テア
ゾリジニル) メチル] フェノキシ] プロパン

原料化合物 : 1,3 - ビス (p - ニトロフェノキシ) プロパン

理科学的性状

R f = 0.13

融点 147 ~ 8 °C メタノール

元素分析値 (C₂₃H₂₂N₂O₆S₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	56.78	4.56	5.76	13.18
実験値	56.81	4.68	5.55	12.91

質量分析値 (m/z) : 485 (M - 1)⁻

Fab (Neg.)

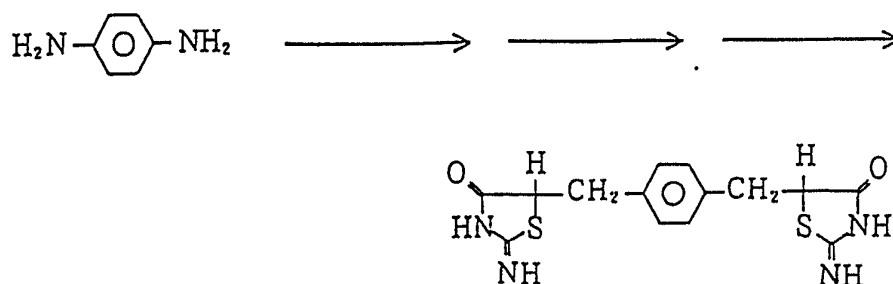
核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ : 1.96 ~ 2.30 (2 H, m, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-)

3.02 (2 H, dd, -CH₂H-)

4.07 (4H, brt, $-\text{OCH}_2-$)
 4.83 (2H, dd, $-\overset{|}{\text{CH}}-$)
 6.7~8.2 (8H, m, フェニル)
 12.0 (1H×2, br, NH)

実施例 6



p-フェニレンジアミン 21.6 g (0.2 モル) をメタノール 200 ml に溶かし、濃塩酸 100 ml を加えた後、0℃に冷却した。かきまぜながら、亜硝酸ナトリウム 27.6 g (0.04 モル) の飽和水溶液を 10℃以下で滴下した。反応終了後、アクリル酸メチル 103 g を加え、酸化銅 (I) 10 g を徐々に加えて、1 夜室温に放置した。窒素ガス発生を終了を確認した後、減圧にて乾固した。残渣を水 500 ml エーテル層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、エーテルを留去した。残渣をエタノール 100 ml に溶かし、チオ尿素 30.4 g (0.4 モル) 酢酸ナトリウム 33 g (0.4 モル) を加えて、140℃の油浴上で 15 時間加熱攪拌した。析出した沈澱を濾取し、メタノール及び水で十分に洗滌した後乾燥し

て粗製の 1,4-ビス[(2-イミノ-4-オキソ-5-チアゾリジニル) メチル] ベンゼン 40 g を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, TMS 内部標準)

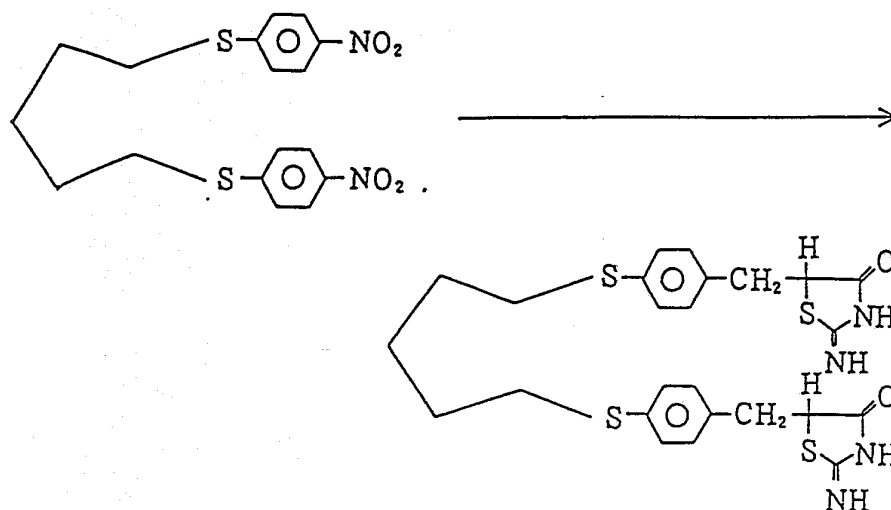
δ : 2.85 (2H, dd, $-\text{CHH}-$)

4.55 (2H, dd, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$)

7.16 (4H, s, フェニル)

9.01 (4H, br, NH)

実施例 7



1,5-ビス[(p-ニトロフェニル) チオ] ペンタン 7.56 g (0.02 モル) を酢酸 100 ml 中, ラネーニッケル 2 ml を触媒に用いて接触水素化し, 酢酸を留去した。残渣をメタノール 50 ml に溶かし, 濃塩酸 10 ml を加えた後, 0℃ に冷却した。かきまぜながら亜硝酸ナトリウム 2.76 g (0.04 モル) の飽和水溶液を 10℃ 以下で滴下した。反応終了後,

アクリル酸メチル 10.3 g を加え、酸化銅 (I) 1 g を徐々に加えて、1 夜室温に放置した。窒素ガス発生を終了を確認した後、減圧にて乾固した。残渣を水 100 ml, エーテル 100 ml に溶かし、エーテル層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、エーテルを留去した。残渣をエタノール 50 ml に溶かし、チオ尿素 3.04 g (0.04 モル)、酢酸ナトリウム 3.3 g (0.04 モル) を加えて、140℃ の油浴上で 15 時間加熱攪拌した。析出した沈澱を濾取し、メタノール及び水で十分に洗滌した後乾燥して、粗製の 1,5-ビス [[p-[(2-イミノ-4-オキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル]チオ]ペンタン 4.2 g を得た。

理化学的性状

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ : 1.4~1.7 (6H, m, -CH₂-(CH₂)₃-CH₂-)

2.6~3.1 (6H, m, -CH₂H-, -S-CH₂-)

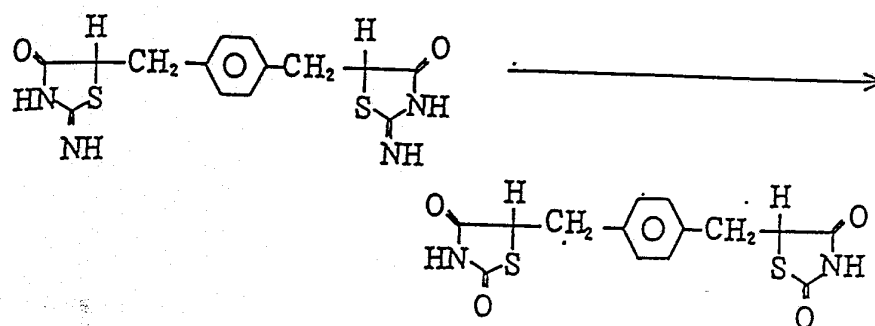
3.3 4 (2H, dd, -CH₂H-)

4.5 5 (2H, dd, - $\overset{|}{\text{C}}$ H-)

7.2 (8H, s, フェニル)

9.0 (2H, br, NH)

実施例 8



実施例 6 で得た粗製の 1,4-ビス[(2-イミノ-4-オキソ-5-チアゾリジニル) メチル] ベンゼン 40 g をエタノール 50 ml, 4 N-塩酸 100 ml を加えて, 140℃ の油浴上 15 時間加熱攪拌した。室温に冷却後, 析出した結晶をろ取し, メタノールで洗滌して 1,4-ビス[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル) メチル] ベンゼン 25 g を得た。

理化学的性状

融点 257~9℃ エタノール-水

元素分析値 (C₁₄H₁₂N₂O₄S₂として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	49.99	3.60	8.33	19.06
実験値	50.04	3.58	8.22	19.02

質量分析値 (m/z) : 336 (M^+), 275, 220

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, TMS 内部標準)

δ : 3.12 (2H, dd, $-\underline{\text{CH}}\underline{\text{H}}-$)

3.42 (2H, dd, $-\text{CH}\underline{\text{H}}-$)

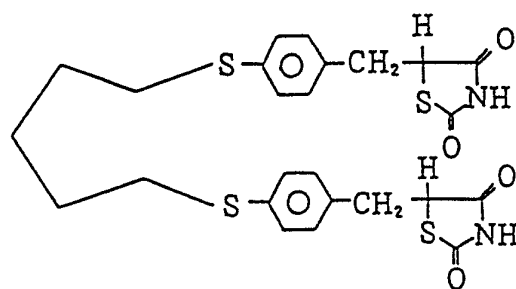
4.94 (2H, dd, $-\overset{|}{\text{C}}\text{H}-$)

7.28 (4H, s, フェニル)

12.0 (2H, br, NH)

実施例 9

実施例 8 と同様にして以下の化合物を得た。



1,5-ビス[[p-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル]チオ]ペンタン

原料化合物：実施例 7 の化合物

理化学的性状

融点 120~123℃ メタノール

元素分析値 (C₂₅H₂₆N₂O₄S₄として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	54.92	4.79	5.12	23.46
実験値	54.82	4.81	5.02	23.23

質量分析値 (m/z) : 545 (M-1)⁻
Fab(Neg.)

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ : 1.5~1.8 (6H, m, SCH₂-(CH₂)₃-CH₂-S-)

2.8~3.2 (4H, m, -S-CH₂-)

3~3.6 (4H, m, -CH₂-)

4.89 (2H, dd, -[|]CH-)

7.1~7.4 (8H, brs, フェニル)

12.05 (2H, br, NH)

実施例 10



ビス[4-(2-クロロ-2-メトキシカルボニルエチル)フェニル]ジスルフィド 8.7 g (0.019 モル) とチオウレア 3.46 g (0.046 モル) と酢酸ナトリウム 3.73 g (0.046 モル) のエタノール (200 ml) 溶液を 63 時間加熱還流した。反応終了後、生成した沈澱物をろ取し、エタノール、水、エタノール

ール、酢酸エチルで順次洗滌した。減圧乾燥して、8.75 g (97%) のビス[4-[(2-イミノ-4-オキソ-5-チアゾリジニル) メチル] フェニル] ジスルフィドを得た。

理化学的性状

融点 235-237°C

質量分析値 (m/z): 475 ($M^+ + 1$)⁺

Fab (pos.)

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, TMS 内部標準)

δ : 2.89 (1H, dd, -CH $\underline{H}$ H-)

3.34 (1H, dd, -CHH $\underline{H}$ -)

4.55 (1H, dd, -CH-)

7.20 (2H, d, フェニル)

7.40 (2H, d, フェニル)

8.66 (1H, br, NH)

8.88 (1H, br, NH)

実施例 11



ビス[4-[(2-イミノ-4-オキソ-5-チアゾリジニル) メチル] フェニル] ジスルフィド 8.65 g (0.018 モル) に、エタノール 100 ml と純

水 100 ml と濃塩酸 100 ml を加えて、16 時間加熱還流した。反応液を冷却し、炭酸水素ナトリウムで中和後、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗滌後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残留物をカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝100：1）で精製して、5.96 g (69%) のビス[4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル]ジスフィドを得た。

理化学的性状

融点 73～74℃

元素分析値 ($C_{20}H_{16}N_2O_4S_4$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	50.40	3.38	5.88	26.91
実験値	50.49	3.48	5.65	26.80

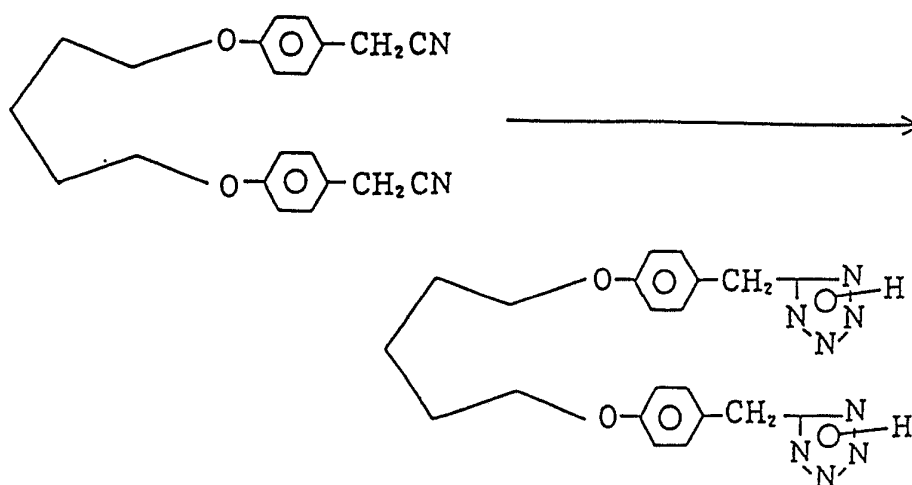
質量分析値 (m/z): 475 ($M-1$)⁺

Fab(Neg.)

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, TMS 内部標準)

δ : 3.03 (2H, dd, CHH)
 3.52 (2H, dd, CHH)
 4.84 (2H, dd, $-\overset{|}{\text{CH}}-$)
 7.18 (4H, d, フェニル)
 7.40 (4H, d, フェニル)
 12.0 (2H, brs, NH)

実施例 12



1,5-ビス(4-シアノメチルフェノキシ)ペンタン 3.34 g (0.01 モル), アジ化ナトリウム 1.30 g (0.02 モル), 塩化アンモニウム 1.07 g (0.02 モル) をジメチルホルムアミド 50 ml に溶解し, 130℃ の油浴上一夜加熱撹拌した。反応終了後, 溶媒を減圧下に留去し, 残渣に水を加えた。析出する結晶を濾取し, エタノールより再結晶して, 1,5-ビス[[4-(5-テトラゾリル)メチル]フェノキシ]ペンタン 1.85 g を得た。

理化学的性状

融点 206-7℃ (dec.) エタノール

元素分析値 ($C_{21}H_{24}N_8O_2 \cdot 0.8 H_2O$ として)

	C (%)	H (%)	N (%)
理論値	58.00	5.93	25.77
実験値	57.83	5.65	25.55

質量分析値 (m/z) : 419 ($M-1$)⁻

Fab(Neg.)

核磁気共鳴スペクトル (d_6 -DMSO, TMS 内部標準)

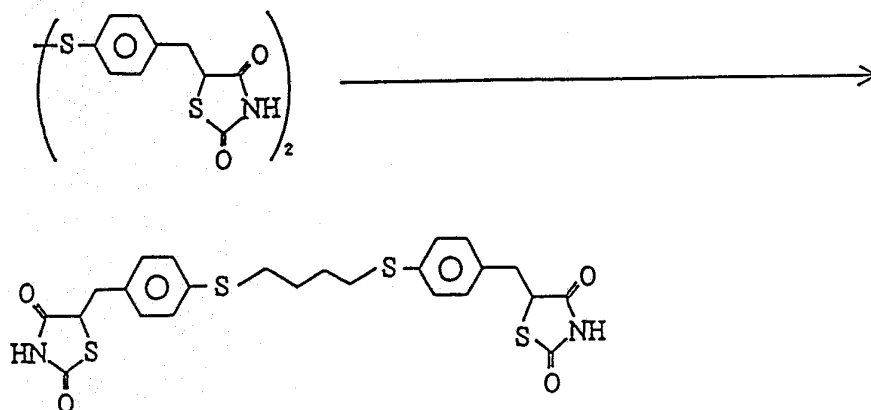
δ : 1.30~1.90 (6H, m, $-\text{CH}_2-(\text{CH}_2)_3-\text{CH}_2$)

3.80~4.10 (4H, m, $-\text{OCH}_2-$)

4.16 (4H, s, $-\text{CH}_2-\text{Ph}$)

3.70~7.30 (8H, m, フェニル)

実施例 13



ビス[4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル]ジスルフィド 2.5 g (0.005モル) に 1,4-ジオキサン 21 ml と純水 5.2 ml とトリフェニルホスフィン 1.3 g (0.005モル) と濃塩酸 1 滴を加え、アルゴン中、40℃で20分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、ベンゼンを加えて、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残留物をジメチルホルムアミド 40 ml に溶解し、1,4-ジブromobutan 0.91 g (0.004モル) と炭酸カリウム 0.73 g (0.005モル) を

加えて、室温で1時間撈拌した。不溶物をろ去後、溶媒を減圧留去して得た残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒留去後の残留物をカラムクロマトグラフィー（クロロホルム：メタノール＝50：1）で精製して得た黄色油状物をクロロホルムで結晶化し、熱メタノールとクロロホルムで洗浄して0.51 g（22.7%）の1,4-ビス[[4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル]チオ]ブタンを得た。

理化学的性状

融点 174-176 °C

元素分析値 (C₂₄H₂₄N₂O₄S₄ として)

	C (%)	H (%)	N (%)	S (%)
理論値	54.11	4.54	5.26	24.08
実験値	54.25	4.54	5.17	24.13

質量分析値 FAB (Pos.) (m/z): 533 (M+1)⁺

核磁気共鳴スペクトル (d₆-DMSO, TMS 内部標準)

δ : 1.66 (4H, brs, -CH₂-(CH₂)₂-CH₂-)

2.96 (4H, brs, -S-CH₂-)

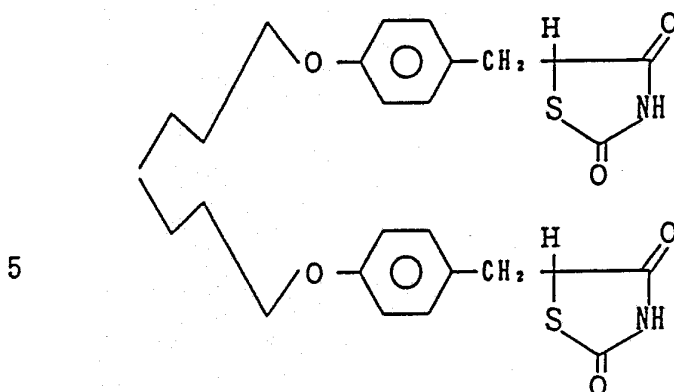
3.09 (2H, dd, -CHH-CH<)

4.91 (2H, dd, -CH<)

7.20 (4H, d, フェニル)

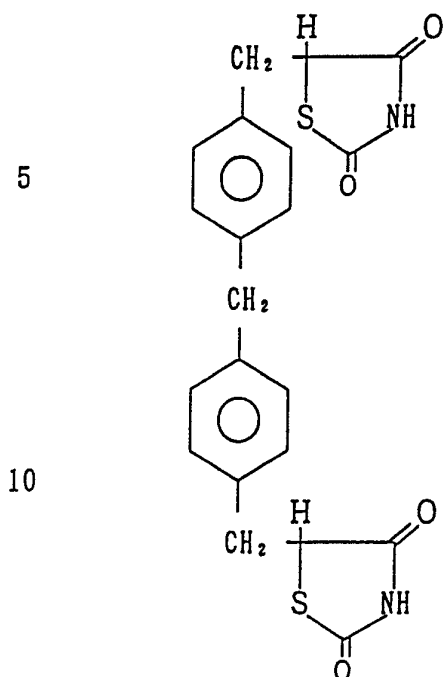
7.26 (4H, d, フェニル)

実施例14



- 1, 7-ビス (p-ニトロフェノキシ) ヘプタン 37.4 g (0.1
 モル) を酢酸 1 ℓ 中, ラネーニッケル 10 ml を触媒として用いて
 10 接触水素化し、酢酸を留去した。残渣をメタノール 2 ℓ に溶解し、
 濃塩酸 200 ml を加えた後、0℃に冷却した。かきまぜながら、
 亜硝酸ナトリウム 1.38 g (0.2 モル) の飽和水溶液を 10℃以下
 で滴下した。反応終了後、アクリル酸メチル 300 g を加え、酸化
 銅 (I) 10 g を徐々に加え、1 夜室温に放置した。窒素ガス発生
 15 の終了を確認した後、減圧にて乾固した。残渣を水 1 ℓ エーテル 2
 ℓ に溶かし、エーテル層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
 エーテルを留去した。残渣をエタノール 200 ml に溶かし、チオ
 尿素 15.2 g (0.2 モル)、酢酸ナトリウム 16.5 g (0.2 モル)
 を加えて、140℃の油浴上に 15 時間加熱攪拌した後、4 N-塩酸
 20 100 ml を加えて、更に 140℃の油浴上 15 時間加熱攪拌した。
 減圧下にエタノールを留去し、水 500 ml、酢酸エチル 500 ml
 を加えて酢酸エチル層を分取し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、
 酢酸エチルを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー
 に付し (溶離液: 2% のメタノールを含んだクロロホルム)、
 25 $R_f = 0.14$ の溶出分を集めて、1, 7-ビス [4-[(2, 4-
 ジオキソ-5-チアゾリジニル) メチル] フェノキシ] ヘプタン 11
 g を得た。融点 147℃。なお $R_f = 0.61$, $R_f = 0.44$ に副生
 物が認められた。

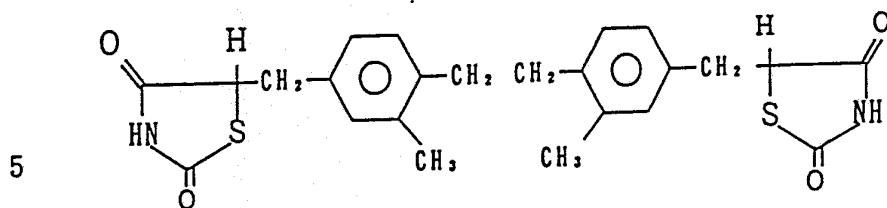
実施例15



4, 4 - ジアミノジフェニルメタン 9.9 g (0.5 モル) を濃塩酸
 15 300 ml とメタノール 500 ml 中に加えて塩酸塩とした後、氷
 冷却攪拌下亜硝酸ナトリウム水溶液 (亜硝酸ナトリウム 6.9 g (1
 モル)、水 200 ml) を 0 ~ 10 °C で滴下した。アクリル酸メチ
 ルエステル 51.6 g (6 モル) を加えて攪拌下に酸化銅 (I) 1.0
 g を徐々に添加し発泡が治まった後室温一夜放置した。減圧下にメ
 20 タノールと余剰のアクリル酸メチルエステルを留去した後、エーテ
 ル 700 ml で抽出した。エーテルを留去して残渣をエタノール
 500 ml に溶かし、チオ尿素 83.6 g (1.1 モル) 酢酸ナトリウ
 ム 90.2 g (1.1 モル) を加えて 3 日間攪拌下に還流した。
 晶出した沈澱を濾取しエタノール洗滌して得られた沈澱を 4 N - 塩
 25 酸 500 ml と EtOH 300 ml と共に 3 日間攪拌下に還流した。
 エタノールを留去後残渣をエーテル 500 ml に溶かし、水洗後エ
 ーテルを留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに
 付し目的の溶出分を集め、酢酸エチルエステルより再結して、4 -
 4' - ビス [(2, 4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジニル) メチル]

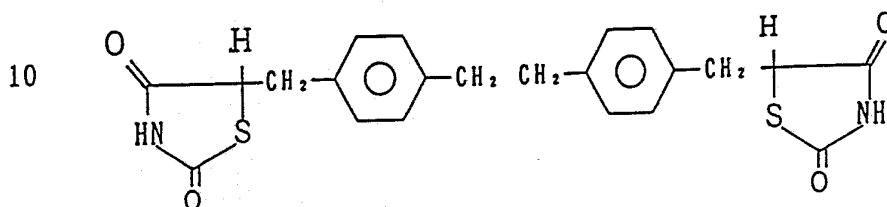
ジフェニルメタン 35 g を得た。

上記と同様にして以下の化合物を得た。



4, 4'-ビス〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル-2, 2'-ジメチル〕ビベンジル

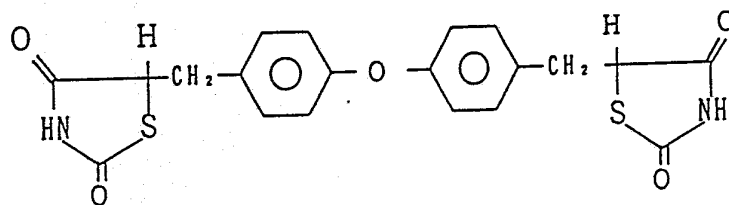
原料化合物：4, 4'-ジアミノ-2, 2'-ジメチルビベンジル



4, 4'-ビス〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル

ビベンジル

15 原料化合物：4, 4'-ジアミノビベンジル

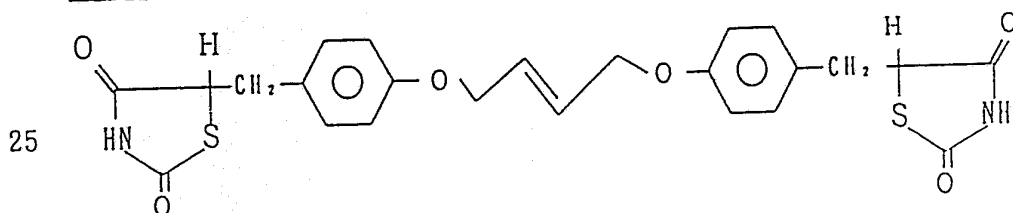


4, 4'-ビス〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチ

20 ル〕ジフェニルエーテル

原料化合物：4, 4'-ジアミノジフェニルエーテル

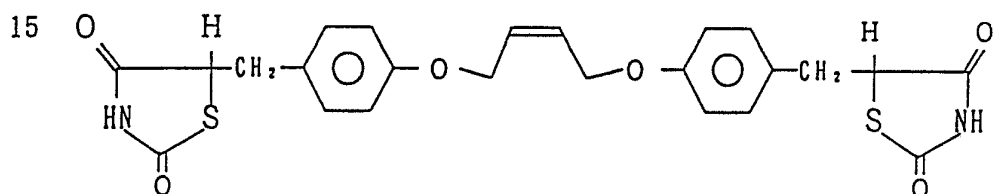
実施例 16



トランス-1, 4-ビス〔(p-アセチルアミノ)フェニルオキシ〕-2-ブテン 31 g (0.087 モル) を塩酸 40 ml と共に 12 時間加熱還流した。放冷却後更に氷水冷却攪拌下に亜硝酸ナトリウ

- ム 1.2 g (0.174 モル) の飽和水溶液を滴下してジアゾ化した。
 更にアクリル酸メチル 100 ml を加え攪拌下に酸化銅 (I) 5 g
 を添加して窒素ガス発生が止む迄放置した。余剰のアクリル酸メチ
 ルを留去した後エーテル 200 ml を加えエーテル層を分取し、水
 5 洗し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。エーテルを留去して得ら
 れた油状物にチオ尿素 13.1 g、酢酸ナトリウム 14.1 g、エタノ
 ール 100 ml を加えて 24 時間加熱攪拌還流した。更に 4 N-塩
 酸 150 ml を加えて 12 時間加熱攪拌還流した後エタノールを留去
 し、酢酸エチル 200 ml を加え、有機層を分取し、水洗後減圧乾
 10 固した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し (溶離
 液=クロロホルム:メタノール 50:1) の目的の溶出液を集め
 た後乾固して、メタノールより再結晶してトランス-1, 4-ビス
 [p-[(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェ
 ノキシ]-2-ブテンを得た。融点 223-5°C

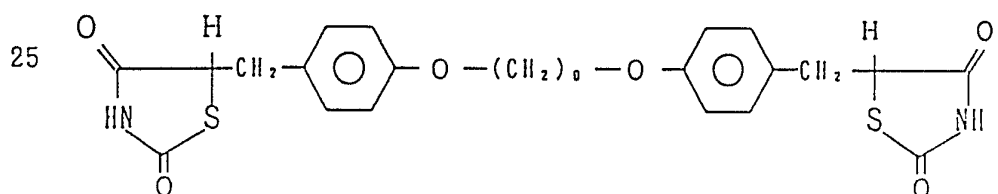
同様にして以下の化合物を得た。



- シス-1, 4-ビス [p-[(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリ
 20 ジニル)メチル]フェノキシ]-2-ブテン

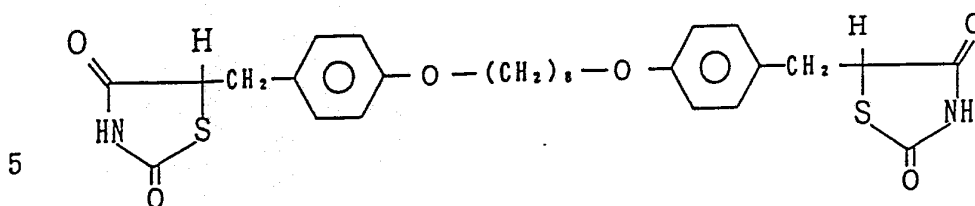
原料化合物: シス-1, 4-ビス [(p-アセチルアミノ)フェノ
 キシ]-2-ブテン

以下の化合物も同様にして得た。



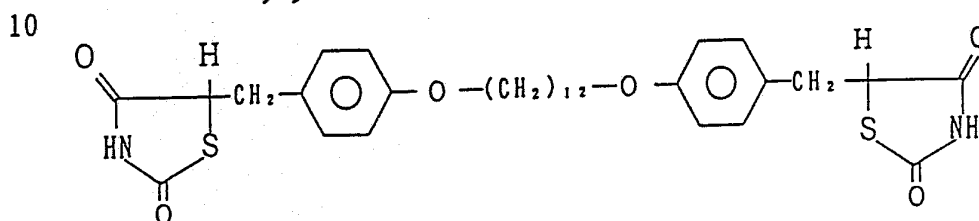
- 1, 9-ビス [p-[(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)
 メチル]フェノキシ]ノナン

原料化合物：1, 9-ビス〔p-アセチルアミノ〕フェノキシ〕ノ
ナン



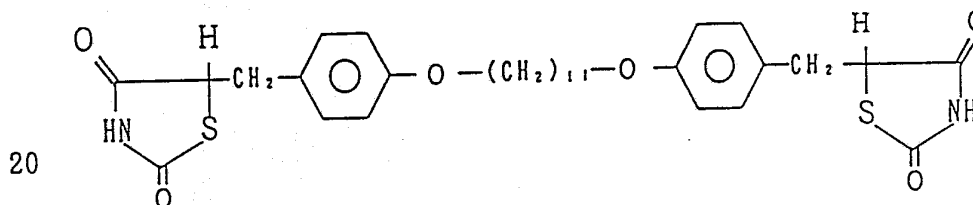
1, 8-ビス〔p-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)
メチル〕フェノキシ〕オクタン

原料化合物：1, 8-ビス〔p-アセチルアミノ〕フェノキシ〕オ
クタン



1, 12-ビス〔p-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニ
15 ル)メチル〕フェノキシ〕ドデカン

原料化合物：1, 12-ビス〔(p-アセチルアミノ)フェノキシ〕
ドデカン



1, 11-ビス〔p-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニ
ル)メチル〕フェノキシ〕ウンデカン

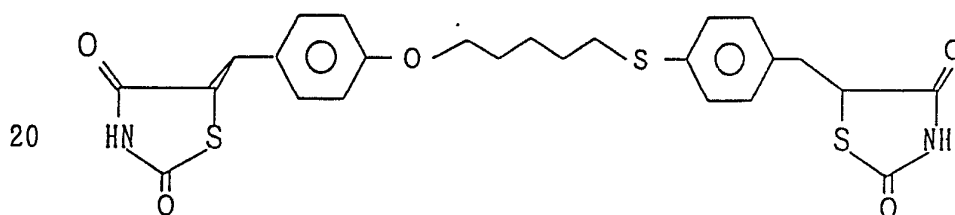
原料化合物：1, 11-ビス〔(p-アセチルアミノ)フェノキシ〕
ウンデカン

25 実施例17

ビス〔p-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕
フェニル〕ジスルフィド4.0 g (0.0084モル)のジオキサン
(34 ml)と純水(8.5 ml)の溶液にトリフェニルホスフィン
2.2 g (0.0084モル)を加えた後、濃塩酸を1滴滴下し、40

- ℃で15分間攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去し、残留物をベンゼンに溶解して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残留物をジメチルホルムアミド(68ml)に溶解し、p-(4-ブロモブチルオキシ)ベンズアルデヒド4.3g(0.0168
- 5 モル)と炭酸カリウム1.16g(0.0084モル)を加えて、室温で15時間攪拌した。反応終了後、1N塩酸を加え、酢酸エチルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残留物を酢酸(10ml)に溶解し、酢酸アンモニウム0.82g(0.0106モル)と2,4-
- 10 チアゾリジンジオン2.0g(0.0168モル)を加え、14時間加熱還流した。反応液を冷却後、析出した結晶をろ取し、クロロホルムで洗浄して、5.4g(63%)の粗結晶を得た。この2.0gを酢酸エチルから再結晶して、1.62gの5-[[p-[[4-[[p-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル]チオ]ブチル]オキシ]フェニル]メチレン]チアゾリジン-2,4-ジオンを得得た。融点180-182℃(酢エチ)。

上記と同様にして以下の化合物を得た。



5-[[p-[[5-[[p-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル]チオコペンチル]オキシ]フェニル]メチレン]チアゾリジン-2,4-ジオン

- 25 原料化合物：p-(5-ブロモペンチルオキシ)ベンス・アルデヒド

実施例18

5-[[p-[[4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル]チオ]ブチル]オキシ]フェニル]メチレ

- ン) チアゾリジン-2, 4-ジオン 4.0 g (0.0078 モル) のジメチルイミダゾリジノン (20 ml) 溶液に、水冷下、水素化ホウ素ナトリウム 2.06 g (0.0545 モル) を加え、室温で 1 時間攪拌した後、80℃で 13 時間攪拌した。反応液を冷却後、氷水約 200 ml 中へ注ぎ、濃塩酸を加えて酸性とした。クロロホルムで抽出後、水および飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄して、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (r-ヘキサン: 酢酸エチル = 2 : 1) で精製後、メタノールから再結晶して、0.73 g (19%) の 5-
 10 [(p-[4-[p-(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル]チオ)ブチル]オキシ]フェニル]メチル)チアゾリジン-2, 4-ジオンを得た。融点 221-3℃ (メタノール)。

上記と同様にして以下の化合物を得た。

- 15 5-[(p-[5-[p-(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル]チオ)ペンチル]オキシ]フェニル]メチル)チアゾリジン-2, 4-ジオン

- 原料化合物: 5-[(p-[5-[p-(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル]チオ)ペンチル]オキシ]フェニル]メチレン)チアゾリジン-2, 4-ジオン
 20 融点 73-75℃

実施例 19

- 1, 4-ビス[(p-(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェニル]チオ)ブタン 0.62 g (0.0012 モル)
 25 の塩化メチレン (15 ml) 懸濁液に、水冷下、m-クロロ過安息香酸 1.1 g (80%; 0.0051 モル) を加え、30 分間攪拌後、さらに m-クロロ過安息香酸 0.1 g (80%; 0.0005 モル) を加えて、30 分間攪拌した。反応終了後、10% チオ硫酸ナトリウ

ム水溶液 (15 ml) を加え、不溶物をろ取し、メタノールで洗浄した。得られた粗結晶を熱メタノールで洗浄して、0.57 g (82%) の 1, 4-ビス〔〔p-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕フェニル〕スルホニル〕ブタンを得た。

5 融点 235-240 °C

上記と同様にして以下の化合物を得た。

5-〔〔p-〔〔4-〔〔p-〔〔2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕フェニル〕スルホニル〕ブチル〕オキシ〕フェニル〕メチル〕チアゾリジン-2, 4-ジオン

- 10 原料化合物: 5-〔〔p-〔〔4-〔〔p-〔〔2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕フェニル〕チオ〕ブチル〕オキシ〕フェニル〕メチル〕チアゾリジン-2, 4-ジオン

融点 143-5 °C

15 実施例20

1, 5-ビス〔(4-シアノメチル)フェニルオキシ〕ペンタン 3.34 g、ヒドロキシルアミン塩酸塩 2.78 g、ナトリウムメチレート (28%メタノール溶液) 7.71 g、メタノール 100 ml の混合物を室温で3時間攪拌し、さらに24時間加熱還流した。反応

- 20 液を減圧下に濃縮し、残渣に酢酸エチル、水を加え析出する結晶をろ取した。得られた結晶とジクロロメタン 150 ml、ピリジン

7.3 ml に溶解し、塩化チオニル 1.58 ml、ジクロロメタン 2 ml の溶液を氷冷下に滴下した。さらに1時間攪拌した後、水を加え、有機層を分取、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下に留去

- 25 し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10%メタノールクロロホルム) に付し、1, 5-ビス〔〔p-〔(2-オキソ-3H-1, 2, 3, 5-オキサチアゾール-4-イル)メチル〕フェニルオキシ〕プロパン、0.98 g を得た。融点 134-5 °C。

実施例21

- 1, 5-ビス〔p-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕フェノキシ〕プロパン5.14 g、炭酸カリウム、2.80 g、ヨウ化メチル3.7 ml、ジメチルホルムアミド50 mlの混合物を、
5 60℃で2時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加え有機層を
分取、飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムにより、乾燥し
た。溶媒を減圧下に留去した後、残渣をシリカゲルカラムクロマト
グラフィー（ヘキサン：酢酸エチル（2：15）により精製、1,
5-ビス〔p-〔(2, 4-ジオキソ-3-メチル-5-チアゾリ
10 ジニル)メチル〕フェノキシ〕プロパン3.0 gを得た。

融点101-2℃（エーテル）。

参考例2

- 5-(p-ヒドロキシベンジル)チアゾリン-2, 4-ジオン
11.2 g (0.050モル)のジメチルホルムアミド(125 ml)
15 溶液に氷冷下、水素化ナトリウム4.0 g (60%：0.100モル)
を添加し、室温で30分間攪拌した。さらに、p-(5-プロモペ
ンチルオキシ)ベンズアルデヒド13.6 g (0.050モル)のジメ
チルホルムアミド(50 ml)溶液を滴下し、室温で1.5時間、75
℃で3時間攪拌した。氷冷した4N-塩酸に反応液を注ぎ、酢酸エ
20 チルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグ
ネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残留物をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー（クロロホルム）で精製し、6.2 g (30%
のp-〔〔5-〔〔p-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニ
ル)メチル〕フェニル〕オキシ〕ペンチル〕オキシ〕ベンズアルデ
25 ヒドを粗結晶として得た。
一部をメタノールから再結晶した。融点103-6℃（メタノール）。

参考例3

- 1, 5-ビス(4-ホルミルフェノキシ)ペンタン31.2 g
(0.1モル)チアゾリン-2, 4-ジオン11.7 g (0.1モル)、

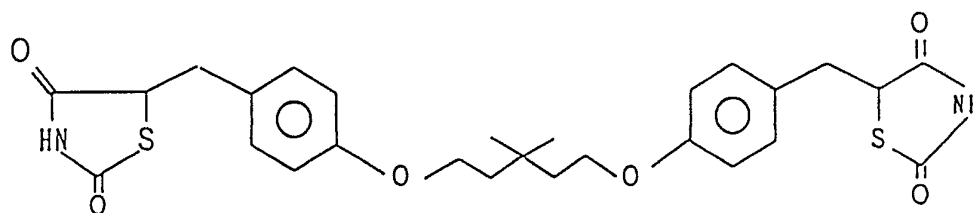
- 酢酸アンモン 3 g を酢酸 200 ml を共に 70～100℃に12時間加熱攪拌した。晶出した結晶を濾取し、酢酸次いでメタノールで洗條し融点 230～40℃の 5-〔4-ホルミルフェノキシ〕-1-〔4-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕フェノキシ〕ペンタン 23 g を得た。

実施例22

- 1, 4-ビス(p-ホルミルフェノキシ)-トランス-2-ブテン 17.76 g, 4-チアゾリジンジオン 15.44 g、酢酸アンモニウム 2.31 g 及び酢酸 200 ml の混合物を3日間加熱還流し、生成する結晶をろ取した。得られた結晶 7.7 g をジメチルイミダゾリジノン 40 ml に懸濁させ、水素化ホウ素ナトリウム 2.7 g を添加、80℃で2時間攪拌した。反応液を、濃塩酸 23 ml、氷水 200 ml 酢酸エチル 200 ml の混合物に加え、有機層を分取した。水洗後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン=酢酸エチル(3:1))にて精製し、1, 4-ビス〔p-〔(2, 4-ジオキソチアゾリジニル)メチル〕フェノキシ〕-トランス-2-ブテン 1.53 g を得た。

この物の物理化学的性質は、実施例 16 に於ける生成物のそれに一致した。

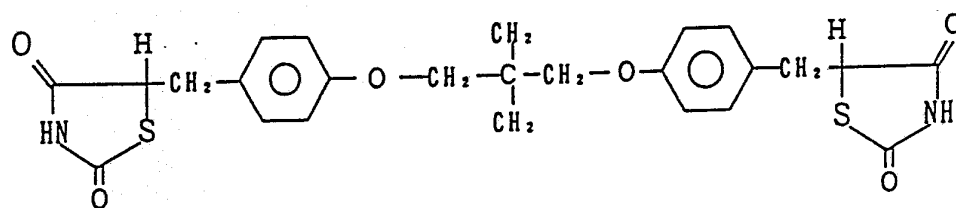
- 20 同様にして以下の化合物も得られた。



- 25 3, 3-ジメチル-1, 5-ビス〔p-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕フェノキシ〕ペンタン
(融点 141-2℃)

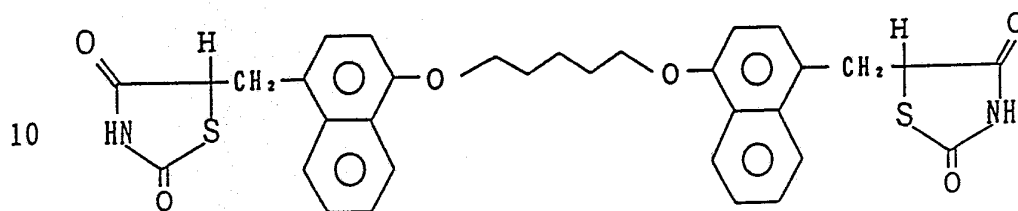
原料化合物：3, 3-ジメチル-1, 5-ビス(p-ホルミルフェノキシ)ペンタン

50



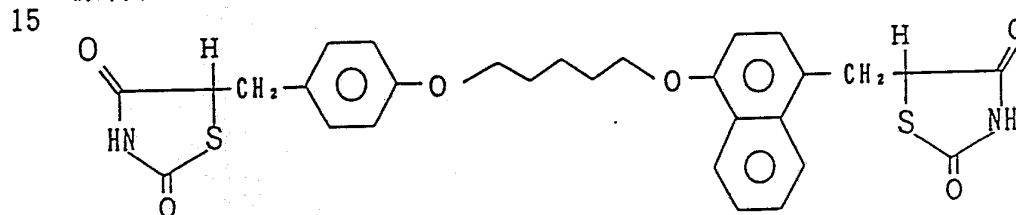
5 1, 3-ビス-〔p-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリニジ
ル) メチル〕 フェノキ-2, 2-ジメチルプロパン

原料化合物：1, 3-ビス〔p-ホルミルフェノキシ〕-2, 2-
ジメチルプロパン



10 1, 5-ビス〔4-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)
メチル〕 ナフトキシ〕 ペンタン

原料化合物：1, 5-ビス〔p-ホルミルナフトキン〕 ペンタン

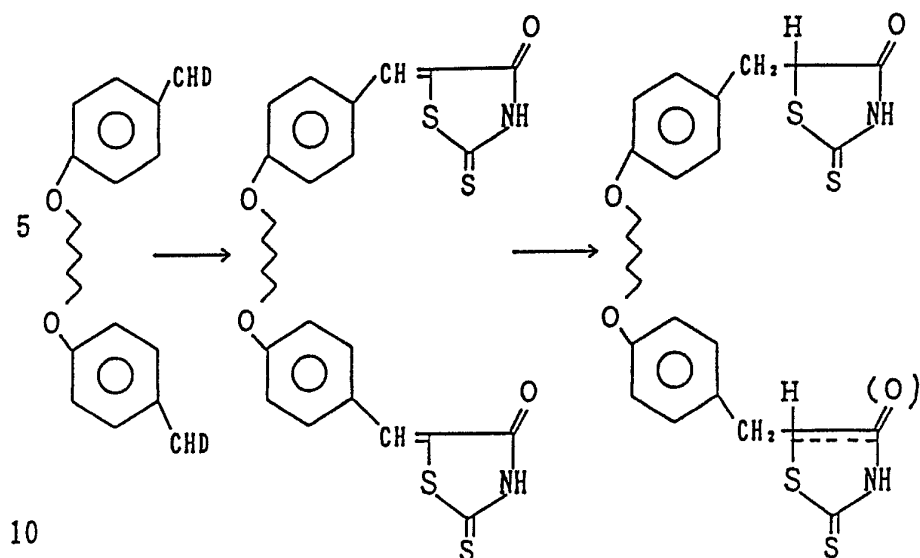


15 1-〔4-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル) メチル〕
ナフトキシ〕-5-〔4-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジ
ニル) メチル〕 フェノキシ〕 ペンタン (樹脂状)

原料化合物：1-(4-ホルミルナフトキシ)-5-(4-ホルミ
ルフェノキシ) ペンタン

25

実施例23



1, 5-ビス(4-ホルミルフェノキシ)ペンタン 9.36 g
 (0.03モル)、ロダニン 9.36 g (0.07モル)、酢酸アンモン
 3 g を酢酸 200 ml と共に 72 時間攪拌下に還流した。晶出した
 沈澱を熱時濾取し、酢酸、次いでメタノールで洗滌して、融点 285
 15 ~ 90 °C の 1, 5-ビス〔4-〔(5-ロダニリデン)メチル〕フェ
 ノキシ〕ペンタンを得た。この黄色沈澱 5.42 g をジメチルイミ
 ダゾリジノンに懸濁し水素化ホウ素ナトリウム 6 g を加えて 70 ~
 80 °C に 20 時間加熱した後、水 300 ml に分散して酢酸エチル
 500 ml で抽出した。酢酸エチルを留去後、残渣をシリカゲルクロ
 20 マトグラフィーに付し、 $R_f = 0.9$ と $R_f = 0.4$ (展開溶媒クロ
 ロ : 酢酸エチル 3 : 1) の溶出分を各々集めて、 $R_f = 0.9$ の溶出
 分を処理して、1, 5-ビス〔4-〔(5-ロダニル)メチルフェ
 ノキシ〕ペンタン 1.5 g を得た。又 $R_f = 0.4$ の溶出分を処理して
 1-〔4-〔(5-ロダニル)メチル〕フェノキシ〕-5-〔4-
 25 (2-チオキソ-4-チアゾリン-5-イル)メチル〕フェノキシ〕
 ペンタン 0.3 g を得た。

実施例24

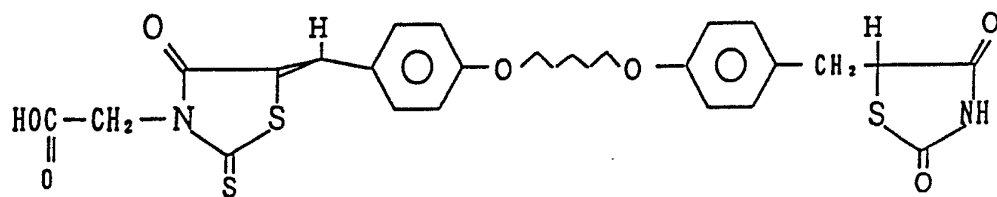
参考例 3 で得た 1-〔4-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリ
 ジデン)メチル〕フェノキシ〕5-(4-ホルミルフェノキシ)ペ

ンタン4.11g (0.01モル)、酢酸アンモン1g、ロダニン1.37g (0.01モル)を酢酸300ml中72時間攪拌還流した。不溶の沈澱を濾取しジメチルホルムアミドより再結晶して融点310℃以上の1-[4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジデン)メチル]フェノキシ]-5-[4-(5-ロダニリデン)メチル]フェノキシ]ペンタン2.6gを得た。この沈澱をジメチルイミダゾリジノン10mlに懸濁し水素化ホウ素ナトリウム2.5gを加え、60~70℃に12時間加熱した。反応溶液を水100mlに分散し酢酸エチル200mlにて抽出した後、酢酸エチルを留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し(溶出液:クロロホルム:酢酸エチル=2:1)目的の溶出分を集め1-[4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェノキシ]-5-[4-(5-ロダニル)メチル]フェノキシ]ペンタン0.7gを得た。

15 実施例25

参考例3で得られた5-(4-ホルミルフェノキシ)-1-[4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェノキシ]ペンタン413mg (0.001モル)をロダニン137mg (0.001モル)、酢酸アンモン0.1gと共に酢酸5ml中24時間還流した冷却後晶出した結晶を濾取し、酢酸より再結して1-[4-[(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル]フェノキシ]-5-[4-[(5-ロダニリデン)メチル]フェノキシ]ペンタン250mgを得た。

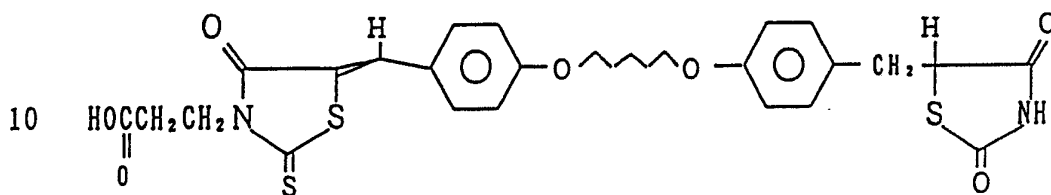
同様にして以下の化合物を得た。



1 - [4 - [(2, 4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジニル) メチル]

5 フェノキシ] - 5 - [4 - [[N - (ヒドロキシカルボニルメチル) - 5 - ロダニリデン] メチル] フェノキシ] ペンタン

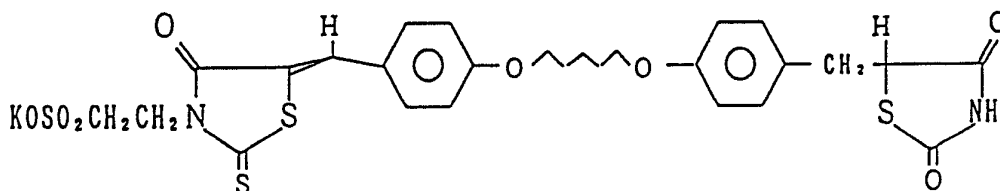
原料化合物：ロダニン - 3 - 酢酸 (参考例 2 の生成物)



1 - [4 - [(2, 4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジニル) メチル]

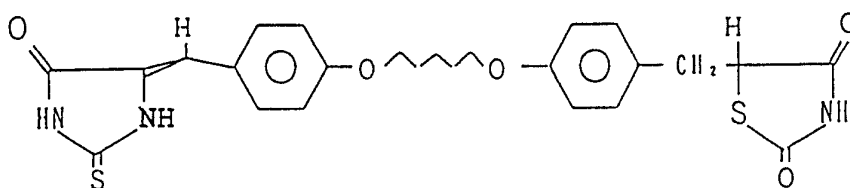
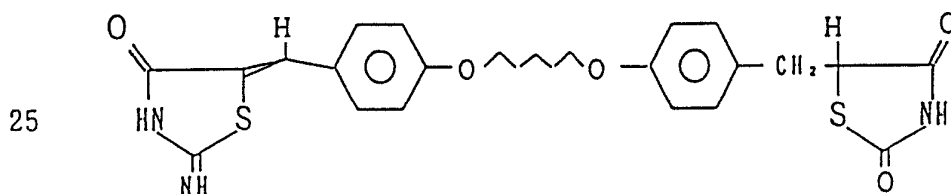
フェノキシ] - 5 - [4 - N - [2 - (ヒドロキシカルボニル) エチル] - 5 - ロダニリデン] メチル] フェノキシ] ペンタン

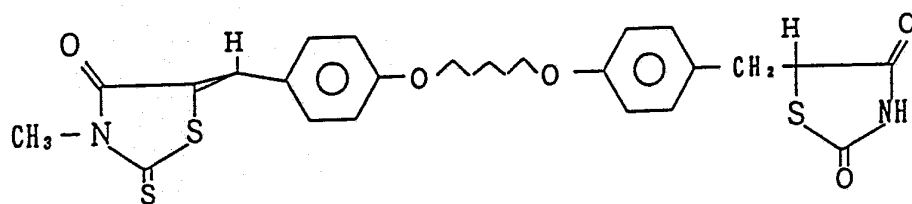
15 原料化合物：ロダニン - 3 - プロピオン酸



1 - [4 - [(2, 4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジニル) メチル]

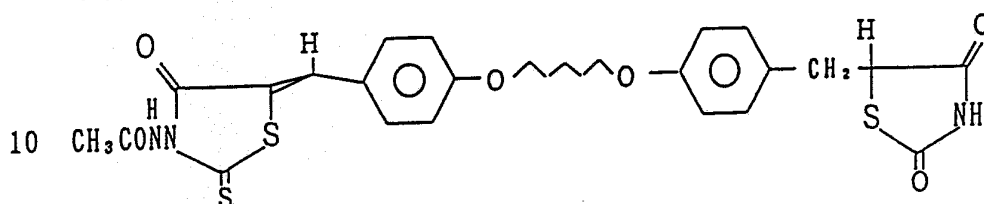
20 フェノキシ] - 5 - [4 - [N - [2 - (ヒドロキシルホニル) エチル - 5 - ロダニリデン] メチル] フェノキシ] ペンタン カリウム塩





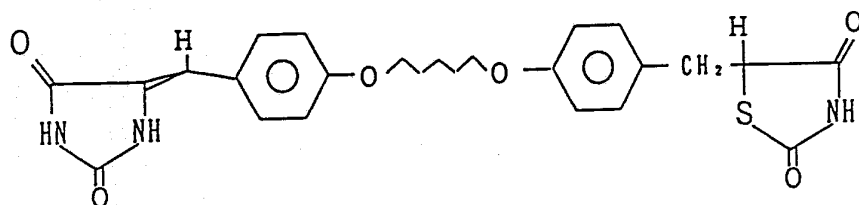
- 1 - [4 - [(2, 4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジニル) メチル]
5 フェノキシ] - 5 - [4 - [N - メチル - 5 - ロダニリデン) メチル]
フェノキシ] ペンタン

原料化合物 : N - メチルロダニン

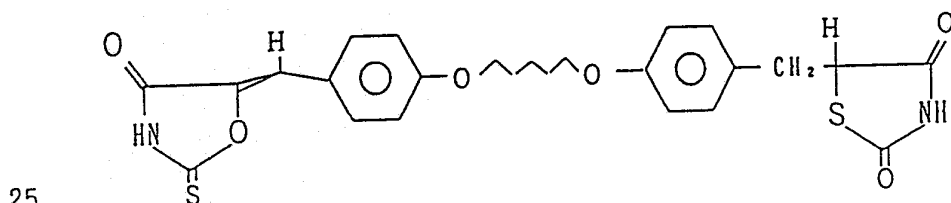


- 1 - [4 - [(2, 4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジニル) メチル]
フェノキシ] - 5 - [N - (アセチルアミノ) - 5 - ロダニリデン)
メチル] フェノキシ] ペンタン

- 15 原料化合物 : N - アミノロダニン



- 1 - [4 - [(2, 4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジニル) メチル]
20 フェノキシ] - 5 - [4 - [2, 4 - ジオキソ - 5 - イミダゾリニ
リデン) メチル] フェノキシ] ペンタン



- 1 - [4 - [(2, 4 - ジオキソ - 5 - チアゾリジニル) メチル]
フェノキシ] - 5 - [4 - [(4 - オキソ - 2 - チオキソ - 5 - オキ
25 サゾリジニリデン) メチル] フェノキシ] ペンタン

原料化合物 : 4 - オキソ - 2 - チオキソオキサゾリジン

実施例26

ビス〔4-(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕
フェニル〕ジスルフィド18.37g(0.039モル)のエタノール
(180ml)溶液に水素化ホウ素ナトリウム2.92g(0.077
5 モル)を加え、室温で2時間攪拌した。反応終了後、水と1N塩酸
を加え、エーテルで抽出し、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄後、
無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して得た残留物をカ
ラムクロマトグラフィー(クロロホルム)で精製し、さらにカラム
クロマトグラフィー(n-ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製
10 して、3.05g(16%)の5-(4-メルカプトベンジル)チア
ゾリジン-2, 4-ジオンを得た。融点84.5-85℃。

実施例27

5-(4-メルカプトベンジル)チアゾリジン-2, 4-ジオン
2.4g(0.01モル)、無水炭酸カリウム0.7g(0.005モル)、
15 1, 5-ジブロモペンタン(0.005モル)をジメチルホルムアミ
ド20mlに加えて15時間室温で攪拌した。
反応終了後、水100ml、酢酸エチル100mlを加えて分液し、
酢酸エチル層を水洗後溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムク
ロマトグラフィーに付し(溶出液:クロロホルム)目的とした溶出
20 分を集め、乾固して0.5gの結晶を得た。この物理化学的性状は、
1, 5-ビス〔〔p-(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)
メチル〕フェニル〕チオ〕ペンタンのそれと一致した。

本発明の反応により次の化合物も得られた。

実施例 28

1-((4-(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニリデン)メチル)ナフトキシ)-
5-((4-(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニリデン)メチル)フェノキシ)-
ペンタン (融点: 227-30°C)

原料化合物: 2,4-ジオキソ-5-((4-ヒドロキシナフチル)メチリデン)-
チアゾリジン

実施例 29

1,5-ビス(4-((2,4-ジオキソ-5-イミダゾリジニリデン)メチル)
フェノキシ)ブタン (融点: 285-8°C)

原料化合物: 1,5-(4-ホルミルフェノキシ)ペンタン

実施例 30

1,5-ビス((2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル)ナフタレン
(融点: 300°C以上)

原料化合物: 1,5-ジアミノナフタレン

実施例 31

1,4-ビス(4-((4-オキソ-2-チオキソ-5-オキサゾリジニリ
デン)メチル)フェノキシ)ペンタン (融点: 233-5°C)

原料化合物: 1,5-ビス(4-ホルミルフェノキシ)ペンタン

実施例 32

1,4-ビス((4-(2,4-ジオキソ-5-チアゾリジニリデン)メチル)-
フェノキシ)-2-ブテン (融点: 290-5°C)

原料化合物: 1,4-ビス(4-ホルミルフェノキシ)-2-ブテン

また 次の化合物が製造された。

実施例33：1, 7-ビス (3- ((4-オキソ-2-チオキソ-5-チアゾリジニリデン) -メチル) フェノキシ) ヘプタン；融点 173-80 °C
(酢酸)

実施例34：1, 7-ビス (2- ((2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニリデン) -メチル) フェノキシ) ヘプタン；融点 224-6 °C (酢酸)

実施例35：1, 7-ビス (4- ((2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニリデン) -メチル) フェノキシ) ヘプタン；融点 213-8 °C (酢酸)

実施例36：1, 7-ビス (3- ((5-ロダニリデン) メチル) フェノキシ) -ヘプタン；融点 238-9 °C

実施例37：1, 5-ビス (4- ((4-オキソ-2-チオキソ-5-オキサゾリジニリデン) メチル) フェノキシ) ヘプタン；融点 233-5 °C
(酢酸)

実施例38

1, 5-ビス (4- ((4-オキソ-2-チオキソ-5-オキサゾリジニリデン) -メチル) フェノキシ) ペンタン 2.55 g を N, N' -ジメチルイミダゾリジノン 300 ml に加熱溶解した後、氷冷下に攪拌を続けた。

内温が 20 °C を示した時、メタクロル安息香酸 2.55 g を加えた。さらに室温下で 18 時間攪拌した後、水 300 ml を加えて 2 時間攪拌し、晶出した沈澱を濾取し少量の N, N' -ジメチルホルムイミダゾリジノンで洗浄した後、メタノール十分に洗浄した。得られた結晶を DMF と水で再沈澱による精製を行い 1, 5-ビス (4- ((2, 4-ジオキソ-5-オキサゾリジニリデン) メチル) フェノキシ) ペンタン。融点：266-7 °C (ジメチルホルムアミド+水)

実施例39

1, 5-ビス(4-(2, 4-ジオキソ-5-オキサゾリジニル)メチル)フェノキシ)ペンタン、1.0gをテトラヒドロフラン100mlに溶解し、10%パラジウム炭素2gを加えて、水素雰囲気下水素の吸収がとまるまで攪拌した。パラジウム炭素を濾別後、減圧下に溶媒を留去して、得られた残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=10:1)で精製して、1, 5-(4-(2, 4-ジオキソ-5-オキサゾリジニル)メチル)フェノキシ)ペンタンを得た。

実施例40

1, 5-ビス(p-(2-エトキシカルボニル-2-ヒドロキシエチル)フェノキシ)ペンタン700mg, 尿素310mg, 28%ナトリウムメチレート0.77ml, エタノール15mlの混合物を室温で1時間攪拌し、さらに3時間加熱還流した。反応液を濃縮した後、2N塩酸を加え酢酸エチルで抽出した。飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムにより乾燥し、溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル(1:2))により精製し、実施例39と同一の化合物210mgを得た。(融点, 112-3°C)

59

実施例	融点	元素分析値				質量分析値 (m/z)	核磁気共鳴スペクトル
		C (%)	H (%)	N (%)	S (%)		
14	147°C (EtOH)	理論値				541(M-1) ⁺	(d ₆ -DMSO, TMS 内部標準)
		実験値					
		(C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₆ S ₂)					
		59.76	5.57	5.16	11.82		
15	214.4°C (EtOH)	理論値				425(M-1) ⁺	3.06; 3.35; 3.90; 4.89; 7.17; 12.0
		実験値					
		(C ₂₁ H ₁₈ N ₂ O ₄ S ₂)					
		59.14	4.25	6.57	15.04		
	240-1°C (Iso-PrOH)	理論値				467(M-1) ⁺	2.19; 2.74; 3.03; 3.35; 4.87; 7.02; 12.02
		実験値					
		(C ₂₄ H ₂₄ N ₂ O ₄ S ₂)					
		61.52	5.16	5.98	13.69		

60

231-2 °C (Iso-PROH)	(C ₂₂ H ₂₀ N ₂ O ₄ S ₂)									
	59.98	4.58	6.36	14.56						
	60.08	4.64	6.12	14.40	439(M-1) ⁻	3.07; 3.31; 4.90; 7.14; 12.01				
178-180 °C (AcOEt)	(C ₂₀ H ₁₆ N ₂ O ₅ S ₂)									
	56.06	3.76	6.54	14.97						
	56.07	3.81	6.34	14.88	429(M-1) ⁻	3.12; 3.35; 4.90; 6.92; 7.26; 12.03				
16 223-5 °C	(C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₆ S ₂)									
	57.82	4.45	5.62	12.86	497(M-1) ⁻	3.05; 3.35; 4.60; 4.89; 6.06; 6.88-7.10; 11.97				
	57.63	4.38	5.43	12.59						
	(C ₂₄ H ₂₂ N ₂ O ₆ S ₂)									
	57.82	4.45	5.62	12.86	497(M-1) ⁻	2.9-3.6; 4.76; 4.92 5.92; 6.92-7.28; 10.5-13.0				
	57.56	4.63	5.57	12.25						

17	180-182°C (AcOEt)	$(C_{24}H_{22}N_2O_5S_3)$	56.01	4.31	5.44	18.69	513(M-1) ⁻	1.6-1.9; 3.02; 3.07;
			55.93	4.39	5.38	18.31		4.07; 4.90; 7.19; 7.29
								7.38; 7.56; 7.77; 12.03;
								12.50
18	119-121°C (AcOEt)	$(C_{25}H_{24}N_2O_5S_3)$					527(M-1) ⁻	1.5-1.8; 2.97; 3.05;
			56.80	4.58	5.30	18.20		4.02; 4.89; 7.08;
			56.78	4.48	5.13	17.99		7.17; 7.27; 7.56; 7.76;
								12.07; 12.43
18	221-223°C (MeOH)	$(C_{24}H_{24}N_2O_5S_3)$					517(M+1) ⁺	1.7-1.9; 3.01; 3.95
			55.79	4.68	5.42	18.62		4.85-4.92; 6.86;
			55.75	4.64	5.33	18.74		7.1-7.2; 7.26; 12.01

63

19	73-75°C (MeOH)	$(C_{25}H_{26}N_2O_5S_3)$	531(M+1) ⁺	1.5-1.7; 2.97;
				3.00-3.12; 3.91;
				4.85-4.91; 6.87;
				7.1-7.2; 7.29;
19	235-40°C	$(C_{24}H_{24}N_2O_8S_4)$	595(M-1) ⁻	12.02
				1.60; 3.50; 5.00;
				7.55; 7.80; 12.10
20	143-5°C (MeOH)	$(C_{24}H_{24}N_2O_7S_3)$	549(M+1) ⁺	1.7-1.8; 3.05; 3.38;
				3.50; 3.90; 4.86;
				4.99; 6.82; 7.13;
				7.54; 7.85; 12.05
20	134-5°C (CH ₂ Cl ₂)		493(M+1) ⁺	1.36-1.94; 3.74-4.10;
				6.70-30
21	101-2°C		541(M-1) ⁻	1.50-2.20; 2.80-3.70
				3.10; 3.80-4.20;
				4.45; 6.70-7.30

22	141-2°C (MeOH)	(C ₂₇ H ₃₀ N ₂ O ₆ S ₂)	541(M-1) ⁻	1.02; 1.73; 3.02-3.33 4.02; 4.86; 6.87; 7.14; 12.00
	232-3°C (MeOH)	(C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₆ S ₂)	513(M-1) ⁻	1.09; 3.05; 3.29; 3.81; 4.85; 6.88; 7.13; 11.99
	129-31°C (EtOH)	(C ₃₃ H ₃₀ N ₂ O ₆ S ₂)	613(M-1) ⁻	1.7-2.05; 3.41; 3.90; 4.94; 6.94; 7.31; 7.48; 7.60; 8.02; 8.24; 12.1
		(C ₂₉ H ₂₈ N ₂ O ₆ S ₂)	563(M-1) ⁻	1.5-2.1; 3.11; 3.26; 3.4-3.5; 4.0; 4.17; 4.50; 4.69; 8.0; 8.13;
23	117- 122°C (EtOH)	(C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₄ S ₄)	545(M-1) ⁻	1.4-1.8; 3.1; 3.28; 3.95; 4.98; 6.86; 7.13; 13.1

6K

65

25	170-200°C (AcOH)	(C ₂₅ H ₂₆ N ₂ O ₃ S ₄)	529(M-1) ⁻	1.5-1.8; 3.1; 3.3; 3.81; 3.95; 4.98; 6.7-7.2; 12.94; 13.12;
				1.4-1.9; 3.05; 3.30; 3.96; 4.07; 4.86; 7.61; 12.0; 13.74
				1.5-1.9; 3.05; 3.96; 4.10; 4.86; 7.86; 11.99; 13.6;
	98-100°C (AcOH)	(C ₂₇ H ₂₆ N ₂ O ₇ S ₃)	585(M-1) ⁻	1.5-1.9; 2.63; 3.05; 3.30; 3.96; 4.09; 4.23; 4.86; 7.78; 11.99; 12.36
	183-4°C (AcOH)	(C ₂₈ H ₂₈ N ₂ O ₇ S ₃)	599(M-1) ⁻	

66

235-237°C (AcOH)	(C ₂₇ H ₂₇ N ₂ O ₈ S ₄ K) 48.05 4.03 4.15 19.01 48.54 4.61 5.40 19.11	673(M-1) ⁻	1.5-1.9; 2.77; 3.05; 3.96; 4.09; 4.29; 4.86; 7.77; 12.0;
238-240°C (AcOH)	(C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₅ S ₂) 58.69 4.93 8.21 12.54 58.62 4.98 7.92 12.03	510(M-1) ⁻	1.4-2.0; 3.05; 3.8-4.2; 4.86 9.0-9.7; 11.99
191-3°C (AcOH)	(C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₅ S ₃) 58.69 4.93 8.21 12.54 58.10 4.98 8.06 12.16	510(M-1) ⁻	1.5-1.9; 3.06; 3.96; 4.06; 4.86; 6.47; 12.04; 12.29;
163-5°C (AcOH)	(C ₂₆ H ₂₆ N ₂ O ₅ S ₃) 57.54 4.83 5.16 17.73 57.77 4.92 5.04 17.41	541(M-1) ⁻	1.5-1.9; 3.05; 3.29; 3.40; 3.96; 4.09; 4.86; 7.79; 11.99
96-9°C	(C ₂₇ H ₂₇ N ₃ O ₆ S ₃) 55.37 4.65 7.17 16.42 54.96 4.68 7.12 16.42	584(M-1) ⁻	1.5-1.9; 2.08; 3.06; 3.97; 4.11; 4.87; 7.89; 11.15; 12.00;

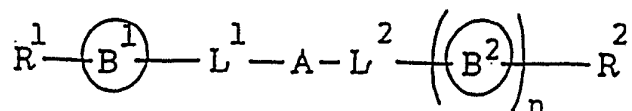
26	220-221°C (MeOH)	(C ₂₅ H ₂₅ N ₃ O ₆ S) 60.59 5.08 8.48 6.47 60.68 5.16 8.44 6.49	494(M-1) ⁻	1.5-1.8; 3.05; 3.96; 4.03; 4.86; 6.38; 10.41; 11.15; 12.0
	101-3°C (AcOH)	(C ₂₅ H ₂₄ N ₂ O ₆ S ₂) 58.58 4.72 5.46 12.51 58.66 4.95 5.52 12.91	511(M-1) ⁻	1.5-1.9; 3.05; 3.29; 3.96; 4.07; 4.87; 6.77; 12.00; 13.80
28	84.5-85°C	(C ₁₆ H ₇ NO ₂ S ₂) 50.19 3.79 5.85 26.80 50.38 3.87 5.62 26.58	239(M ⁺)	3.04; 3.31; 4.85; 5.33; 7.07; 7.21; 12.01;
	227-30°C (AcOH)	(C ₂₉ H ₂₄ N ₂ O ₆ S ₂)	559(M-1) ⁻	1.6-2.0; 4.11; 4.28; 7.74; 8.38; 12.54
29	285-8°C (AcOH)	(C ₂₅ H ₂₄ N ₄ O ₆) 63.02 5.08 11.76 63.08 5.00 11.36	477(M+1) [†]	1.5-1.83; 4.06; 6.40; 6.98; 7.60; 10.42; 11.15

68

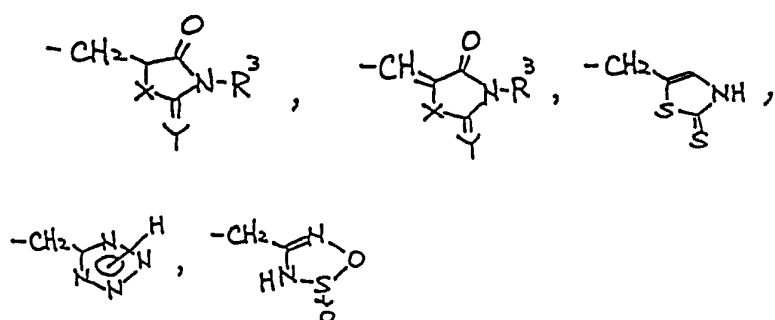
30	> 300°C	(C ₁₈ H ₁₄ N ₂ O ₄ S ₂)	385(M-1) ⁻	3.52; 4.03; 4.99; 7.4-8.2; 12.13;
		55.94 3.65 7.25 16.60		
		55.94 3.73 7.14 16.71		
31	233-5°C (AcOH)		509(M-1) ⁻	1.5-1.9; 4.1; 6.76; 7.08; 7.80;
32	290-5°C (AcOH)	(C ₂₄ H ₁₆ N ₂ O ₆ S ₂)	491(M-1) ⁻	4.98; 7.08; 7.48; 7.72; 12.51;

請求の範囲

1. 一般式



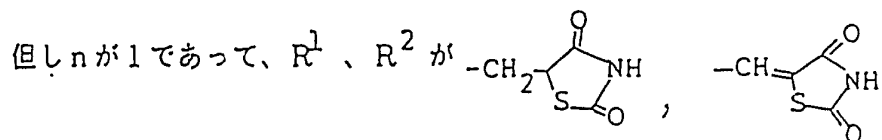
式中 R^1 、 R^2 は同一または異なって



で示される基を、 R^3 は水素原子；アセチルアミノ基；カルボキシ基
またはスルホキシ基で置換されていてもよい低級アルキル基を、 X 、 Y
は同一または異なって、酸素原子、硫黄原子、 NH で示される基を、 B^1
、 B^2 は低級アルキル基で置換されていてもよいベンゼン環またはナフ
タレン環を、 L^1 、 L^2 は同一または異なって単結合、酸素原子、硫黄
原子、スルフィニル基、スルホニル基を、

A は単結合、直鎖又は分枝のアルキレン基、

(C_2-C_6)低級アルケニレン基、アルキニレン基を、
 n は0または1を意味する。



であり、 L^1 、 L^2 がともに酸素原子である場合は、 A が直鎖状の C_2
- C_6 アルキレン基を除く。

2. 4,4'-ビス〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)-

メチル〕ジフェニルメタン

3. シス-1, 4-ビス〔p-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕フェノキシ〕-2-ブテン

4. トランス-1, 4-ビス〔p-〔(2, 4-ジオキソ-5-チアゾリジニル)メチル〕フェノキシ〕-2-ブテン

5. 明細書中に記載された方法による請求範囲1の化合物の製造方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/JP91/00887

I. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER (if several classification symbols apply, indicate all) ⁶		
According to International Patent Classification (IPC) or to both National Classification and IPC Int. Cl. ⁵ C07D233/76, 84, 88, 257/04, 263/44, 46, 48, 277/34, 36, 40, 291/04, A61K31/41, 42, 425		
II. FIELDS SEARCHED		
Minimum Documentation Searched ⁷		
Classification System	Classification Symbols	
IPC	C07D233/76, 84, 88, 257/04, 263/44, 46, 48, 277/34, 36, 40, 291/04, A61K31/41, 42, 425	
Documentation Searched other than Minimum Documentation to the Extent that such Documents are Included in the Fields Searched ⁸		
III. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT ⁹		
Category [*]	Citation of Document, ¹¹ with Indication, where appropriate, of the relevant passages ¹²	Relevant to Claim No. ¹³
A	US, A, 4,659,801 (Minesata Mining and Manufacturing Co.), April 21, 1987 (21. 04. 87), Columns 7 to 8	1, 2, 3, 4, 5
A	US, A, 4,338,452 (Eli Lilly and Company), July 6, 1982 (06. 07. 82), Page 1 Abstract	1, 2, 3, 4, 5
A	JP, A, 56-61366 (Dojin Kagaku Kenkyusho K.K.), May 26, 1981 (26. 05. 81), Left column, page 1 (Family: none)	1, 2, 3, 4, 5
[*] Special categories of cited documents: ¹⁰ "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
IV. CERTIFICATION		
Date of the Actual Completion of the International Search		Date of Mailing of this International Search Report
September 12, 1991 (12. 09. 91)		October 7, 1991 (07. 10. 91)
International Searching Authority		Signature of Authorized Officer
Japanese Patent Office		

国 際 調 査 報 告

国際出願番号PCT/JP 91 / 00887

I. 発明の属する分野の分類			
国際特許分類 (IPC)			
Int. Cl. ⁸ C07D233/76, 84, 88, 257/04, 263/44, 46, 48, 277/34, 36, 40, 291/04, A61K31/41, 42, 425			
II. 国際調査を行った分野			
調 査 を 行 っ た 最 小 限 資 料			
分類体系	分類記号		
IPO	C07D233/76, 84, 88, 257/04, 263/44, 46, 48, 277/34, 36, 40, 291/04, A61K31/41, 42, 425		
最小限資料以外の資料で調査を行ったもの			
III. 関連する技術に関する文献			
引用文献の カテゴリー※	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	請求の範囲の番号	
A	US, A, 4659801 (Minesata Mining and Manufacturing Co.), 21. 4月. 1987 (21. 04. 87), 第7-8欄	1, 2, 3, 4, 5	
A	US, A, 4338452 (Eli Lilly and Company), 6. 7月. 1982 (06. 07. 82), 第1頁 Abstract	1, 2, 3, 4, 5	
A	JP, A, 56-61366 (株式会社 同仁化学研究所) 26. 5月. 1981 (26. 05. 81), 第1頁左欄, (ファミリーなし)	1, 2, 3, 4, 5	
※引用文献のカテゴリー 「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」先行文献ではあるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 「T」国際出願日又は優先日の後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」同一パテントファミリーの文献			
IV. 認 証			
国際調査を完了した日		国際調査報告の発送日	
12. 09. 91		07.10.91	
国際調査機関		権限のある職員	407180
日本国特許庁 (ISA/JP)		特許庁審査官	主 代 静 義 ®