NORGE

(12) **PATENT**

(19) NO (11) **313699** (13) B1

(51) Int Cl[7] C 07 D 417/12, A 61 K 31/425

Patentstyret

(21) Søknadsnr	19986055	(86) Int. inng. dag og søknadsnummer	1997.06.30, PCT/US97/11522
(22) Inng. dag	1998.12.22	(85) Videreføringsdag	1998.12.22
(24) Løpedag	1997.06.30	(30) Prioritet	1996.12.31, US, 777627
(41) Alm. tilgj.	1998.12.22		
(45) Meddelt dato	2002.11.18		

(71) Patenthaver Dr Reddy's Research Foundation, 7-1-27, Ameerpet, Hyderabad 500 016, IN
Reddy-Cheminor Inc, 66 South Maple Avenue, Ridgewood, NJ 07450, US

(72) Oppfinner Vidya Bhushan Lohray, Jubilee Hills, Hyderabad 500033, IN
Braj Bhushan Lohray, Jubilee Hills, Hyderabad 500033, IN
Rao Bheema Paraselli, Miyapur, Hyderabad 500050, IN
Ranga Madhavan Gurram, Miyapur, Hyderabad 500050, IN
Rajagopalan Ramanujam, Yellareddy Guda, Hyderabad 500873, IN
Ranjan Chakrabarti, SR Nagar, Hyderabad 500038, IN
Sarma K S Pakala, Kukatpally, Hyderabad 500872, IN

(74) Fullmektig Bryns Zacco AS, 0106 Oslo

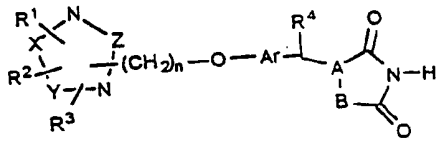
(54) Benevnelse **Nye heterocykliske forbindelser, deres fremstilling, farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsene samt mellomprodukter til bruk ved fremstillingen**

(56) Anførte publikasjoner Ingen

(57) Sammendrag

Nye antidiabetiske forbindelser, deres tautomere former, deres derivater, deres stereoisomerer, deres polymorfer, deres farmasøytisk akseptable salter, deres farmasøytisk akseptale solvater og farmasøytisk akseptale preparater inneholdende forbindelsene.

Særlig beskrives nye azolidindionderivater med den generelle formel (I)

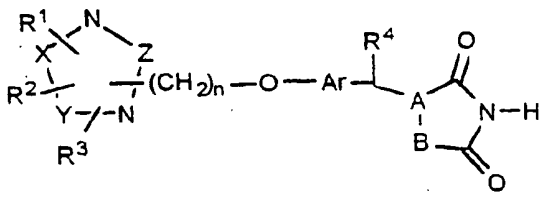


der substituentene har diverse betydninger, og disses farmasøytisk akseptable salter, farmasøytisk akseptale salter, farmasøytisk akseptable solvater og farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsen.

Foreliggende oppfinnelse angår nye antidiabetiske forbindelser, deres tautomere former, deres derivater, deres stereoisomerer, deres polymorfer, deres farmasøytisk akseptable salter og deres farmasøytisk akseptable solvater.

Oppfinnelsen angår spesielt nye azolidindionderivater med den generelle formel (I) og deres farmasøytisk akseptable salter og farmasøytisk akseptable solvater.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen har den generelle formel (I)



(I)

der substitutentene er som definert nedenfor.

Oppfinnelsen angår også en fremgangsmåte for fremstilling av de ovenfor nevnte nye azolidindionderivater, deres tautomere former, deres stereoisomerer, deres polymorfer, deres farmasøytisk akseptable salter, farmasøytisk akseptable solvater.

Til slutt angår oppfinnelsen nye mellomprodukter samt farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsene.

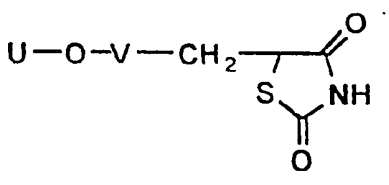
Azolidindionderivatene med den generelle formel (I) som definert ovenfor ifølge oppfinnelsen kan benyttes ved terapi og/eller profylakse av sykdommer eller tilstander der insulinresistens er den underliggende patofysiologiske mekanisme. Eksempler på disse sykdommer og tilstander er type-II-diabetes, svekket glucosetoleranse, dyslipidemi, hypertensjon, koronær hjertesykdom og andre kardiovaskulære mangler inkludert aterosklerose. Azolidindionderivatene med formel (I) er brukbare for behandling av insulinresistens forbundet med obesiti og psoriasis. Azolidindionderivatene med formel (I) kan også benyttes for å behandle diabetiske komplikasjoner og kan benyttes for behandling og/eller profylakse av andre sykdommer og tilstander som polycystisk ovariesyndrom (PCOS), visse renale sykdommer inkludert diabetisk nafropati, glomerulonefritt, glomerulær sklerose, nefrotisk syndrom, hypertensiv nefrosklerose, ende-trinns renalsykdommer og mikroalbuminuria så vel som visse spisemangler, som aldose-reduktase-inhibitorer og for forbedring av kognitive funksjoner ved dementia.

Oppfinnelsens bakgrunn

Insulinresistens er den reduserte evne for insulin til å utøve sine biologiske virkninger over et bredt konsentrasjonsområde. Ved insulinresistens skiller legemet ut unormalt høye mengder insulin for å kompensere for denne defekt og ved hvis mangel plasma-glucosekonsentrasjonen uunngåelig stiger og utvikler seg til diabetes. Blant de utviklede land er diabetes mellitus et vanlig problem og er forbundet med et varietet av anomalier inkludert obesitet, hypertensjon, hyperlipidemi ("J. Clin. Invest.", (1985) 75 : 809-817; "N. Engl. J. Med.", (1987), 317 : 350-357; "J. Clin. Endocrinol. Metab.", (1988), 66: 580-583; "J. Clin. Invest.", (1975), 68 : 957-969) og andre renale komplikasjoner (se WO 95/21608). Det er nu i økende grad erkjent at insulinresistens og relativ hyper-insulinemi har en bidragsrolle ved obesitet, hypertensjon, aterosklerose og type-2-diabetes mellitus. Assosiasjonen av insulinresistens med obesitet, hypertensjon og angina er beskrevet som et syndrom med insulinresistens som sentral patogenisk link-syndrom-X. I tillegg kan polycystisk ovariesyndrom (WO 95/07697), psoriasis (WO 95/35108), dementia ("Behavioral Brain Research", (1996), 75 : 1-11) også muligens ha insulinresistens som sentralt, patogent trekk.

Et antall molekylærdefekter er assosiert med insulinresistens. Disse inkluderer redusert ekspresjon av insulinreseptorer på plasmamembranet av insulinresponsive celler og endringer i signaltransduksjonsveiene som blir aktivert efter at insulin binder til sin reseptor inkludert glucosetransport og glycogensyntese.

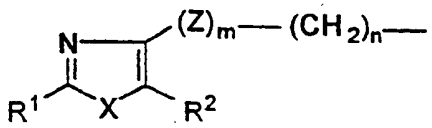
Fordi defektiv insulinvirkning antas å være viktigere enn svikt av insulinsekresjon ved utvikling av ikke-insulinavhengig diabetes mellitus og andre relaterte komplikasjoner, reiser dette tvil om den iboende egnethet ved antidiabetisk behandling som kun er basert på stimulering av insulinfrigivning. I den senere tid har Takeda utviklet en ny klasse forbindelser som er derivater av 5-(4-alkoksybenzyl)-2,4-tiazolidindioner med formel (II) (ref. "Chem. Pharm. Bull.", 1982, 30, 3580-3600). I formel (II) betyr V substituert eller ikke-substituert divalent, aromatisk gruppe og U betyr forskjellige grupper som er rapportert i forskjellige patentdokumenter.



(II)

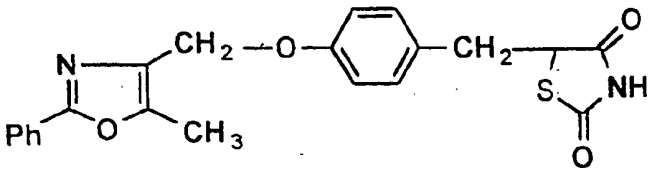
Som eksempel kan U bety de følgende grupper:

(i) en gruppe med formel (IIa) der R^1 er hydrogen eller en hydrokarbonrest eller heterocyklisk rest som hver kan være substituert, R^2 er hydrogen eller laverealkyl som kan være substituert med hydroksy, X er et oksygen- eller svovelatom, Z er hydroksylert metylen eller karbonyl, m er 0 eller 1, n er et helt tall fra 1 til 3. Disse forbindelser er beskrevet i EP 0 177 353



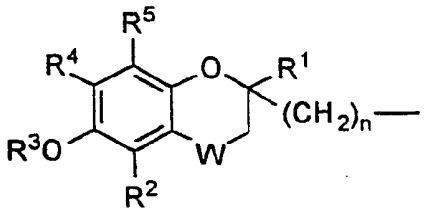
(IIa)

Som eksempler på disse forbindelser vises i formel (IIb)



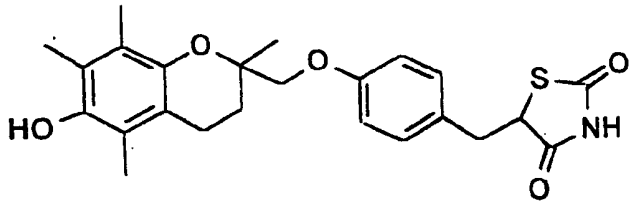
(IIb)

(ii) en gruppe med formel (IIc) der R^1 og R^2 er like eller forskjellige og hver betyr hydrogen eller C_{1-5}alkyl, R^3 betyr hydrogen, acyl, C_{1-6}alkoksykarbonyl eller aralkyloksykarbonyl, R^4 til R^5 er like eller forskjellige og hver betyr hydrogen, C_{1-5}alkyl eller C_{1-5}alkoksy eller R^4, R^5 sammen betyr C_{1-4}alkendioksy, n er 1, 2 eller 3, W betyr CH_2, CO, $CHOR^6$ der R^6 betyr en hvilken som helst av de grupper eller enheter som er definert for R^3 og kan være like eller forskjellige fra R^3. Disse forbindelser er beskrevet EP 0 139 421.



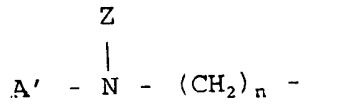
(IIc)

Som eksempel på disse forbindelser er vist i formel (IId)



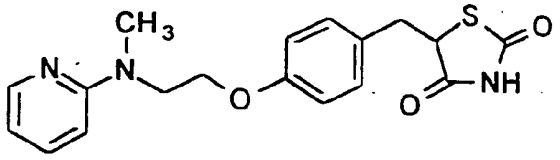
(IId)

(iii) En gruppe med formel (IIe) der A^1 betyr en substituert eller ikke-substituert aromatisk, heterocyklisk gruppe, R^1 betyr et hydrogenatom, alkyl, acyl eller aralkyl, der aryldelen kan være substituert eller usubstituert, eller en substituert eller usubstituert arylgruppe, n betyr et helt tall i området 2 til 6. Disse forbindelser er beskrevet i EP 0 306 228.



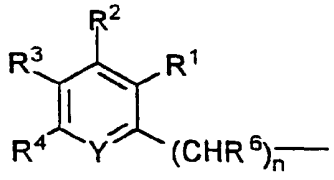
(IIe)

Et eksempel på denne forbindelse er vist i formel (IIf)



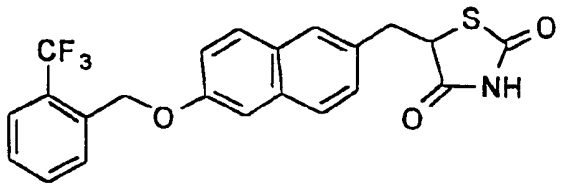
(IIf)

(iv) En gruppe med formel (IIg) der Y betyr N eller CR^5, R^1, R^2, R^3, R^4 og R^5 betyr hydrogen, halogen, alkyl og lignende og R^6 betyr hydrogen, alkyl, aryl og lignende, n betyr et helt tall fra 0 til 3. Disse forbindelser er beskrevet i EP 0 604 983.



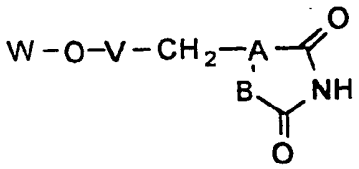
(IIg)

Et eksempel på denne forbindelse er vist i formel (IIh)



(IIh)

Nok en klasse antihyperglycemiske midler 5-substituerte oksazolidin-2,4-dioner og 2-substituerte-1,2,4-oksadiazolidin-3,5-dioner som kan representeres ved den generelle formel (IIi)

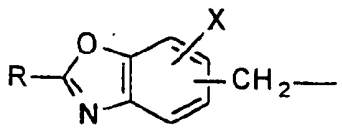


(IIi)

der V betyr en substituert eller ikke-substituert divalent aryl- eller heterogruppe, W betyr forskjellige grupper som er antydet i forskjellige patentdokumenter, A betyr nitrogen eller en CH-gruppe og B er et oksygenatom.

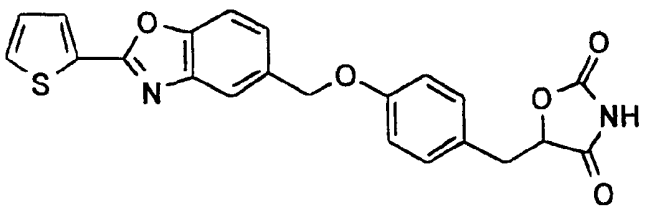
Som eksempel kan W representere de følgende grupper:

(v) En gruppe med formelen (IIj), der R er (C_{1-6})alkylgrupper, cykloalkylgruppe, furyl, tienyl, substituert eller ikke-substituert fenylgruppe, X er hydrogen, metyl, metoksy, klor eller fluor. Disse forbindelser er beskrevet i US 5 037 842.



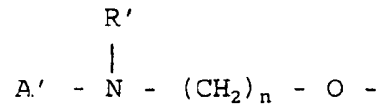
(IIj)

Som et eksempel på disse forbindelser skal det vises til formel (IIk)



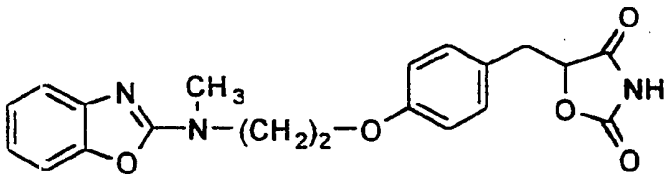
(IIk)

(vi) En gruppe med formel (III) der A^1 betyr en substituert eller ikke-substituert aromatisk heterocyklylgruppe; R^1 betyr et hydrogenatom, alkyl, acyl, aralkyl, der aryldelen kan være substituert eller ikke-substituert eller en substituert eller ikke-substituert arylgruppe, n betyr et helt tall fra 2 til 6. Disse forbindelser er beskrevet i WO 92/02520.



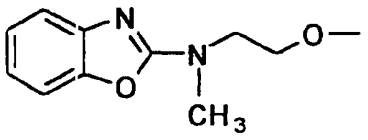
(IIl)

Et eksempel på disse forbindelser er vist i formel (IIm)

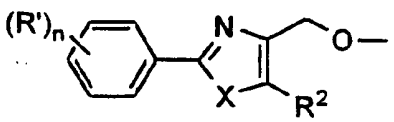


(IIm)

(vii) En gruppe med formlene (IIn) og (IIo), der R^1 er hydrogen, (C_{1-8})alkyl, (C_{1-8})alkoksy, trifluoralkoksy, halogen eller trifluormetyl, R^2 er hydrogen eller metyl og X er oksygen eller svovel. Disse forbindelser er beskrevet i US 5 480 486.

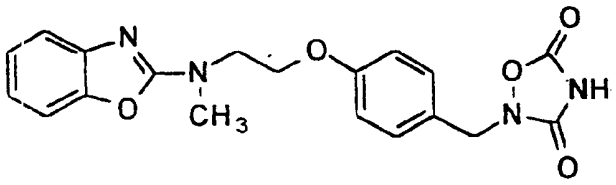


(IIn)



(IIo)

Et eksempel på disse forbindelser er vist i formel (IIp)



(IIp)

Enkelte av de ovenfor angitte til nu kjente antidiabetiske forbindelser synes å ha benmargdepresjon, lever- og kardialtoksisiteter og måtelig potens og som et resultat er deres regulære anvendelse for behandling og kontroll av diabetes blitt begrenset og belagt med restriksjoner.

Oppfinnelsen

Med formålet å utvikle nye forbindelser for behandling av type-II-diabetes [ikke-insulinavhengig-diabetes mellitus (NIDDM)] som vil være mer potent ved relativt lavere doser og ha bedre effektivitet med lavere toksisitet, har det vært forsøkt å arbeide i retning av å innarbeide sikkerhet å ha bedre effektivitet, noe som har resultert i utviklingen av nye azolidindionderivater med den generelle formel (I) som definert ovenfor.

Hovedformålet med oppfinnelsen er derfor å tilveiebringe nye azolidindionderivater, deres tautomere former, deres stereoisomerer, deres polymorfer, deres farmasøytisk akseptable salter, deres farmasøytisk akseptable solvater og farmasøytiske preparater inneholdende disse, eller deres blandinger.

En ytterligere gjenstand for oppfinnelsen er å tilveiebringe nye azolidindionderivater, deres tautomere former, deres stereoisomerer, deres polymorfer, deres farmasøytisk akseptable salter, deres farmasøytisk akseptable solvater og farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsene eller deres blandinger, med forbedrede aktiviteter, ingen toksisk virkning eller redusert toksisk virkning.

Nok en gjenstand for oppfinnelsen er å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av nye azolidindioner med formel (I) som angitt ovenfor, deres tautomere former, deres stereoisomerer, deres polymorfer, deres farmasøytisk akseptable salter og deres farmasøytisk akseptable solvater.

Nok en gjenstand for oppfinnelsen er å tilveiebringe farmasøytiske preparater inneholdende forbindelser med den generelle formel (I), deres tautomerer, deres stereoisomerer, deres polymorfer, deres salter, solvater eller deres blandinger i forbindelse med egnede bærere, solventer, diluenter og andre medier som vanligvis benyttes ved fremstilling av slike preparater.

Nok en gjenstand for oppfinnelsen er å tilveiebringe en fremgangsmåte for fremstilling av forbindelsene med formel (I).

Foreliggende oppfinnelse angår således azolidindionderivater som karakteriseres ved den ovenfor angitte formel (I), dens tautomere former, dens stereoisomerer, dens polymorfer, og dens farmasøytisk akseptable salter eller farmasøytisk akseptable solvater, der

en av X, Y eller Z betyr C=O eller C=S, en av de gjenværende av X, Y og Z betyr C= og den andre av de gjenværende X, Y og Z betyr C=C;

R^1, R^2 og R^3 er substituenter enten på X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl, fenyl C_{1-6} alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino eller C_{1-6}alkoksy C_{1-6}alkyl forutsatt at når R^1, R^2 eller R^3 er på et nitrogenatom betyr den ikke hydrogen;

eller hvilken som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol- eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksygruppe;

i det den bindende gruppe representert ved $-(CH_2)_n-O-$ kan være festet enten via nitrogenatom eller via X, Y, og Z der n er et helt tall fra 1-4;

Ar betyr fenyl eller naftylen, eventuelt substituert med en C_{1-3}alkoksygruppe;

R^4 betyr hydrogen eller danner en binding sammen med nabogruppen A;

A betyr et nitrogenatom eller en gruppe CR^5 der R^5 betyr hydrogen,

R^5 danner en binding sammen med R^4;

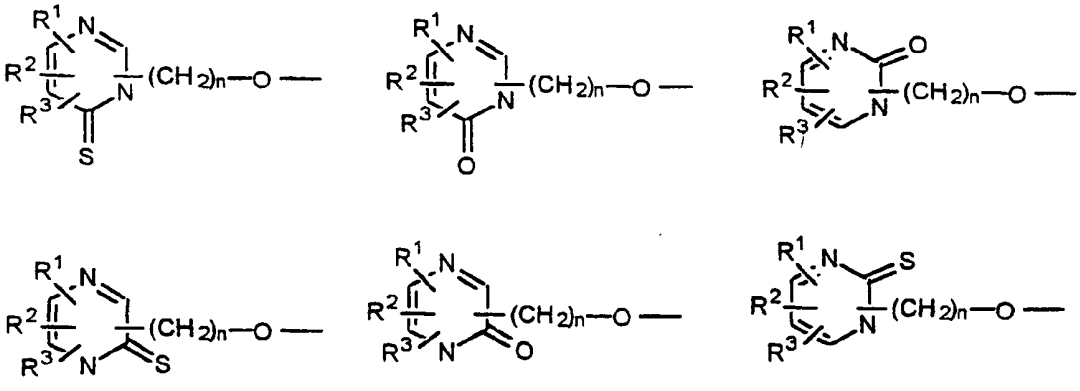
B betyr et oksygen- eller svovelatom når A er CR^5 og B betyr et oksygenatom når A er et nitrogenatom.

Egnede kombinasjoner av X, Y og Z som danner ringstrukturen inneholdende X, Y og Z i formel (I) er representert i den følgende tabell:

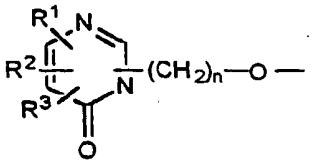
S. nr.	X	Y	Z
1.	C=O eller C=S	=C	C=C
2.	C=O eller C=S	C=C	=C
3.	=C	C=O eller C=S	C=C
4.	=C	C=C	C=O eller C=S
5.	C=C	C=O eller C=S	=C
6.	C=C	=C	C=O eller C=S

Det er foretrukket at minst en av X, Y eller Z er C=C.

Det er foretrukket at en av X eller Y er C=O. Egnede ringstrukturer inneholdende X, Y og Z omfatter



En foretrukken ringstruktur er



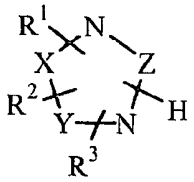
Egnede ringstrukturer omfattende A og B inkluderer 2,4-dioksooksazolidin-5-yl-, 2,4-dioksotiazolidin-5-yl-, 3,5-diokso-1,2,4-okdadiazolidin-2-ylgrupper. Foretrukne ringstrukturer inneholdende A og B omfatter 2,4-dioksooksazolidin-5-yl- og 2,4-dioksotiazolidin-5-ylgrupper.

Det er mer foretrukket at ringstrukturen som inneholder A og B er en 2,4-dioksotiazolidin-5-ylgruppe.

Farmasøytisk akseptable salter som utgjør en del av oppfinnelsen inkluderer salter av azolidindiondelen som alkalimetallsalter som Li-, Na- og K-salter, jordalkalimetallsalter som Ca- og Mg-salter, salter av organiske baser som lysin, arginin, guanidin, dietanolamin, kolin og lignende, ammonium- eller substituerte ammoniumsalter, salter av karboksygrupper der det er mulig som aluminium- eller alkalimetallsalter; jordalkalimetallsalter, ammonium- eller substituerte ammoniumsalter. Salter kan inkludere syreaddisjonssalter som kan være sulfater, nitrater, fosfater, perklorater, borater, hydrohalogenider, acetater, tartrater, maleater, citrater, succinater, palmoater, metansulfonater, benzoater, salicylater, hydroksynaftoater, benzensulfonater, askorbater, glycerofosfater, ketoglutarater og lignende. Farmasøytisk akseptable solvater kan være hydrater eller omfatte andre krystalliseringssolventer som alkoholer.

Oppfinnelsen angår som nevnt ovenfor også en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med den angitte generelle formel (I) og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at den omfatter:

(a) omsetning av en forbindelse med formel (IV)



(IV)

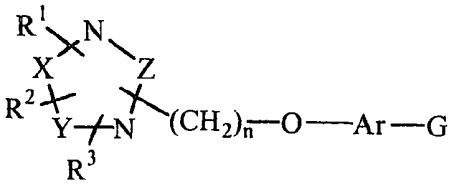
dens tautomere former, stereoisomerer, polymorfer og farmasøytisk akseptable salter eller farmasøytiske akseptable solvater, der en av X, Y, eller Z betyr C=O eller C=S, en a de gjenværende X, Y og Z betyr C= og den andre av de gjenværende X, Y og Z betyr C=C; R^1, R^2 og R^3 er substituenter enten på X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl, fenyl C_{1-6}alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino eller C_{1-6}alkoksyC_{1-6}alkyl forutsatt at når R^1, R^2 R^3 er på et nitrogenatom betyr de ikke hydrogen; eller hvilken som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol- eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksygruppe;

idet den forbindende gruppe representert ved $-(CH_2)_n-O-$ kan være bundet enten via nitrogenatomet eller via X, Y eller Z, idet n er et helt tall fra 1-4.

der X, Y, Z, R^1, R^2 og R^3 er som definert ovenfor og H-atomet er festet til et av nitrogenatomene på ringen, med en forbindelse med formel (V)

$$L^1-(CH_2)_n-O-Ar-G \qquad (V)$$

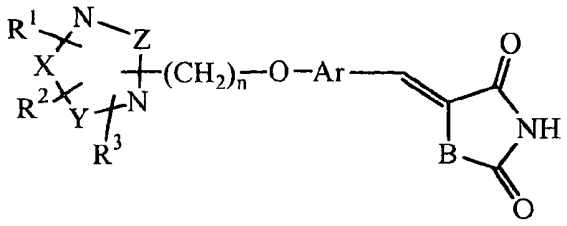
der Ar og n er som angitt ovenfor og L^1 er et halogenatom eller en avspaltbar gruppe og G er en CHO-gruppe for å gi en forbindelse med formel (III)



(III)

der G betyr -CHO-gruppen og X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, n og Ar er som angitt ovenfor;

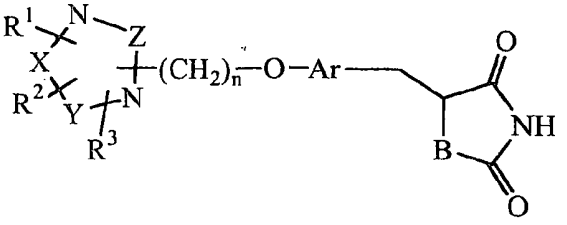
(b) omsetning av forbindelsen med den generelle formel (III) som oppnådd i trinn (a) ovenfor med tiazolidin-2,4-dion eller oksazolidin-2,4-dion for å gi en forbindelse med formel (X)



(X)

der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt ovenfor og B betyr et svovel- eller oksygenatom, og fjerning av vannet som dannes under reaksjonen, og

(c) å redusere forbindelsen med formel (X) som oppnådd i trinn (b) for å oppnå forbindelsen med formel (XI)



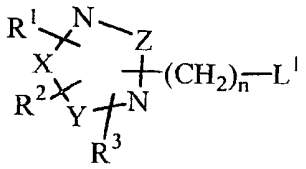
(XI)

der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt tidligere og B betyr et svovel- eller et oksygenatom.

Oppfinnelsen angår i et ytterligere aspekt nok en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) og som karakteriseres ved at den omfatter

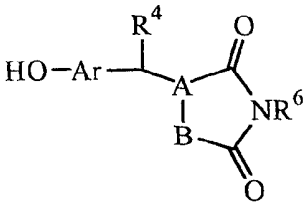
a)

omsetning av en forbindelse med formel (VIII)



(VIII)

der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z og n er som angitt ovenfor og L^1 er et halogenatom eller en avspaltbar gruppe, med en forbindelse med formel (XII)

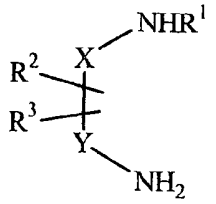


(XII)

der R^4, A, B og Ar er som definert ovenfor og R^6 er hydrogen eller en nitrogenbeskyttende gruppe, som fjernes ved konvensjonelle metoder.

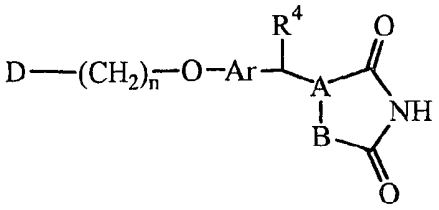
Oppfinnelsen angår i nok et aspekt en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) som angitt ovenfor og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at den omfatter:

(a) omsetning av en forbindelse med formel (XVII):



(XVII):

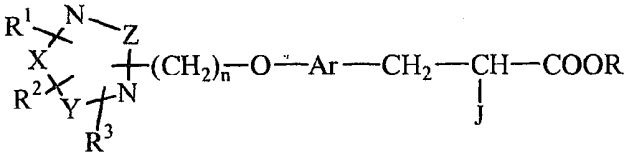
der R^1, R^2 og R^3 er som angitt ovenfor, X betyr C=O eller C=S og Y betyr C=C; eller R^2 og R^3 sammen med Y danner en cyklisk struktur som definert ovenfor, der X betyr C=O eller C=S, Y betyr C=C og R^1 er som angitt ovenfor, med en forbindelse med formel (XVIII)



(XVIII)

der Ar, R^4, A, B og n er som angitt tidligere, D er -CN eller $-C(OR^7)_3$, der R^7 er (C_{1-4})alkyl, eller $-C(=O)-R^8$ der R^8 er valgt blant -OH, Cl, Br, I, $-NH_2$, NHR eller OR der R er en lavere alkylgruppe; eller R^8 er $O-(C=O)-R^9$, der R^9 er en rett eller forgrenet (C_{1-5})alkylgruppe.

Oppfinnelsen angår videre en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) som angitt ovenfor der A betyr CR^5, der R^5 er hydrogen og B betyr et oksygen- eller svovelatom og X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, Ar og n er som angitt ovenfor, og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at den omfatter å omsette en forbindelse med formel (XIV):

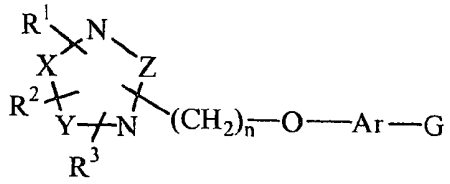


(XIV)

der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt tidligere, J er et halogenatom eller en hydroksygruppe og R er en lavere alkylgruppe, med urea når J er en hydroksygruppe og med tiourea når J er et halogenatom, og behandling med en syre.

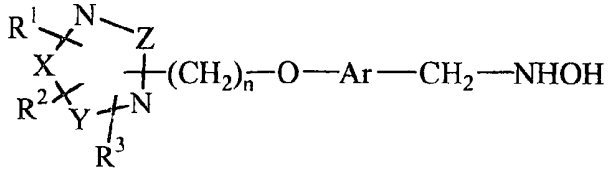
Oppfinnelsen angår videre en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I) som karakteriseres ved at den omfatter:

(a) omsetning av en forbindelse med formel (III):



(III)

der G betyr en CHO gruppen og andre symboler er som angitt tidligere, med hydroksylaminhydroklorid fulgt av alkalimetallborhydridreduksjon for å gi en forbindelse med formel (XVI)

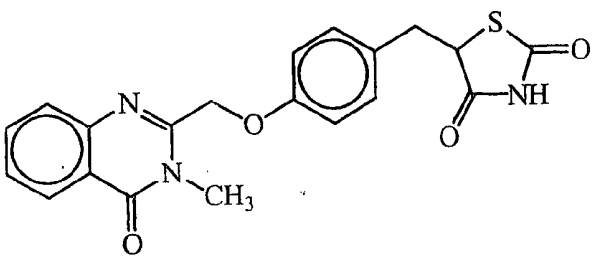


(XVI)

der alle symboler er som angitt tidligere, og

(b) omsetning av forbindelsen med formel (XVI) med halokarbonylisocyanat eller alkoksykarbonylisocyanat eller med kaliumisocyanat fulgt av behandling med karbonyleringsmiddel for å gi en forbindelse med den generelle formel (I) der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt tidligere og A betyr et nitrogenatom og B betyr et oksygenatom.

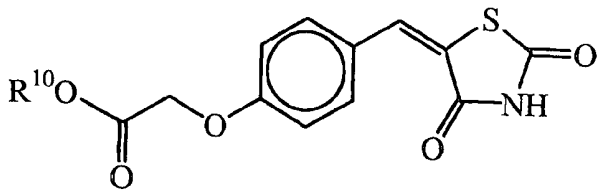
Til slutt angår oppfinnelsen en fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel (I) der X betyr C=O, Y betyr C=C, Z betyr =C, n er et helt tall 1, R^1 betyr metyl, B betyr et svovelatom, R^2 og R^3 sammen med Y danner en fenylring og er representert ved den generelle formel (XX):



(XX)

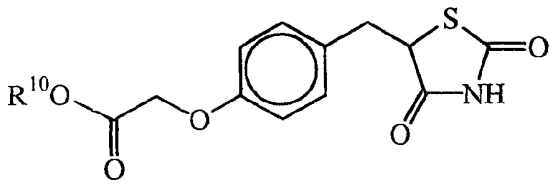
og denne fremgangsmåte karakteriseres ved at den omfatter:

(a) å redusere en forbindelse med formel (XXI)



(XXI)

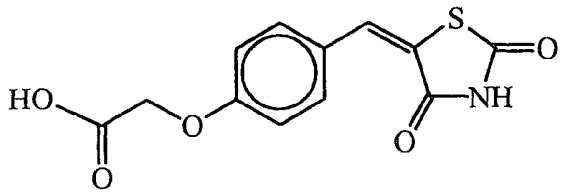
der R^{10} er en lavere alkylgruppe ved bruk av konvensjonelle reduksjonsbetingelser for å gi en forbindelse med formel (XXII)



(XXII)

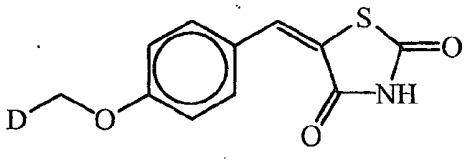
der R^{10} er som angitt ovenfor,

(b) hydrolysering av forbindelsen med formel (XXII) ved bruk av konvensjonelle betingelser for å gi en forbindelse med formel (XXIII)



(XXIII)

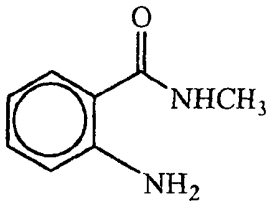
(c) omsetning av en forbindelse med formel (XXIII) med syrehalogenid eller halogeneringsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel (XXIV)



(XXIV)

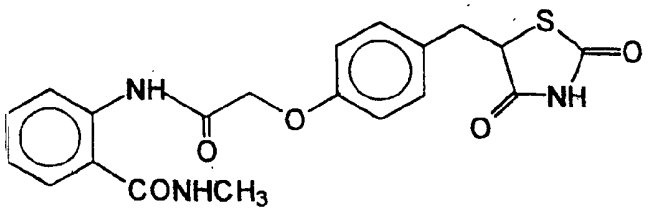
der D betyr COCl eller COBr eller -C(=O)-O-(C=O)-R^9, der R^9 betyr metyl eller t-butyl,

(d) omsetning av forbindelsen med formel (XXIV) med en forbindelse med formel (XXV)



(XXV)

for å gi en forbindelse med formel (XX) som definert ovenfor ved mellomliggende - dannelse av en forbindelse med formel (XXVI)



(XXVI)

og eventuelt,

(e) omdanning av forbindelsen med formel (XX) til farmasøytisk akseptable salter, polymorfer eller solvater derav.

Særlig brukbare forbindelser ifølge oppfinnelsen er:

5-[4-[2-[2,4-dimetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-butyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-fenyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[[3-etyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[6,7-dimetoksy-2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]-tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]oksazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]oksazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]oksazolidin-2,4-dion og salter derav,

2-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]-1,2,4-oksadiazolidin-3,5-dion og salter derav,

2-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]-1,2,4-oksadiazolidin-3,5-dion og salter derav,

2-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]-1,2,4-oksadiazolidin-3,5-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2,4-dimetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-fenyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[[3-etyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]-3-metoksyfenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion og salter derav.

Mer foretrukne forbindelser ifølge oppfinnelsen omfatter:

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion,

5-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]-tiazolidin-2,4-dion,

5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion, natriumsalt,

5-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion, natriumsalt,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og dens polymorfer,

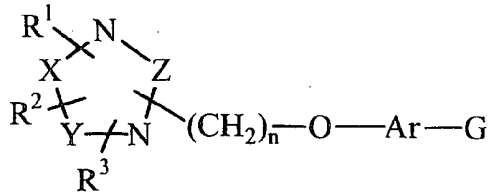
5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion-natriumsalt og dens polymorfer,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion, kaliumsalt,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion, natriumsalt.

Som nevnt innledningsvis angår oppfinnelsen også farmasøytiske preparater som karakteriseres ved at de omfatter en forbindelse med formel (I) som angitt ovenfor og en farmasøytisk akseptabel bærer, diluent, eksipient eller et solvat.

Oppfinnelsen angår også mellomprodukter som karakteriseres ved den generelle formel (III)

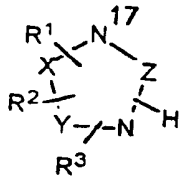


(III)

der G betyr -CHO, $-NH_2$, -CH=NOH, $-CH_2NHOH$, $-CH_2N(OH)CONH_2$ eller $-CH_2CH(J)-COOR$, der J betyr hydroksy eller et halogenatom og R betyr hydrogen, eller en lavere alkylgruppe;
en av X, Y og Z betyr C=O eller C=S, en av de gjenværende X, Y og Z betyr en gruppe C= og den andre av de gjenværende av X, Y og Z betyr en gruppe C=C;
R^1, R^2 og R^3 er substituenter på enten X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl, fenyl C_{1-6}alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino, eller C_{1-6}-alkoksyC_{1-6}alkyl, forutsatt at når R^1, R^2 og R^3 er på et nitrogenatom, betyr den ikke hydrogen; eller hvilken som helst

to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol- eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksygruppe;
den forbindende gruppe representert ved $-(CH_2)_n-O-$ kan være festet enten via nitrogenatomet eller via X, Y eller Z, der n er et helt tall fra 1 til 4;
Ar betyr fenyl eller naftylen eventuelt substituert med C_{1-6}alkoksygruppe;
R^4 betyr hydrogen eller danner en binding sammen med nabogruppen A;
A betyr et nitrogenatom eller en gruppe CR^5 der R^5 betyr et hydrogen eller en R^5 danner en binding sammen med R^4;
B betyr en oksygen- eller svovelatom når A er CR^5 og B betyr et oksygenatom når A er et nitrogenatom.

Disse kan fremstilles ved å omsette en forbindelse med den generelle formel (IV)



(IV)

der X, Y, Z, R^1, R^2 og R^3 er som angitt tidligere og et H-atom er festet til et av nitrogenatomene i ringen, med en forbindelse med den generelle formel (V)

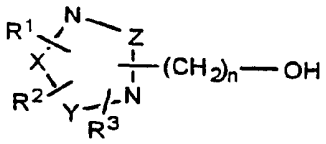
$$L^1-(CH_2)_n-O-Ar-G \qquad (V)$$

der Ar og n er som angitt tidligere og L^1 kan være et halogenatom som Cl, Br, I eller en avspaltbar gruppe som metansulfonat, trifluormetansulfonat, p-toluensulfonat, og så videre, og G betyr CHO eller NO_2.

Omsetning av en forbindelse med den generelle formel (IV) med en forbindelse med den generelle formel (V) for å fremstille en forbindelse med den generelle formel (III) kan gjennomføres i nærvær av oppløsninger som DMSO, DMF, DME, THF, dioksan, eter og lignende eller en kombinasjon derav. Omsetningen kan gjennomføres i en inert atmosfære som kan opprettholdes ved bruk av inertgasser som N_2, Ar eller He. Reaksjonen kan gjennomføres i nærvær av en base, for eksempel av alkalimetaller som natriumhydroksyd, kaliumhydroksyd, alkalimetallkarbonater som natriumkarbonat, kaliumkarbonat; alkalimetallhydrider som natriumhydrid eller kaliumhydrid; metallorganiske baser som n-butyllitium, alkalimetallamider som sodamid eller blandinger

derav. Mengden base kan ligge fra 1 til 5 ekvivalenter, beregnet på mengden av forbindelsen med formel (IV), fortrinnsvis er basemengden fra 1 til 3 ekvivalenter. 1 til 3 ekvivalenter alkalimetallhalogenider, basert på mengden av forbindelsen med formel (IV) som litiumbromid kan tilsettes som additiv. Reaksjonen kan gjennomføres ved en temperatur i området 0 til 150°C, fortrinnsvis ved en temperatur innen området 15 til 100°C. Reaksjonens varighet kan ligge fra 0,25 til 24 timer og er fortrinnsvis 0,25 til 6 timer.

Videre kan det nye mellomprodukt med formel (III) som definert og oppnådd ovenfor der G er CHO eller NO_2, fremstilles ved omsetning av forbindelsen med den generelle formel (VI),



(VI)

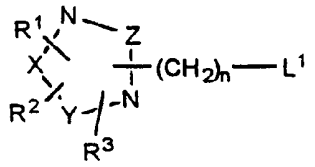
der X, Y, Z, R^1, R^2, R^3 og n er som angitt tidligere, med en forbindelse med den generelle formel (VII)

$$L^2\text{-Ar-G} \qquad \text{(VII)}$$

der L^2 er et halogenatom, G er CHO eller NO_2 og Ar er som angitt ovenfor.

Omsetningen av forbindelsen med formel (VI) med forbindelsen med formel (VII) for å fremstille en forbindelse med formel (III) kan gjennomføres i nærvær av oppløsningsmidler som THF, DMF, DMSO, DME og lignende. Den inerte atmosfære kan opprettholdes ved bruk av inertgasser som N_2, Ar eller He. Reaksjonen kan gjennomføres i nærvær av en base som K_2CO_3, Na_2CO_3 eller NaH. Reaksjonstemperaturen kan ligge fra 20°C til 150°C, og er fortrinnsvis i området 30°C til 100°C. Varigheten av reaksjonen kan være fra 1 til 24 timer og er fortrinnsvis fra 2 til 6.

Til slutt kan det nye mellomprodukt med den generelle formel (III) der G er en CHO- eller NO_2-gruppe, også fremstilles ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (VIII)



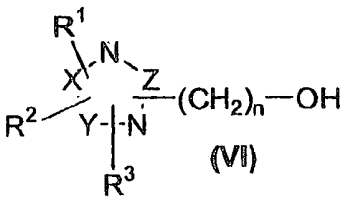
(VIII)

der X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, n og L^1 er som angitt ovenfor, med en forbindelse med den generelle formel (IX)

HO-Ar-G (IX)

der G er en CHO- eller NO_2-gruppe og Ar er som angitt ovenfor.

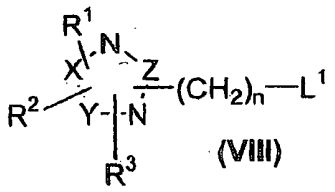
Oppfinnelsen angår videre forbindelser som karakteriseres ved den generelle formel (VI)



(VI)

dens tautomere former, stereoisomerer, polymorfer og farmasøytisk akseptable salter eller farmasøytiske akseptable solvater, der en av X, Y, eller Z betyr C=O eller C=S, en a de gjenværende X, Y og Z betyr C= og den andre av de gjenværende X, Y og Z betyr C=C; R^1, R^2 og R^3 er substituenter enten på X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl, fenyl C_{1-6}alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino eller C_{1-6}alkoksyC_{1-6}alkyl forutsatt at når R^1, R^2 R^3 er på et nitrogenatom betyr de ikke hydrogen; eller en hvilken som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol- eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksygruppe; idet den forbindende gruppe representert ved $-(CH_2)_n-O-$ kan være bundet enten via nitrogenatomet eller via X, Y eller Z, idet n er et helt tall fra 1-4.

Til slutt angår oppfinnelsen forbindelser som karakteriseres ved den generelle formel (VIII)



(VIII)

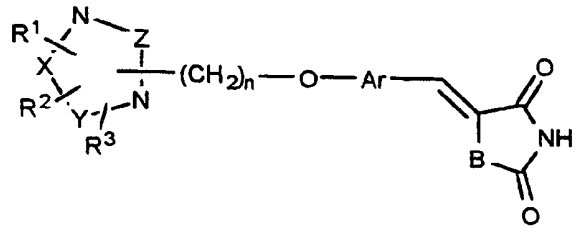
dens tautomere former, stereoisomerer, polymorfer og farmasøytisk akseptable salter eller farmasøytiske akseptable solvater, der en av X, Y, eller Z betyr C=O eller C=S, en a de gjenværende X, Y og Z betyr C= og den andre av de gjenværende X, Y og Z betyr C=C; R^1, R^2 og R^3 er substituenter enten på X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl fenyl C_{1-6}alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino eller C_{1-6}alkoksyC_{1-6}alkyl forutsatt at når R^1, R^2 R^3 er på et nitrogenatom betyr de ikke hydrogen; eller hvilken som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol- eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksygryppe; idet den forbindende gruppe representert ved $-(CH_2)_n-O-$ kan være bundet enten via nitrogenatomet eller via X, Y eller Z, der n er et helt tall fra 1-4, og L' er halogenatom eller en avspaltbar gruppe.

Omsetning av forbindelsen med formel (VIII) med forbindelsen med formel (IX) for å oppnå en forbindelse med formel (III) kan gjennomføres i nærvær av oppløsningsmidler som THF, DMF, DMSO, DME og lignende eller blandinger derav. Omsetningen kan gjennomføres i en inert atmosfære som kan opprettholdes ved bruk av inertgasser som N_2, Ar eller He. Omsetningen kan gjennomføres i nærvær av en base som K_2CO_3, Na_2CO_3 eller NaH eller blandinger derav. Omsetningstemperaturen kan ligge fra 20 til 120°C, og ligger fortrinnsvis i området 30 til 100°C. Reaksjonens varighet kan ligge fra 1 til 12 timer og er fortrinnsvis fra 2 til 6 timer.

Foreliggende oppfinnelse tilveiebringer en fremgangsmåte for fremstilling av nye azolidindionderivater med den generelle formel (I), deres tautomere, deres stereo-isomere, deres polymorfer, deres farmasøytisk akseptable salter og deres farmasøytisk akseptable solvater der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt tidligere og A betyr

CR^5 der R^5 sammen med R^4 representerer en binding og B betyr et svovel- eller oksygenatom, og videre til en forbindelse med formel (I) der R^4 og R^5 betyr hydrogen og alle symboler er som angitt ovenfor, og som omfatter:

Omsetning av det nye mellomproduktet med den generelle formel (III) som beskrevet ovenfor, der G betyr en CHO-gruppe med 2,4-tiazolidindion eller 2,4-oksazolidindion og å fjerne vannet som dannes under reaksjonen ved konvensjonelle metoder, for derved å oppnå en forbindelse med den generelle formel (X)

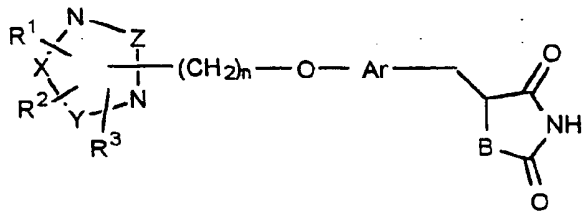


(X)

der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt ovenfor og B betyr svovel eller oksygen.

Omsetningen mellom forbindelsen med den generelle formel (III) der G er en CHO-gruppe med 2,4-tiazolidindion eller 2,4-oksazolidindion, for å oppnå en forbindelse med formel (X) der B betyr et svovel- eller et oksygenatom, kan gjennomføres rent i nærvær av natriumacetat eller i nærvær av et oppløsningsmiddel som benzen, toluen, metoksyetanol eller blandinger derav. Reaksjonstemperaturen kan ligge fra 80 til 140°C avhengig av de benyttede oppløsningsmidler og i området 80 til 180°C når reaksjonen gjennomføres ren i nærvær av natriumacetat. Egnede katalysatorer som piperidiniumacetat eller -benzoat, natriumacetat eller blandinger av katalysatorer, kan også benyttes. Natriumacetat kan benyttes i nærvær av oppløsningsmiddel, men det er foretrukket at natriumacetat brukes rent. Vannet som dannes reaksjonen kan fjernes for eksempel ved bruk av en Dean-Stark-vannseparator eller ved å benytte vannabsorberende midler som molekylsikter. Oksazolidin-2-okso-4-tion kan benyttes i stedet for 2,4-oksazolidindion. Imidlertid må denne tiogruppe omdannes til oksogruppen ved oksydasjon ved bruk av midler som hydrogenperoksyd eller peroksysyrer som mCPBA.

Forbindelsen med den generelle formel (X) som oppnås på den måte som er beskrevet ovenfor reduseres ved i og for seg kjente metoder for å oppnå forbindelsen med den generelle formel (XI)



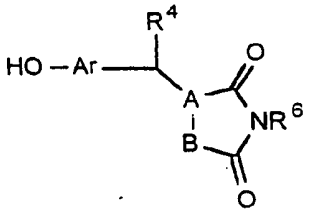
(XI)

der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt tidligere og B betyr et svovelatom eller et oksygenatom. Forbindelsen med den generelle formel (XI) representerer forbindelsen med den generelle formel (I) der R^4 er hydrogen, A er CR^5, der R^5 er hydrogen og de andre symboler er som angitt ovenfor.

Reduksjonen av forbindelsen med formel (X) til en forbindelse med den generelle formel (XI) kan gjennomføres i nærvær av gassformig hydrogen og en katalysator som Pd/C, Rh/C, Pt/C og lignende. Blandinger av katalysatorer kan benyttes. Reaksjonen kan også gjennomføres i nærvær av oppløsningsmidler som dioksan, eddiksyre, etylacetat og lignende. Man kan benytte et trykk mellom det atmosfæriske trykk og 80 psi. Katalysatoren kan være 5 til 10% Pd/C og mengden katalysator som benyttes kan ligge fra 50 til 300% vekt/vekt. Reaksjonen kan også gjennomføres ved å benytte metall-solventreduksjon som magnesium i metanol eller natriumamalgam i metanol.

Forbindelsen med den generelle formel (XI) som oppnådd ovenfor omdannes til sine farmasøytisk akseptable salter eller de farmasøytisk akseptable solvater, ved i og for seg kjente metoder.

I en annen utførelsesform av oppfinnelsen kan forbindelsen med den generelle formel (I) også fremstilles ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (VIII) som definert ovenfor med en forbindelse med den generelle formel (XII)

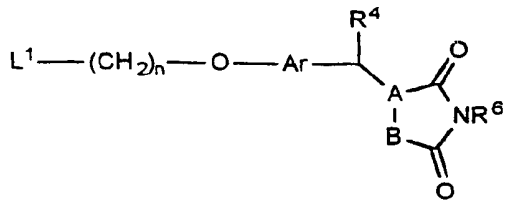


(XII)

der R^4, A, B og Ar er som angitt tidligere og R^6 er hydrogen eller en nitrogenbeskyttende gruppe som fjernes efter reaksjonen.

Omsetningen av forbindelsen med den generelle formel (VIII) med forbindelsen med formel (XII) for å produsere en forbindelse med formel (I) kan gjennomføres i nærvær av oppløsningsmidler som THF, DMF, DMSO, DME og lignende eller blandinger derav. Omsetningen kan gjennomføres i en inert atmosfære som opprettholdes ved bruk av inerte gasser som N_2, Ar eller He. Omsetningen kan gjennomføres i nærvær av en base som K_2CO_3, Na_2CO_3 eller NaH eller blandinger derav. Reaksjonstemperaturen kan ligge i området 20 til 120°C og ligger fortrinnsvis innen området 30 til 80°C. Varigheten av reaksjonen kan ligge fra 1 til 12 timer og er fortrinnsvis 2 til 6 timer.

I ytterligere en utførelsesform av oppfinnelsen kan forbindelsen med den generelle formel (I) der $-(CH_2)_n$-O-linkeren er bundet til nitrogenatom, fremstilles ved omsetning av en forbindelse med den generelle formel (IV) som definert ovenfor med en forbindelse med den generelle formel (XIII)



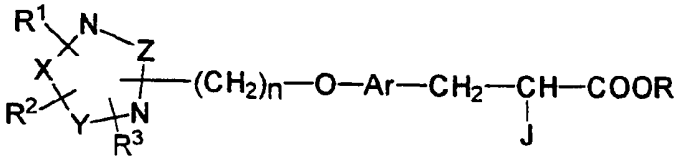
(XIII)

der L^1, n, Ar, A, B, R^4 og R^6 er som angitt ovenfor, og fjerning av den beskyttende gruppe der R^6 er en nitrogenbeskyttende gruppe.

Reaksjonen mellom forbindelsen med den generelle formel (IV) med en forbindelse med den generelle formel (XIII) for å fremstille en forbindelse med den generelle formel (I) kan gjennomføres i nærvær av oppløsningsmidler som THF, DMF, DMSO, DME og lignende eller blandinger derav. Reaksjonen kan gjennomføres i en inert atmosfære som opprettholdes ved bruk av inertgasser som N_2, Ar eller He. Reaksjonen kan gjennomføres i nærvær av en base, for eksempel av alkalimetaller som natriumhydroksyd eller kaliumhydroksyd; alkalimetallkarbonater som natriumkarbonat eller kaliumkarbonat; alkalimetallhydrider som natriumhydrid; metallorganiske baser som n-butyllitium; alkalimetallamider som sodamid eller blandinger derav. Flere oppløsningsmidler og baser kan benyttes. Mengden base kan ligge i området 1 til 5 ekvivalenter og er fortrinnsvis 1 til 3 ekvivalenter. 1 til 3 ekvivalenter alkalimetallhalogenider som litiumbromid kan tilsettes som et additiv. Reaksjonstemperaturen kan ligge i området 0 til

120°C og er fortrinnsvis i området 20 til 100°C. Reaksjonsvarigheten kan ligge fra 0,5 til 24 timer, og er fortrinnsvis 0,5 til 6 timer.

I nok en utførelsesform av oppfinnelsen kan forbindelsen med den generelle formel (I) der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt ovenfor, R^4 betyr hydrogen og A er CH og B er S eller O, fremstilles ved omsetning av forbindelsen med den generelle formel (XIV)



(XIV)

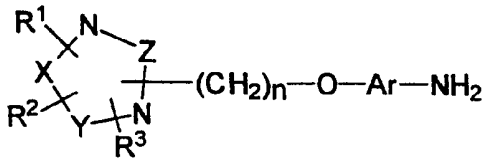
der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt ovenfor, J er et halogenatom som klor, brom eller jod eller en hydroksygruppe og R er en laverealkylgruppe, med urea når J er en OH-gruppe og med tiourea når er et halogenatom, fulgt av behandling med en syre.

Omsetningen av forbindelsen med den generelle formel (XIV) med urea eller tiourea gjennomføres vanligvis i nærvær av et alkoholisk oppløsningsmiddel som metanol, etanol, propanol, isobutanol, 2-metoksybutanol, og så videre eller DMSO eller sulfolan. Reaksjonen kan gjennomføres ved en temperatur i området 20°C til tilbakeløpstemperaturen for det benyttede oppløsningsmiddel. Baser som NaOAc, KOAc, NaOMe, NaOEt, og så videre, kan benyttes. Reaksjonen følges vanligvis av behandling med en mineralsyre som saltsyre ved 20 til 100°C.

Forbindelsen med den generelle formel (XIV) der J er en hydroksygruppe fremstilles ved hydrolyse av forbindelsen med den generelle formel (IXV) der J er et halogenatom ved bruk av vandig alkali ved temperaturer i området 20 til 100°C, fulgt av reforestring av den hydrolyserte syre på i og for seg kjent måte.

Forbindelsen med den generelle formel (XIV) der J er en OH-gruppe kan også fremstilles fra forbindelser med formelen (XIV) der J er et halogenatom ved omsetning med formamid i nærvær av vann. Mengden formamid som benyttes ved reaksjonen ligger i området 0,5 til 1,5 ml og benyttet vann ligger i området 20 µl til 0,1 ml for 1 mmol av halogenforbindelsen (XIV). Reaksjonen gjennomføres ved en temperatur i området 80 til 180°C, og fortrinnsvis 120 til 150°C, over et tidsrom på 1 til 8 timer.

Forbindelsen med den generelle formel (XIV) der J er et halogenatom kan fremstilles ved diazotering av aminoforbindelsen med den generelle formel (XV)

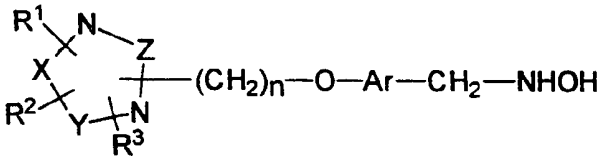


(XV)

der alle symboler er som angitt tidligere, ved bruk av alkalimetallnitritter, fulgt av behandling med akrylsyreestere i nærvær av hydrogenhalogensyrer og katalytiske mengder kobberoksyd eller kobberhalogenid.

Forbindelsene med den generelle formel (XV) kan i sin tur fremstilles ved konvensjonell reduksjon av det nye mellomprodukt (III) der G er en NO_2-gruppe og de andre symboler er som angitt tidligere.

I en ytterligere utførelsesform av oppfinnelsen, kan forbindelsen med den generelle formel (I), der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt tidligere og A er et nitrogenatom og B er et oksygenatom, fremstilles ved en fremgangsmåte som omfatter: omsetning av det nye mellomprodukt med formel (III) der alle symboler er som angitt ovenfor og G betyr en CHO-gruppe med $NH_2OH.HCl$ for derved å oppnå en forbindelse med formel (III) der G betyr CH=NOH-gruppen og alle symboler ellers er som angitt ovenfor, fulgt av metallborhydridreduksjon til en forbindelse med formel (XVI)



(XVI)

der alle symboler er som angitt ovenfor.

Omsetningen av forbindelsen med den generelle formel (III), der G er CHO-gruppen og de andre symboler er som angitt ovenfor, med hydroksylaminhydroklorid, gjennomføres i oppløsningsmidler som etanol, metanol, THF, dioksan og lignende ved å følge konvensjonelle metoder for fremstilling av oksimer. 1 til 10 ekvivalenter $NH_2OH.HCl$ kan benyttes, fortrinnsvis benyttes 2 til 5 ekvivalenter. Baser som alkalimetallacetater eller

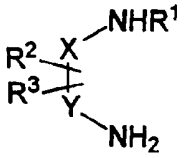
ammoniumacetat kan benyttes. Reaksjonen kan gjennomføres i nærvær av vann. Temperaturer i området 0°C til oppløsningsmidlets tilbakeløpstemperatur kan benyttes. Oksimet som oppnås som ovenfor reduseres ved bruk av reduksjonsmidler som alkalimetallborhydrider, for eksempel natriumborhydrid eller natriumcyanoborhydrid eller boranreagenser ved bruk av konvensjonelle betingelser for å oppnå forbindelser med den generelle formel (XVI).

Forbindelsen med den generelle formel (XVI) omsettes i sin tur med et halogenkarbonylisocyanat eller alkoksykarbonylisocyanat til en forbindelse med den generelle formel (I) eller med KOCN til en forbindelse med den generelle formel (III) der G er $CH_2N(OH)CONH_2$, fulgt av behandling med karbonyleringsmidler som alkylhalogenformat for å fremstille forbindelser med formel (I) der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt ovenfor, A betyr et nitrogenatom og B et oksygenatom.

Omsetningen av forbindelsen med den generelle formel (XVI) med halogenkarbonylisocyanat som klorkarbonylisocyanat eller alkoksykarbonylisocyanat som etoksykarbonylisocyanat kan gjennomføres i inerte oppløsningsmidler som THF, dioksan, og så videre ved en temperatur i området -15°C til +50°C. Omsetningen kan gjennomføres i 0,5 til 12 timer avhengig av substratene som benyttes for reaksjonen.

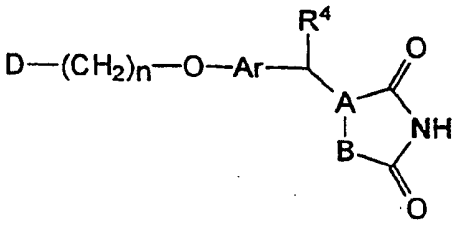
Alternativt kan forbindelsene med formel (XVI) behandles med et overskudd av KOCN i organiske syrer som eddiksyre. Vann kan benyttes i reaksjonen. Reaksjonen kan gjennomføres ved en temperatur i området 20 til 120°C. Produktet som isoleres ved reaksjonen behandles ytterligere med alkylhalogenformat som etylklorformat i nærvær av 1 til 10 ekvivalenter alkali som natrium- eller kaliumhydroksyd eller lignende for å oppnå forbindelser med den generelle formel (I) der alle symboler er som angitt tidligere og A betyr nitrogenatomet og B betyr oksygenatomet.

I nok en utførelsesform av oppfinnelsen kan forbindelsen med den generelle formel (I) der linkeren-$(CH_2)_n$-O- er bundet via Z, der Z betyr =C, og alle symboler er som angitt ovenfor, fremstilles ved omsetning av forbindelsen med den generelle formel (XVII)



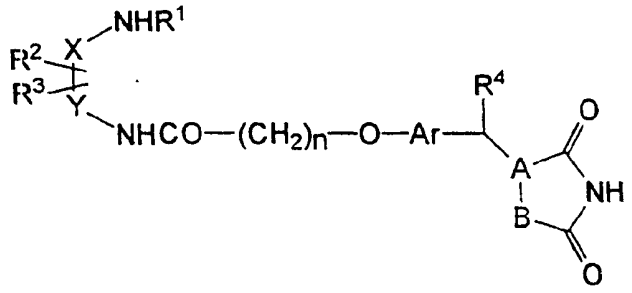
(XVII)

der R^1, R^2 og R^3 er som angitt ovenfor, X betyr C=O eller C=S og Y betyr C=C; eller der R^2 og R^3 sammen med Y danner en cyklisk struktur som angitt tidligere, X betyr C=O eller C=S, Y betyr C=C og R^1 er som angitt ovenfor, med en forbindelse med den generelle formel (XVIII)



(XVIII)

der Ar, R^4, A, B og n er som angitt tidligere, D kan være -CN; $-C(OR^7)_3$, der R^7 er (C_{1-4})alkyl; $-C(=O)-R^8$, der R^8 kan være valgt blant -OH, Cl, Br, I, $-NH_2$, -NHR, OR, der R er en laverealkylgruppe som metyl, etyl, propyl og lignende, eller R^8 kan være $O-(C=O)-R^9$, der R^9 kan være en rett eller forgrenet (C_{1-5})alkylgruppe som metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, t-butyl og lignende, 2,4-diklorfenyl, 2,4,6-triklorfenyl. Reaksjonen skjer via mellomproduktdannelse av forbindelsen med den generelle formel (XIX)



(XIX)

der alle symbolene R^1, R^2, R^3, X, Y, A, B, Ar og n er som angitt ovenfor.

Gruppen X-NHR^1 i formel (XIX) kan også oppnås ved konvensjonelle metoder som amidering av en estergruppe (XOR) eller partiell hydrolyse av en CN (i en forbindelse der CN-gruppen er til stede i stedet for X-NHR^1) gruppe.

Omsetningen av forbindelsen med den generelle formel (XVII) med en forbindelse med den generelle formel (XVIII) til en forbindelse med den generelle formel (I) kan gjennomføres ren eller i nærvær av oppløsningsmidler som xylen, toluen, THF, dioksan,

eddiksyre, DMF, DMSO og lignende eller blandinger derav. Omsetningen kan gjennomføres i en inert atmosfære som kan opprettholdes ved bruk av inertgasser som N_2, Ar eller He. Reaksjonen kan gjennomføres ved en temperatur i området 50 til 200°C, fortrinnsvis ved en temperatur i området 60 til 180°C. Omsetningen kan gjennomføres i nærvær eller fravær av en base eller en syre. Arten av basen eller syren er ikke kritisk. Eksempler på slike baser er organiske baser som pyridin, lutidin, trietylamin, diisopropyletylamin og lignende, metallkarbonater som K_2CO_3, Na_2CO_3. Eksempler på syrer er organiske syrer som AcOH, C_2H_5COOH, smørsyre, p-toluen-sulfonsyre, benzensulfonsyre og lignende, mineralsyrer som HCl, HBr, og så videre. Reaksjonens varighet kan ligge fra 0,25 til 48 timer og er fortrinnsvis fra 0,50 til 18 timer.

Alternativt kan det nye mellomprodukt med formel (XIX) isoleres og så ringsluttes til en forbindelse med formel (I).

Omsetningen av forbindelsen med formel (XVII) med en forbindelse med formel (XVIII) til en forbindelse med formel (XIX) kan gjennomføres ren eller i nærvær av et oppløsningsmiddel som xylen, toluen, dioksan, DMF, DMSO, halogenerte hydrokarboner som CH_2Cl_2, $CHCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$ eller lignende eller blandinger derav. Reaksjonen kan gjennomføres i nærvær eller fravær av en base eller en syre. Arten av basen eller syren er ikke kritisk. Eksempler på slike baser er organiske baser som pyridin, lutidin, trietylamin, diisopropyletylamin og lignende. Eksempler på syrer som benyttes for denne reaksjon er CH_3COOH, C_2H_5COOH, smørsyre, benzensulfonsyre, p-toluensulfonsyre og lignende. Reaksjonen kan gjennomføres i en inert atmosfære som kan opprettholdes ved bruk av inertgasser som N_2, Ar eller He. Reaksjonen kan gjennomføres ved en temperatur i området 25 til 180°C og fortrinnsvis i området 25 til 100°C. Reaksjonen er vanligvis øyeblikkelig og reaksjonsvarigheten kan ligge fra 0,25 til 24 timer og er fortrinnsvis fra 0,25 til 2 timer.

Ringslutningen av forbindelsen med formel (XIX) til en forbindelse med formel (I) kan gjennomføres ren eller i nærvær av oppløsningsmidler som THF, toluen, xylen, 1,4-dioksan og lignende eller blandinger derav. Reaksjonstemperaturen kan ligge fra 60 til 150°C avhengig av det benyttede oppløsningsmiddel og i området 100 til 200°C når reaksjonen gjennomføres ren. Reaksjonen kan gjennomføres i nærvær eller fravær av syrer. Syrene som vanligvis benyttes omfatter eddiksyre, propionsyre, smørsyre, p-TsOH og lignende. Mengden syre som benyttes kan ligge fra 0,1 til 100 ekvivalenter og er fortrinnsvis fra 0,1 til 10 ekvivalenter. Omsetningen kan også gjennomføres i ren syre. Reaksjonen gjennomføres fortrinnsvis i oppløsningsmidler som THF, toluen,

xylen, 1,4-dioksan eller blandinger derav i nærvær av en syre som eddiksyre, propionsyre, p-TsOH og lignende. Reaksjonsvarigheten kan ligge i området 3 til 48 timer og er fortrinnsvis fra 4 til 18 timer.

Fremgangsmåten som beskrevet i utførelsesformen ovenfor er ny og unik fordi heterocykelen er bygget opp i det siste trinn i prosessen. I den foreliggende prosess observeres det ingen biprodukter. Utbyttene er høye og ingen rensing er nødvendig for noen av de involverte mellomprodukter. Prosessen som beskrevet i utførelsesformen ovenfor involverer ingen stringente betingelser. Denne prosess virker godt både for reaksjoner i liten og i stor målestokk. Prosessen som beskrevet i utførelsesformen ovenfor benyttes fortrinnsvis for forbindelser med formel (I) der R^2 og R^3 sammen danner en cyklisk struktur som definert tidligere med Y, der Y betyr C=C.

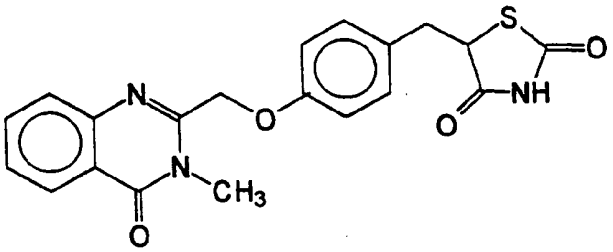
Forbindelsen med den generelle formel (XVIII) der D betyr -COOH og alle andre symboler er som angitt tidligere, fremstilles fra forbindelsen med den generelle formel (XVIII) der D betyr -COOR, hvor R er en laverealkylgruppe som CH_3, C_2H_5, C_3H_7 og alle andre symboler er som definert tidligere, ved konvensjonelle hydrolyseprosedyrer.

Hydrolysen av forbindelsen med formel (XVIII) der D betyr en COOR-gruppe for å få en forbindelse med formel (XVIII) der D betyr en COOH-gruppe, kan gjennomføres i nærvær av oppløsningsmidler som metanol, etanol, dioksan, eter, THF, vann og lignende eller blandinger derav. Omsetningen kan gjennomføres i nærvær av en base, for eksempel alkali som NaOH, KOH eller alkalimetallkarbonater som natrium- eller kaliumkarbonat og lignende. Mengden base kan ligge fra 1 til 5 ekvivalenter. Omsetningen kan gjennomføres i et temperaturområde innen 0 til 120°C, og fortrinnsvis i området 15 til 100°C. Reaksjonsvarigheten kan ligge fra 0,25 til 24 timer og er fortrinnsvis fra 0,5 til 5 timer.

Forbindelsen med den generelle formel (XVIII) der D betyr COCl eller COBr og de andre symboler er som angitt tidligere, kan fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (XVIII) der D betyr COOH og andre symboler er som angitt tidligere med reagenser som $SOCl_2$, PCl_3, PCl_5, PBr_3 og lignende. Reaksjonen kan gjennomføres ren eller i nærvær av oppløsningsmidler som benzen, xylen, og så videre. Reaksjonen kan gjennomføres i området 0 til 140°C og fortrinnsvis i området 25 til 100°C. Reaksjonens varighet kan ligge fra 0,25 til 24 timer, og er fortrinnsvis 0,5 til 5 timer.

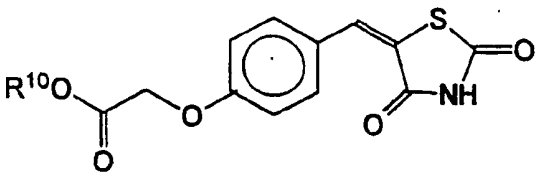
Forbindelsen med den generelle formel (XVIII) der alle symboler er som definert tidligere og D betyr -C(=O)-O-(C=O)-R^9, der R^9 betyr en rett eller forgrenet (C_{1-5})alkylgruppe, diklorfenyl, triklorfenyl og lignende, kan fremstilles ved omsetning av forbindelsen med den generelle formel (XVIII) der D betyr COOH og alle andre symboler er som angitt tidligere, med organiske syrehalogenider som acetylklorid, -bromid, propanoyl-, butanoyl- eller pivaloylklorid, triklorbenzoylklorid og lignende i nærvær av en base som pyridin, N,N-dimetylaminopyridin, trietylamin, diisopropyletylamin, lutidin og lignende eller blandinger derav. Reaksjonen kan gjennomføres i oppløsningsmidler som CH_2Cl_2, $CHCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$, 1,4-dioksan, xylen og lignende. Reaksjonen kan gjennomføres ved en temperatur i området 0 til 120°C, fortrinnsvis i området 0 til 50°C. Reaksjonens varighet kan ligge fra 0,25 til 12 timer, og er fortrinnsvis 0,5 til 5 timer.

Spesielt brukbare forbindelser med den generelle formel (I) der X betyr C=O, Y betyr C=C, Z betyr =C, n betyr et helt tall 1, R^1 betyr en metylgruppe, B betyr et svovelatom, R^2 og R^3 sammen med Y danner en fenylring representert ved formel (XX) kan fremstilles i henhold til den fremgangsmåte som er fremstilt i utførelsesformen ovenfor omfattende:



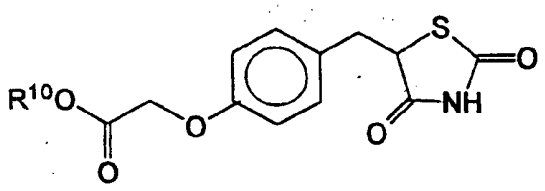
(XX)

a) Reduksjon av en forbindelse med formel (XXI) som beskrevet i JP 2558473



(XXI)

der R^{10} er en laverealkylgruppe som metyl, etyl og lignende ved bruk av konvensjonelle reduksjonsbetingelser for å gi en forbindelse med formel (XXII)

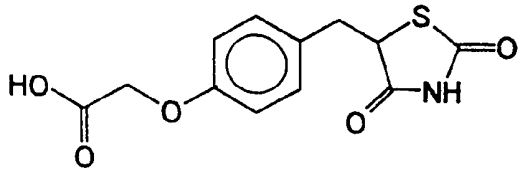


(XXII)

der R^{10} er som angitt ovenfor.

Reduksjonen av forbindelsen med formel (XXI) for å gi en forbindelse med formel (XXII) kan gjennomføres i nærvær av gassformig hydrogen og en katalysator som Pd/C eller Raney-nikkel. Blandinger av katalysatorer kan benyttes. Oppløsningsmidler som dioksan, eddiksyre, etylacetat og lignende kan benyttes. Man kan benytte et trykk mellom atmosfæretrykk og 80 psi. Katalysatoren kan være 5-10% Pd/C og mengden katalysator som benyttes kan ligge fra 50 til 300% vekt/vekt. Reaksjonen kan også gjennomføres ved å benytte metallsolventreduksjon som magnesium i metanol eller natriumamalgam i metanol.

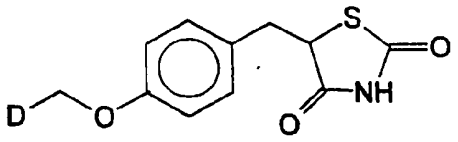
b) Hydrolyse av forbindelsen med formel (XXII) ved bruk av konvensjonelle betingelser for å oppnå en forbindelse med formel (XXIII)



(XXIII)

Hydrolysen av forbindelsen med formel (XXII) for å oppnå en forbindelse med formel (XXIII) kan gjennomføres i nærvær av oppløsningsmidler som metanol, etanol, dioksan, eter, THF, vann og lignende eller blandinger derav. Reaksjonen kan gjennomføres i nærvær av en base, for eksempel alkali som NaOH, KOH, alkalimetallkarbonater som natrium- eller kaliumkarbonat. Mengden av base kan ligge fra 1 til 5 ekvivalenter, beregnet på mengden forbindelse med formel (XXII). Reaksjonen kan gjennomføres ved en temperatur i området 0 til 120°C, og fortrinnsvis ligger temperaturen i området 15 til 100°C. Reaksjonsvarigheten kan ligge fra 0,25 til 24 timer, og fortrinnsvis fra 0,5 til 5 timer.

c) Omsetning av en forbindelse med formel (XXIII) med syrehalogenid og halogeneringsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel (XXIV)

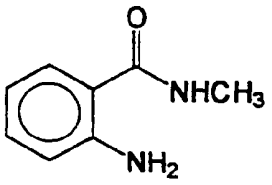


(XXIV)

der D betyr COCl eller COBr eller -C(=O)-O-(C=O)-R^9, der R^9 betyr metyl eller t-butyl.

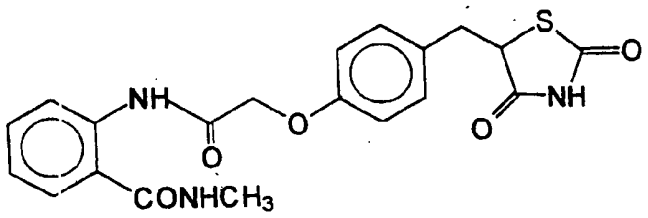
Omsetning av forbindelsen med formel (XXIII) med halogeneringsmiddel som $SOCl_2$, PCl_5, PBr_3 kan gjennomføres ren eller i nærvær av oppløsningsmiddel som benzen, xylen, og så videre. Omsetningen kan gjennomføres ved 0 til 10°C, fortrinnsvis 25 til 100°C. Reaksjonsvarigheten kan ligge fra 0,25 til 24 timer og er fortrinnsvis 0,5 til 5 timer. Omsetningen av forbindelsen med formel(XXIII) med syrehalogenid for å oppnå blandet anhydrid kan gjennomføres med syrehalogenider som acetyl- eller pivaloylklorid i nærvær av en base som pyridin, trietylamin, N,N-dimetylaminopyridin eller blandinger derav. Mengden base kan ligge fra 1 til 5 ekvivalenter, beregnet på mengden av forbindelse med formel (XXIII). Omsetningen kan gjennomføres i oppløsningsmidler som diklormetan, kloroform, dikloretan, 1,4-dioksan, xylen og lignende. Reaksjonen kan gjennomføres ved en temperatur i området 0 til 120°C og fortrinnsvis ved en temperatur i området 15 til 50°C. Reaksjonsvarigheten kan ligge fra 0,25 til 12 timer og fortrinnsvis fra 0,5 til 5 timer.

d) Omsetning av en forbindelse med formel (XXIV) med en forbindelse med formel (XXV)



(XXV)

for å oppnå en forbindelse med formel (XX) som definert ovenfor. Omsetningen skjer via mellomproduktdannelse av forbindelsen med formel (XXVI).



(XXVI)

Omsetningen av forbindelsen med formel (XXIV) med forbindelsen med formel (XXV) for å oppnå en forbindelse med formel (XX) kan gjennomføres ren eller i nærvær av oppløsningsmidler som xylen, toluen, THF, dioksan, eddiksyre, DMF, DMSO og lignende eller blandinger derav. Reaksjonen kan gjennomføres i en inert atmosfære som kan opprettholdes ved bruk av inertgasser som N_2, Ar eller He. Omsetningen kan gjennomføres ved en temperatur i området 50 til 200°C, og fortrinnsvis ved en temperatur i området 80 til 180°C. Reaksjonen kan gjennomføres i nærvær av en syre. Arten syre er ikke kritisk. Eksempler på syrer er organiske syrer som AcOH, C_2H_5COOH, p-toluensulfonsyre og lignende, mineralsyrer som HCl, HBr, og så videre. Reaksjonsvarigheten kan ligge fra 0,25 til 48 timer og er fortrinnsvis fra 0,5 til 18 timer, beregnet på oppløsningsmidlet, temperatur og benyttet syre.

Alternativt kan de nye mellomprodukter med formel (XXVI) isoleres og så ringsluttes for å gi en forbindelse med formel (XX).

Omsetning av forbindelsen med formel (XXIV) med en forbindelse med formel (XXV) for å gi en forbindelse med formel (XXVI) kan gjennomføres ren eller i nærvær av oppløsningsmidler som xylen, toluen, dioksan, DMF, DMSO, halogenerte hydrokarboner som CH_2Cl_2, $CHCl_3$, $ClCH_2CH_2Cl$ og lignende eller blandinger derav. Reaksjonen kan gjennomføres i nærvær av en syre. Arten syre er ikke kritisk. Eksempler på syrer som benyttes for denne reaksjon omfatter CH_3COOH, C_2H_5COOH, smørsyre, benzensulfon-, eller p-toluensulfonsyre og lignende. Reaksjonen kan gjennomføres i en inert atmosfære som kan opprettholdes ved bruk av inertgasser som N_2, Ar eller He. Reaksjonen kan gjennomføres ved en temperatur i området 25 til 180°C, og fortrinnsvis i området 25 til 60°C. Reaksjonen er vanligvis umiddelbar og reaksjonsvarigheten kan ligge fra 0,25 til 12 timer og er fortrinnsvis 0,25 til 2 timer.

Ringslutning av forbindelsen med formel (XXVI) for å gi en forbindelse med formel (XX) kan gjennomføres ren eller i nærvær av oppløsningsmidler som THF, toluen, xylen, 1,4-dioksan og lignende eller blandinger derav. Reaksjonstemperaturen kan ligge

fra 60 til 150°C avhengig av det benyttede oppløsningsmiddel og i området 100 til 200°C når reaksjonen gjennomføres ren. Reaksjonen kan gjennomføres i nærvær av syrer. Syrene inkluderer vanligvis eddiksyre, propionsyre og p-TsOH. Mengden syre som kan benyttes, kan ligge fra 0,1 til 100 ekvivalenter og er fortrinnsvis 0,1 til 10 ekvivalenter. Reaksjonen kan også gjennomføres i ren syre. Reaksjonen gjennomføres fortrinnsvis i oppløsningsmidler som THF, toluen, xylen, 1,4-dioksan eller blandinger derav i nærvær av en syre som eddiksyre, propionsyre, p-TsOH og lignende. Reaksjonsvarigheten kan være fra 3 til 48 timer og er fortrinnsvis 4 til 18 timer, beregnet på oppløsningsmiddel, temperatur og benyttet syre.

Uttrykket "ren" slik det her benyttes, betyr at reaksjonen gjennomføres uten bruk av oppløsningsmiddel.

De farmasøytisk akseptable salter fremstilles ved omsetning av en forbindelse med formel (I) med 1 til 4 ekvivalenter av en base som natriumhydroksyd, -metoksyd, -hydrid, kalium-t-butoksyd, kalsiumhydroksyd, magnesiumhydroksyd og lignende, i oppløsninger som eter, THF, metanol, t-butanol, dioksan, isopropanol, etanol, og så videre. Blandinger av oppløsningsmidler kan også benyttes. Organiske baser som lysin, arginin, dietanolamin, kolin, guanidin og deres derivater og så videre kan også benyttes. Alternativt kan syreaddisjonssalter fremstilles ved behandling med syrer som salt-, hydrobrom-, salpeter-, svovel-, fosfor-, p-toluensulfon-, metansulfon-, eddik-, sitron-, malein-, salicyl-, hydroksynafto-, askorbin-, palmitin-, rav-, benzo-, benzensulfon- og vinsyre og lignende i oppløsninger som etylacetat, eter, alkoholer, aceton, THF, dioksan, og så videre. Blandinger av oppløsningsmidler kan også benyttes.

Stereoisomerene av forbindelsene som utgjør en del av oppfinnelsen kan fremstilles ved bruk av reaktanter i deres enkle, enantiomere former i prosessen over alt hvor det er mulig eller ved å gjennomføre reaksjonen i nærvær av reagenser eller katalysatorer i deres enkle enantiomer form eller ved å oppløse blandingen av stereoisomerer ved konvensjonelle metoder. Noen av de foretrukne metoder inkluderer bruken av mikrobiell oppløsning, oppløsning av de diastereomere salter som dannes ved hjelp av kirale syrer som mandel-, kamfersulfon-, vin-, melke- og lignende syrer eller kirale baser som rucin, cinchonaalkaloider og deres derivater og lignende.

Forskjellige polymorfer av forbindelsen med den generelle formel (I) som utgjør en del av oppfinnelsen kan fremstilles ved krystallisering av en forbindelse med formel (I) under forskjellige betingelser. Ved for eksempel å bruke forskjellige oppløsningsmidler

som vanligvis benyttes, eller deres blandinger for omkrystallisering ; krystallisering ved forskjellige temperaturer; forskjellige avkjølingsmåter omfattende fra meget hurtig til meget langsom avkjøling under krystallisering. Polymorfer kan også oppnås ved oppvarming eller smelting av forbindelsen efter gradvis eller hurtig avkjøling. Nærværet av polymorfer kan benyttes ved fast-prøve-NMR-spektroskopi, IR-spektroskopi, differensial skanderende kalorimetri, pulver-røntgendiffraktogrammer og andre slike teknikker.

Oppfinnelsen tilveiebringer også farmasøytiske preparater inneholdende forbindelsene med formel (I) som definert ovenfor, deres tautomere former, deres stereoisomerer, deres polymorfer, deres farmasøytisk akseptable salter, deres farmasøytisk akseptable solvater i kombinasjon med de vanlige farmasøytisk benyttede bærere, diluenter og lignende, brukbare for terapi og/eller profylakse av sykdom der insulinresistens er den underliggende patofysiologiske mekanisme som type-II-diabetes, forringet glucosetoleranse, dyslipidemi, hypertensjon, koronær hjertesykdom og andre kardiovaskulære mangler inkludert arterosklerose; insulinresistens assosiert med obesitet og psoriasis, for behandling av diabetiske komplikasjoner og andre sykdommer som polycystisk ovariesyndrom (PCOS), visse renale sykdommer inkludert diabetisk nefropati, glomerulonefritt, glomerulær sklerose, nefrotisk syndrom, hypertensiv nefrosklerose, ende-trinns renalsykdommer og mikroalbuminuri så vel som visse spisemangler, som aldosereduktase-inhibitorer og for å forbedre kognitive funksjoner ved demens.

De farmasøytiske preparater kan foreligge i de vanligvis benyttede former som tabletter, kapsler, pulvere, siruper, oppløsninger, suspensjoner og lignende og kan inneholde smaksstoffer, søtningsmidler, og så videre i egnede faste eller flytende bærere eller diluenter, eller i egnede sterile medier for å gi injiserbare oppløsninger eller suspensjoner. Slike preparater inneholder vanligvis fra 1 til 20 vekt-% og fortrinnsvis 1 til 10 vekt-% aktiv forbindelse, idet resten av preparatet er farmasøytisk akseptable bærere diluenter eller oppløsningsmidler.

En typisk tablettproduksjonsmetode er eksemplifisert nedenfor:

Tablettproduksjonseksempel:

a)	1) Aktiv bestanddel	10 g
	2) Lactose	110 g
	3) Maisstivelse	35 g
	4) Karboksymetylcellulose	44 g
	5) Magnesiumstearat	1 g
		200 g for 1000 tabletter

Bestanddelene 1 til 3 blandes enhetlig med vann og granuleres efter tørking under redusert trykk. Bestanddelen 4 og 5 blandes godt med granulene og presses ved hjelp av en tabletteringsmaskin for å fremstille 1000 tabletter som hver inneholder 10 mg aktiv bestanddel.

b)	1) Aktiv bestanddel	10 g
	2) Kalsiumfosfat	90 g
	3) Lactose	50 g
	4) Maisstivelse	45 g
	5) Polyvinylpyrrolidon	3,5 g
	6) Magnesiumstearat	1,5 g
		200 g for 1000 tabletter

Bestanddelene 1 til 4 fuktes enhetlig med en vandig oppløsning av bestanddel 5 og granuleres efter tørking under redusert trykk. Bestanddel 6 tilsettes og granulene presses med en tabletteringsmaskin for derved å fremstille 1000 tabletter inneholdende 10 mg aktiv bestanddel 1.

Forbindelsen med formel (I) som definert ovenfor administreres klinisk til pattedyr inkludert mennesker, enten oralt eller parenteralt. Oral administrering er foretrukket, da måten er mer hensiktsmessig og unngår mulig smerte og injeksjonsirritasjon. Under omstendigheter der pasienten imidlertid ikke kan svelge medikeringen, eller absorpsjon efter oral administrering forringes som ved sykdommer eller andre anomalier, er det vesentlig at medikamentet administreres parenteralt. Uansett måter ligger doseringen i området rundt 0,10 til 200 mg/kg kroppsvekt for individet pr. dag eller fortrinnsvis rundt 0,10 til rundt 30 mg/kg kroppsvekt ved enkel daglig administrering eller som oppdelt dose. Imidlertid vil den optimale dosering for individet som underkastes behandling

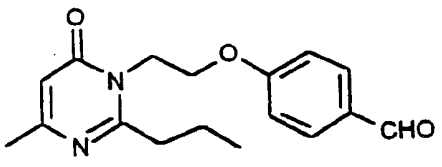
bestemmes av personen som er ansvarlig for behandlingen, generelt administrere mindre doser til å begynne med, med økende inkrementer for å bestemme den mest egnede dose.

Egnede farmasøytisk akseptable bære er faste fyllstoffer eller diluenter og sterile, vandige eller organiske oppløsninger. Den aktive bestanddel vil være til stede i slike farmasøytiske preparater i mengder tilstrekkelige til å gi den ønskede dosering i området som beskrevet ovenfor. Således kan forbindelsene for oral administrering kombineres med en egnet fast eller flytende bærer eller en diluent for å danne kapsler, tabletter, pulvere, siruper, oppløsninger, suspensjoner og lignende. De farmasøytiske preparater kan hvis ønskelig, inneholde ytterligere komponenter som smaks- og søtningsstoffer, drøyemidler og lignende. For parenteral administrering kan forbindelsene kombineres med sterile, vandige eller organiske medier under dannelse av injiserbare oppløsninger eller suspensjoner. For eksempel kan oppløsninger i sesam- eller jordnøttolje, vanlig propylenglycol og lignende, benyttes, så vel som vanlige oppløsninger av vannoppløselige, farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter eller salter med basen av forbindelsen. Injiserbare oppløsninger som fremstilles på denne måte kan så administreres intravenøst, intraperitonealt, subkutant eller intramuskulært, der den intramuskulære administrering er foretrukket for mennesker.

Oppfinnelsen skal forklares i større detalj i de nedenfor følgende illustrerende eksempler.

Fremstilling 1

4-[2[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd:



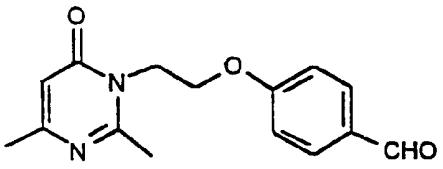
Til en omrørt suspensjon av NaH (570 mg, 22,57 mmol, 95%) i 35 ml tørr DMF ble det ved 25°C satt en oppløsning av 4-metyl-2-propyl-1,6-dihydro-6-pyrimidon (2,64 g, 17,36 mmol) i tørr DMF. Efter at effervescensen hadde gitt seg, ble vannfri LiBr (3,51 g, 40,0 mmol) tilsatt, fulgt av 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (4,37 g, 19,08 mmol) i tørr DMF ved samme temperatur. Reaksjonsblandingen ble senket ned i et på forhånd oppvarmet oljebad ved 70°C og omrørt i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til rom-

temperatur, helt i vann og ekstrahert med EtOAc. De kombinerte EtOAc-sjikt ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert. Den urene forbindelse ble kromatografert over silikagel ved bruk av EtOAc:pet.eter 3:7 som elueringsmiddel og man oppnådde tittelforbindelsen (1,61 g, 31%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,80 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,45 (t, J=5,30 Hz, 2H), 4,35 (t, J=5,30 Hz, 2H), 2,92 (t, J=7,50 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,92-1,70 (m, 2H), 1,20 (t, J=7,50 Hz, 3H).

Fremstilling 2

4-[2-[2,4-dimetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd:

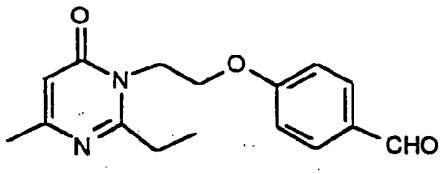


Tittelforbindelsen (0,8 g, 30%) ble fremstilt fra 2,4-dimetyl-1,6-dihydro-6-pyrimidion (1,3 g, 10,48 mmol) og 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (2,4 g, 10,48 mmol) i nærvær av en base K_2CO_3 (2,89 g, 20,96 mmol) på en måte tilsvarende det som er beskrevet under fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,90 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,70 Hz, 2H), 7,02 (d, J=8,70 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,50-4,30 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,20 (s, 3H).

Fremstilling 3

4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd:

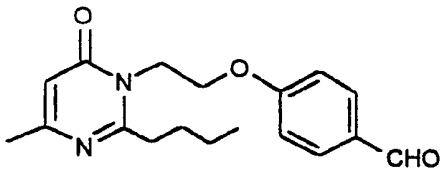


Tittelforbindelsen (1,7 g, 42%) ble fremstilt fra 2-etyl-4-metyl-1,6-dihydro-6-pyrimidon (2,0 g, 14,49 mmol), 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (3,32 g, 14,49 mmol), LiBr (2,9 g, 33,33 mmol) og NaH (0,45 g, 18,84 mmol) som base ved en fremgangsmåte tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,90 (s, 1H), 7,80 (d, J=8,70 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,70 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,52-4,25 (m, 4H), 3,02 (q, J=7,40 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,40 Hz, 3H).

Fremstilling 4

4-[2-[2-butyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd:

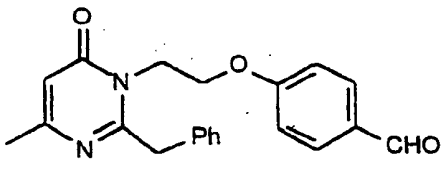


Tittelforbindelsen (1,1 g, 25%) ble fremstilt fra 2-butyl-4-metyl-1,6-dihydro-6-pyrimidon (2,3 g, 13,85 mmol), 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (3,17 g, 13,85 mmol) i nærvær av K_2CO_3 (3,82 g, 27,7 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,90 (s, 1H), 7,84 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,52-4,30 (m, 4H), 2,96 (t, J=7,47 Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 1,90-1,70 (m, 2H), 1,70-1,5 (m, 2H), 1,01 (t, J=7,47 Hz, 3H).

Fremstilling 5

4-[2-[2-benzyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd:

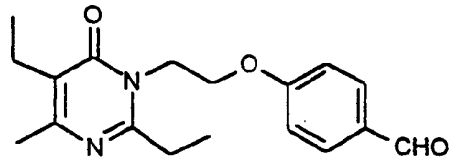


Tittelforbindelsen (2,0 g, 20,6%) ble fremstilt fra 2-benzyl-4-metyl-1,6-dihydro-6-pyrimidon (5,6 g, 28,0 mmol), 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (17,05 g, 30,1 mmol) i nærvær av 95% NaH (873 mg, 35,0 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,89 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,72 Hz, 2H), 7,45-7,15 (m, 5H), 6,98 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,44 (s, 1H), 4,70 (t, J=4,71 Hz, 2H), 4,30 (t, J=4,71 Hz, 2H), 4,14 (s, 2H), 2,42 (s, 3H).

Fremstilling 6

4-[2-[2,5-dietyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd:

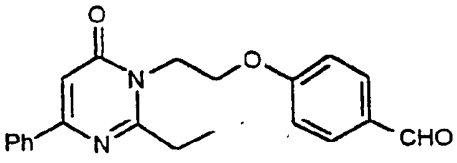


Tittelforbindelsen (1,42 g, 28%) ble fremstilt fra 2,5-dietyl-4-metyl-1,6-dihydro-6-pyrimidon (2,70 g, 16,26 mmol) og 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (4,09 g, 17,86 mmol) i nærvær av 95% NaH (508 mg, 20 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,88 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,62 Hz, 2H), 4,50-4,20 (m, 4H), 2,95 (q, J=7,47 Hz, 2H), 2,52 (q, J=7,47 Hz, 2H), 2,28 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,47 Hz, 3H), 1,09 (t, J=7,47 Hz, 3H).

Fremstilling 7

4-[2-[2-etyl-4-fenyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd:

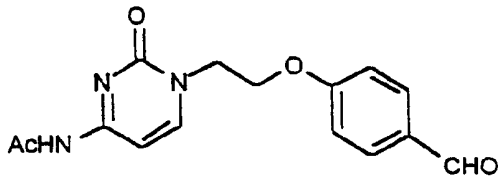


Tittelforbindelsen (2,0 g, 44%) ble fremstilt fra 2-etyl-4-fenyl-1,6-dihydro-6-pyrimidon (2,6 g, 13,0 mmol), 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (2,97 g, 13,0 mmol) og LiBr (2,59 g, 29,9 mmol) i nærvær av NaH (0,4 g, 16,9 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,89 (s, 1H), 8,10-7,95 (m, 2H), 7,83 (d, J=8,72 Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 3H), 6,98 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,78 (s, 1H), 4,60-4,40 (m, 4H), 3,08 (q, J=7,30 Hz, 2H), 1,48 (t, J=7,30 Hz, 3H).

Fremstilling 8

4-[2-[4-N-acetylamino-2-okso-1,2-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd:

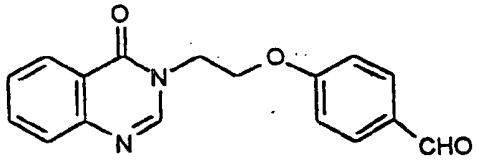


Tittelforbindelsen (1,8 g, 66%) ble fremstilt fra 4-acetylamino-1,2-dihydro-2-pyrimidon (1,8 g, 11,9 mmol) og 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (2,72 g, 11,9 mmol) i nærvær av K_2CO_3 (3,28 g, 23,8 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,90 (s, 1H), 8,70 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,85 (d, J=8,75 Hz, 2H), 7,75 (d, J=7,80 Hz, 1H), 7,42 (d, J=7,80 Hz, 1H), 6,95 (d, J=8,70 Hz, 2H), 4,40-4,20 (m, 4H), 2,30 (s, 3H).

Fremstilling 9

4-[2-[4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]benzaldehyd:

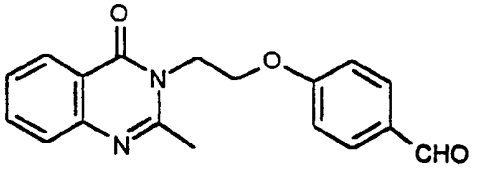


Tittelforbindelsen (1,5 g, 73%) ble fremstilt fra 4-okso-3,4-dihydrokinazolin (1,03 g, 7,05 mmol) og 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (1,77 g, 7,7 mmol) i nærvær av K_2CO_3 (2,0 g, 14,5 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,88 (s, 1H), 8,32 (d, J=7,88 Hz, 1H), 8,21 (s, 1H), 7,88-7,70 (m, 2H), 7,82 (d, J=8,72 Hz, 2H), 7,60-7,42 (m, 1H), 7,00 (d, J=8,72 Hz, 2H), 4,55-4,25 (m, 4H).

Fremstilling 10

4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]benzaldehyd:

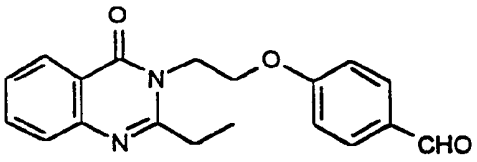


Tittelforbindelsen (0,6 g, 39%) ble fremstilt fra 2-metyl-4-okso-3,4-dihydrokinazolin (0,8 g, 5 mmol) og 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (1,37 g, 6 mmol) i nærvær av K_2CO_3 (1,38 g, 10,0 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,85 (s, 1H), 8,13 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,84-7,72 (m, 3H), 7,59-7,41 (m, 2H), 7,10 (d, J=7,0 Hz, 2H), 4,50-4,40 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 2H), 2,76 (s, 3H).

Fremstilling 11

4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]benzaldehyd:

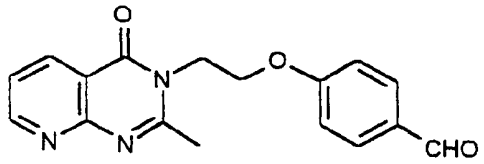


Tittelforbindelsen (5,0 g, 27%) ble fremstilt fra 2-etyl-4-okso-3,4-dihydrokinazolin (9,2 g, 57,5 mmol) og 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (14,5 g, 69,0 mmol) i nærvær av K_2CO_3 (14,6 g, 115,0 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,86 (s, 1H), 8,14 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,87-7,76 (m, 3H), 7,65-4,45 (m, 2H), 7,113(d, J=8,0 Hz, 2H), 4,60-4,50 (m, 2H), 3,07 (q, J=7,0 Hz, 2H).

Fremstilling 12

4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]benzaldehyd:

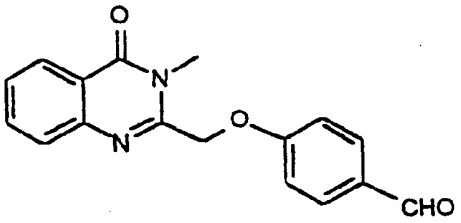


Tittelforbindelsen (0,26 g, 41%) ble fremstilt fra 8-aza-2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-kinazolin (0,33 g, 2,0 mmol) og 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (0,52 g, 2,25 mmol) i nærvær av K_2CO_3 (0,57 g, 4,1 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,87 (s, 1H), 9,02-8,90 (m, 1H), 8,58 (d, J=7,30 Hz, 1H), 7,82 (d, J=8,72 Hz, 2H), 7,48-7,35 (m, 1H), 6,97 (d, J=8,72 Hz, 2H), 4,58 (t, J=4,72 Hz, 2H), 4,43 (t, J=4,72 Hz, 2H), 2,91 (s, 3H).

Fremstilling 13

4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]benzaldehyd:

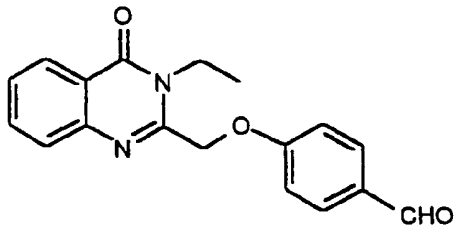


En blanding av 4-hydroksybenzaldehyd (3,21 g, 26,3 mmol) og K_2CO_3 (3,64 g, 26,3 mmol) i 50 ml tørr DMF ble omrørt i 15 minutter ved 30°C. Til den omrørte blanding ovenfor ble det satt en oppløsning av 2-klormetyl-3-metyl-4-okso-3,4-dihydrokinazolin (5,0 g, 24,0 mmol) og det hele ble omrørt i ytterligere 90 minutter ved samme temperatur. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 200 ml EtOAc, vasket med 3 x 50 ml vandig Na_2CO_3-oppløsning og derefter med saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert og man oppnådde tittelforbindelsen (5,08 g, 72%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,89 (s, 1H), 8,29 (d, J=7,89 Hz, 1H), 7,85 (d, J=8,71 Hz, 2H), 7,80-7,62 (m, 2H), 7,52 (t, J=7,81 Hz, 1H), 7,19 (d, J=8,71 Hz, 2H), 5,27 (s, 2H), 3,74 (s, 3H).

Fremstilling 14

4-[[3-etyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]benzaldehyd:

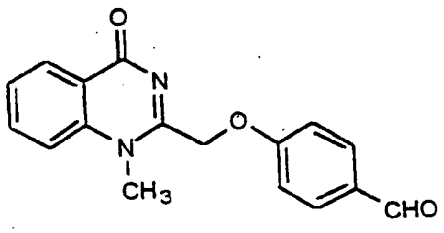


Tittelforbindelsen (4,24 g, 88%) ble fremstilt fra 2-klormetyl-3-etyl-4-okso-3,4-dihydrokinazolin (3,5 g, 15,7 mmol) og 4-hydroksybenzaldehyd (2,10 g, 17,21 mmol) i nærvær av K_2CO_3 (2,38 g, 17,26 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 13.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,91 (s, 1H), 8,31 (d, J=7,89 Hz, 1H), 7,88 (d, J=8,72 Hz, 2H), 7,82-7,68 (m, 2H), 7,65-7,45 (m, 1H), 7,22 (d, J=8,72 Hz, 2H), 5,28 (s, 2H), 4,28 (q, J=7,06 Hz, 2H), 1,41 (t, J=7,06 Hz, 3H).

Fremstilling 15

4-[[1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]benzaldehyd:

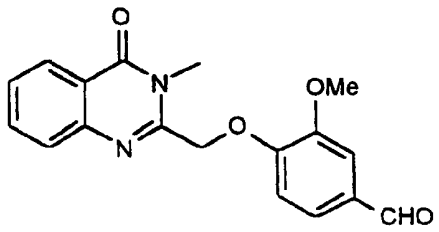


Tittelforbindelsen (364 mg, 65%) ble fremstilt fra 2-klormetyl-1-metyl-4-okso-1,4-dihydrokinazolin (416 mg, 2,0 mmol) og 4-hydroksybenzaldehyd (244 mg, 2,0 mmol) i nærvær av K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 13.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,88 (s, 1H), 8,34 (d, J=7,89 Hz, 1H), 7,83 (d, J=8,71 Hz, 2H), 7,80-7,70 (m, 1H), 7,60-7,40 (m, 2H), 7,22 (d, J=8,71 Hz, 2H), 3,91 (s, 3H).

Fremstilling 16

3-metoksy-4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]benzaldehyd:

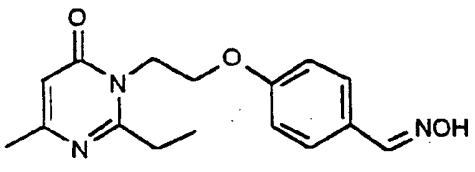


Tittelforbindelsen (250 mg, 77%) ble fremstilt fra 2-klormetyl-3-metyl-4-okso-3,4-dihydrokinazolin (209 mg, 1,0 mmol) og vanilin (167 mg, 1,1 mmol) i nærvær av K_2CO_3 (276 mg, 2,0 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 13.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,88 (s, 1H), 8,29 (d, J=8,30 Hz, 1H), 7,80-7,62 (m, 2H), 7,58-7,39 (m, 2H), 7,26 (d, J=8,30 Hz, 2H), 5,30 (s, 2H), 3,90 (s, 3H), 3,78 (s, 3H).

Fremstilling 17

4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehydoksim:



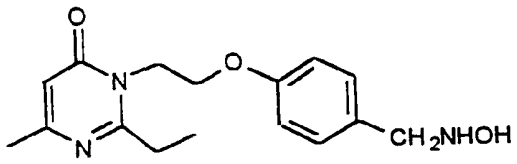
Til en omrørt oppløsning av hydroksylaminhydroklorid (10,0 g, 143,0 mmol) og natriumacetattrihydrat (20,0 g, 146,9 mmol) i 100 ml vann ved 30°C ble det satt en varm oppløsning av 4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd (5,72 g, 20,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 3) i 100 ml etanol. Reaksjonsblandingen ble senket i et på forhånd oppvarmet oljebad (95°C) og kokt under tilbakeløp i 3 timer. Reaksjonsblandingen ble derefter avkjølt til romtemperatur og konsentrert til

et volum der krystaller av oksim begynte å skilles ut og blandingen ble satt til side i 30 minutter til 1 time ved 25°C. De resulterende krystaller ble filtrert og vasket med vann og tørket og man oppnådde tittelforbindelsen (5,42 g, 90%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 10,56 (s, 1H, OH, D_2O utbyttbar), 8,08 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,56 Hz, 2H), 6,88 (d, J=8,56 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,51-4,40 (m, 2H), 4,40-4,28 (m, 2H), 3,,05 (q, J=7,06 Hz, 2H), 2,30 (s, 3H), 1,40 (t, J=7,06 Hz, 3H).

Fremstilling 18

4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzylhydroksyl-amin:

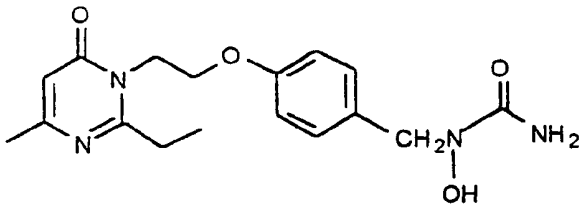


Til en omrørt oppløsning av 4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]-etoksy]benzaldehydoksim (301 mg, 1,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 17) i en blanding av 7 ml metanol og 3 ml THF ble det satt 2 ml 4N HCl i dioksan ved 30°C og det hele omrørt i 10 minutter ved samme temperatur. Reaksjonsblandingen ble gjort basisk til pH med 1N NaOH og ekstrahert med 3 x 10 ml EtOAc. De kombinerte, organiske sjikt ble vasket med saltoppløsning og tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert og man oppnådde tittelforbindelsen (272 mg, 90%)

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,23 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,80 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,45-4,35 (m, 2H), 4,35-4,20 (m, 2H), 3,98 (s, 2H), 3,01 (q, J=7,56 Hz, 2H), 2,22 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,56 Hz, 3H).

Fremstilling 19

N-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzyl]-N-hydroksyurea:

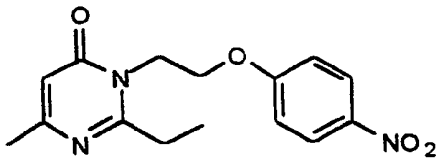


Til en omrørt oppløsning av 4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]-etoksy]benzylhydroksylamin (303 mg, 1,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 18) i en blanding av 2 ml vann og 0,5 ml eddiksyre ble det satt en oppløsning av KOCN (343 mg, 3,0 mmol) i 1 ml vann og det hele ble omrørt i 1 time ved 30°C. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann og ekstrahert med 3 x 10 ml etylacetat. De kombinerte, organiske sjikt ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert og man oppnådde tittelforbindelsen (295 mg, 85%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,18 (d, J=8,65 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8,65 Hz, 2H), 6,60 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 6,15 (s, 1H), 5,85 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 4,70 (s, 2H, 4,50 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 4,40-4,30 (m, 2H), 4,22-4,10 (m, 2H), 2,92 (q, J=7,56 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,56 Hz, 3H).

Fremstilling 20

4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]nitrobenzen:

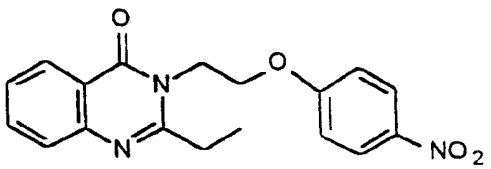


Tittelforbindelsen (5,2 g, 25%) ble fremstilt fra 2-etyl-4-metyl-1,6-dihydro-6-pyrimidon (7,65 g, 55,43 mmol), 4-[2-brometoksy]nitrobenzen (15,0 g, 60,97 mmol), LiBr (11,09 g, 127,49 mmol) og 60% NaH (2,76 g, 72,06 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 82,0 (d, J=8,81 Hz, 2H), 6,94 (d, J=8,81 Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,55-4,42 (m, 2H), 4,42-4,34 (m, 2H), 2,99 (q, J=7,4 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,38 (t, J=7,4 Hz, 3H).

Fremstilling 21

4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]nitrobenzen:

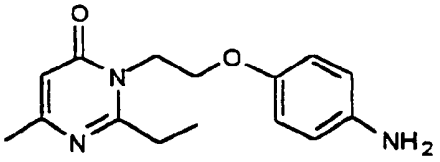


Tittelforbindelsen (1,246 g, 64%) ble fremstilt fra 2-etyl-4-okso-3,4-dihydrokinazolin (1,0 g, 5,7 mmol) og 4-[2-brometoksy]nitrobenzen (1,696 g, 6,8 mmol) og K_2CO_3 (1,58 g, 11,49 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,24 (d, J=7,93 Hz, 1H), 8,18 (d, J=9,20 Hz, 2H), 7,82-7,61 (m, 2H), 7,46 (t, J=7,93, 1H, 6,94 (d, J=9,20 Hz, 2H), 4,58 (t, J=4,82 Hz, 2H), 4,44 (t, J=4,82 Hz, 2H), 3,09 (q, J=7,38 Hz, 2H), 1,46 (t, J=7,38 Hz, 3H).

Fremstilling 22

4-[2-[2-etyl-4-metyl-6okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]anilin:

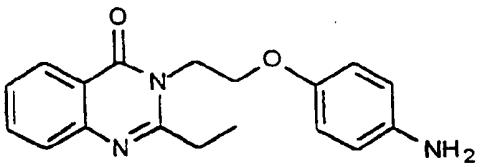


En oppløsning av 4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]nitrobenzen (1,0 g, 3,3 mmol) (oppnådd fra fremstilling 20) i 20 ml 1,4-dioksan ble redusert med hydrogen i nærvær av 100 mg 10% palladium-på-trekull ved 207 x 10^3 Pa i 16 timer. Blandingen ble filtrert gjennom et celittsjikt og vasket med dioksan og fordampet til tørr tilstand under redusert trykk og man oppnådde tittelforbindelsen (625 mg, 70%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 6,78-6,52 (m, 4H), 6,18 (s, 1H), 4,38 (t, J=4,98 Hz, 2H), 4,19 (t, J=4,98 Hz, 2H), 2,99 (q, J=7,47 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,33 (t, J=7,47 Hz, 3H).

Fremstilling 23

4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]anilin:

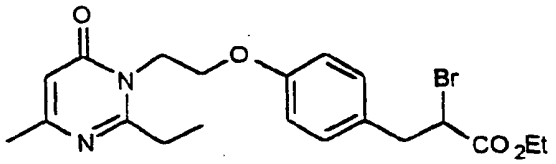


Tittelforbindelsen (1,107 g, 98%) ble fremstilt fra 4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]nitrobenzen (1,246 g, 3,67 mmol) (oppnådd fra fremstilling 21) ved en metode tilsvarende den som er beskrevet i fremstilling 22.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,24 (d, J=7,93 Hz, 1H),7,80-7,60 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,93 Hz, 1H), 6,80-6,50 (m, 4H), 4,51 (t, J=5,19 Hz, 2H), 4,24 (t, J=5,19 Hz, 2H), 3,10 (q, J=7,34 Hz, 2H), 1,42 (t, J=7,34 Hz, 3H).

Fremstilling 24

Etyl-2-brom-3-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]-fenyl]propanoat:

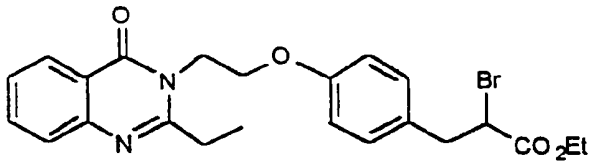


Til en omrørt oppløsning av 4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]-etoksy]anilin (2,80 g, 10,26 mmol) (oppnådd fra fremstilling 22) i 10 ml aceton ble det satt til vandig HBr (47%, 1 ml) og det hele ble omrørt i 10 minutter ved 0°C. Til reaksjonsblandingen ovenfor ble det satt en oppløsning av $NaNO_2$ (850 mg, 12,30 mmol) i 1,7 ml vann dråpevis og langsomt ved 0°C og omrøringen ble fortsatt i ytterligere 30 minutter ved samme temperatur. Til denne reaksjonsblanding ble det satt etylakrylat (6,77 ml, 62,0 mmol) og det hele ble tillatt oppvarming til 30°C. En katalytisk mengde (20 mg) kobber(I)jodid ble tilsatt i en porsjon og reaksjonsblandingen ble omrørt i ytterligere 1 time ved 30°C. Aceton ble fjernet under redusert trykk og den resulterende rest ble ekstrahert med 3 x 10 ml EtOAc. De kombinerte EtOAc-sjikt ble vasket med fortynnet NH_3-oppløsning, vann, fulgt av saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert og man oppnådde den urene forbindelse som ble renset ved flashkromatografi ved bruk av 40% EtOAc:petroleumeter som elueringsmiddel og man oppnådde tittelforbindelsen (2,47 g, 55%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,11 (d, J=8,63 Hz, 2H), 6,78 (d, J=8,63 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,50-4,32 (m, 2H), 4,30-4,02 (m, 5H), 3,38 (dd, J=13,72, 8,31 Hz, 1H), 3,17 (dd, J=13,72, 7,06 Hz, 1H), 3,10-2,90 (m, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,47 Hz, 3H), 1,24 (t, J=7,05 Hz, 3H).

Fremstilling 25

Etyl-2-brom-3-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenyl]-propanoat

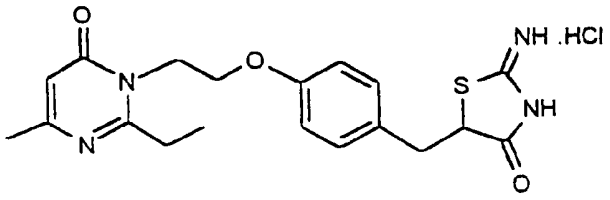


Tittelforbindelsen (671 mg, 55%) ble fremstilt fra 4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]anilin (800 mg, 2,58 mmol) (oppnådd fra fremstilling 23), $NaNO_2$ (214 mg, 3,1 mmol) og etylakrylat (1,7 ml, 1,574 g, 15,74 mmol) ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 24.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,23 (d, J=7,88 Hz, 1H), 7,80-7,55 (m, 2H), 7,52-7,30 (m, 1H), 7,15-7,01 (m, 2H), 6,77 (d, J=8,71 Hz, 2H), 4,52 (t, J=5,03 Hz, 2H), 4,45-4,30 (m, 1H), 4,30 (t, J=5,03 Hz, 2H), 4,20-4,00 (m, 2H), 3,35 (dd, J=14,12, 8,71 Hz, 1H), 3,20-3,00 (m, 3H), 1,43 (t, J=7,34 Hz, 3H), 1,20 (t, J=7,34 Hz, 3H).

Fremstilling 26

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]-2-iminotiazolidin-4-on.hydroklorid:

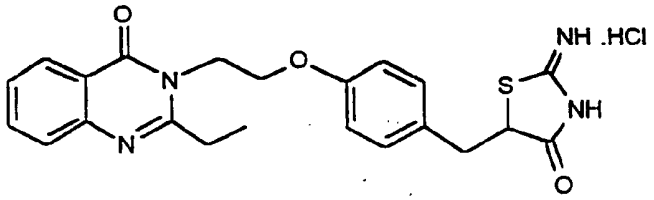


En blanding av etyl-2-brom-3-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]-etoksy]fenyl]propanoat (1,70 g, 3,89 mmol) (oppnådd fra fremstilling 24), smeltet natriumacetat (637 mg, 7,78 mmol) og tiourea (592 mg, 7,78 mmol) i 10 ml etanol ble kokt under tilbakeløp i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og det resulterende faststoff ble filtrert og tørket og man oppnådde tittelforbindelsen (1,35 g, 89%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,12 (d, J=8,59 Hz, 2H), 6,76 (d, J=8,59 Hz, 2H), 6,12 (s, 1H), 4,504,30 (m, 3H), 4,30-4,25 (m, 2H), 3,40 (dd, J=14,11, 3,74 Hz, 1H), 2,98 (q, J=7,47 Hz, 2H), 2,85 (dd, J=14,11, 9,43 Hz, 1H), 2,23 (s, 3H), 1,32 (t, J=7,47 Hz, 3H).

Fremstilling 27

5-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]-2-imino-tiazolidin-4-on.hydroklorid:

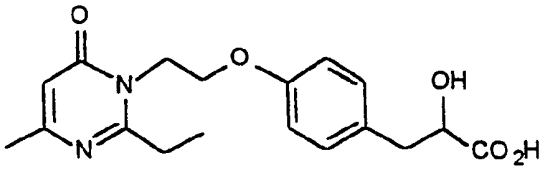


Tittelforbindelsen (329 mg, 78%) ble fremstilt fra etyl-2-brom-3-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenyl]propanoat (473 mg, 1,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 25), natriumacetat (164 mg, 2,0 mmol) og tiourea (152 mg, 2,0 mmol) ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 26.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,12 (d, =7,88 Hz, 1H), 7,80 (t, J=7,03 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,88 Hz, 1H), 7,49 (t, J=7,03 Hz, 1H), 7,12 (d, J=7,58 Hz, 2H), 6,84 (d, J=7,58 Hz, 2H), 4,50 (dd, J=9,43, 3,72 Hz, 1H), 4,46 (t, J=5,31 Hz, 2H), 4,25 (d, J=5,31 Hz, 2H), 3,25 (dd, J=14,11, 3,72 Hz, 1H), 3,04 (q, J=7,17 Hz, 2H), 2,81 (dd, J=14,11, 9,43 Hz, 1H), 1,31 (t, J=7,19 Hz, 3H).

Fremstilling 28

3-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenyl]-2-hydroksy-propansyre:



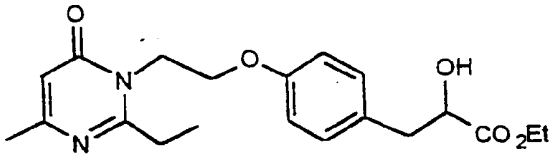
En blanding av etyl-2-brom-[3-4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]-etoksy]fenyl]propanoat (438 mg, 1,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 24), natrium-

hydroksyd (44 mg, 1,1 mmol) og kalsiumkarbonat (100 mg, 1,0 mmol) i 2 ml 1,4-dioksan og 3 ml vann ble kokt under tilbakeløp i 10 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og surgjort til pH 4 med 2N HCl og ekstrahert med 2 x 10 ml EtOAc. De kombinerte, organiske sjikt ble vasket med saltoppløsning, tørket over Na_2SO_4 og konsentrert og man oppnådd tittelforbindelsen (92 mg, 27%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 7,12 (d, J=8,61 Hz, 2H), 6,78 (d, J=8,61 Hz, 2H), 6,19 (s, 1H), 4,50-4,32 (m, 2H), 4,30-4,05 (m, 3H), 3,10-2,60 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,30 (t, J=7,20 Hz, 3H).

Fremstilling 29

Etyl-3-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenyl]-2-hydroksypropanoat:



Metode A:

En oppløsning av 3-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]-fenyl]-2-hydroksypropansyre (346 mg, 1,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 28) i 3 ml etanol inneholdende 0,1 ml konsentrert saltsyre ble kokt under tilbakeløp i 10 timer. Oppløsningen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med vann og ekstrahert med 2 x 10 ml EtOAc. De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert til tørr tilstand og man oppnådde tittelforbindelsen (97 mg, 26%).

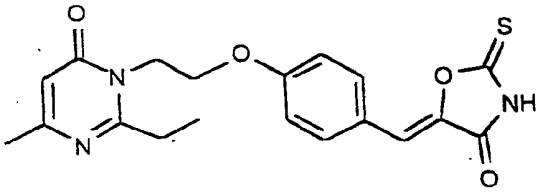
Metode B:

En blanding av etyl-2-brom-3-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]-etoksy[propanoat (1,0 g, 2,28 mmol) (oppnådd fra fremstilling 24), 225 µl formamid og vann (45 µl, 45 mg, 2,5 mmol) ble oppvarmet til 160°C i 3 timer. 45 µl vann ble tilsatt og det hele omrørt i 2 timer ved 175°C. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur, fortynnet med 10 ml EtOAc, vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert og man oppnådde råproduktet som ble renset ved flashkromatografi for å gi tittelforbindelsen (306 mg, 36%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,11 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,18 (s, 1H), 4,50-4,31 (m, 2H), 4,30-4,05 (m, 5H), 3,10-2,80 (m, 4H), 2,25 (s, 3H), 1,40-1,15 (m, 6H).

Fremstilling 30

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-2-tio-1,3-oksazolidin-4-on:

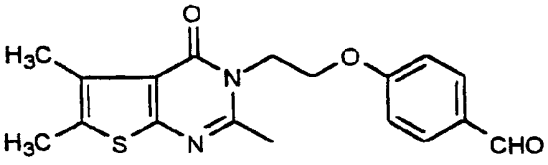


Et grundig blanding av 4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]-benzaldehyd (286 mg, 1,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 3), 2-tio-1,3-oksazolidin-4-on (175 mg, 1,5 mmol) og vannfri natriumacetat (246 mg, 3,0 mmol) ble oppvarmet til 120°C under et trykk på 2,0 torr i 90 minutter. Efter avkjøling ble reaksjonsblandingen helt i 80 ml etylacetat og 20 ml vann og omrørt i 30 minutter, hvorefter det vandige sjikt ble separert og surgjort til pH 4 med 2N HCl. Faststoffet som skilte seg ut ble filtrert og tørket og man oppnådde tittelforbindelsen (207 mg, 54%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,76 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,93 (d, J=8,62 Hz, 2H), 6,59 (s, 1H), 6,17 (s, 1H), 4,50-4,30 (m, 4H), 2,98 (q, J=7,47 Hz, 2H), 2,27 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,47 Hz, 3H).

Fremstilling 31

4-[2-[2,5,6-trimetyl-4-okso-3,4-dihydro-tieno-[2,3-d]pyrimidin-3-yl]etoksy]benz-aldehyd



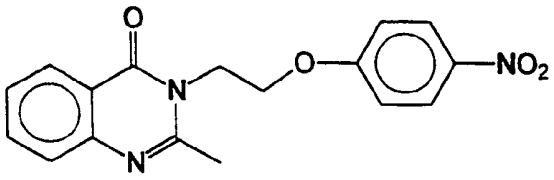
Tittelforbindelsen (5,04 g, 27%) ble fremstilt fra 2,5,6-trimetyl-4-okso-tienopyrimidin (10,59 g, 54,6 mmol), 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (12,82 g, 56 mmol) og K_2CO_3

(15,04 g, 109 mmol) som base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,88 (s, 1H), 7,82 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,72 Hz, 2H), 4,60-4,30 (m, 4H), 2,78 (s, 3H), 2,46 (s, 3H), 2,37 (s, 3H).

Fremstilling 32

4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]nitrobenzen:

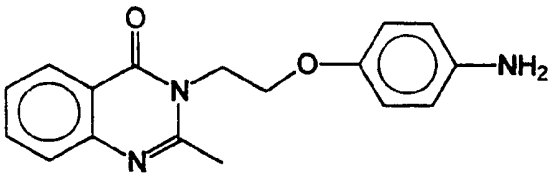


Tittelforbindelsen (1,2g, 60%) ble fremstilt fra 2-metyl-4-okso-3,4-dihydrokinazolin (1,0 g, 6,25 mmol) og 4-[2-brometoksy]nitrobenzen (1,69 g, 6,9 mmol) og K_2CO_3 (1,73 g, 12,5 mmol) som en base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,24 (d, J=7,5 Hz, 1H), 8,18 (d, J=9,22 Hz, 2H), 7,75 (t, J=7,50 Hz, 1H), 7,63 (d, J=7,50 Hz, 1H), 7,46 (t, J=7,50, 1H), 6,94 (d, J=9,22 Hz, 2H), 4,58 (t, J=4,98 Hz, 2H), 4,46 (t, J=4,98 Hz, 2H), 2,82 (s, 3H).

Fremstilling 33

4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]anilin:

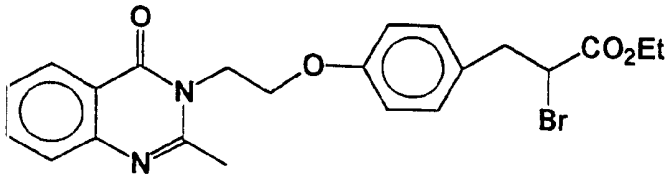


Tittelforbindelsen (9,07 mg, 99%) ble fremstilt fra 4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]nitrobenzen (1,0 g, 3,1 mmol) (oppnådd fra fremstilling 32) ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 22.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,24 (d, J=7,50 Hz, 1H), 7,69 (t, J=4,13 Hz, 1H), 7,62 (d, J=7,50 Hz, 1H), 7,43 (t, J=7,50 Hz, 1H), 6,64 (d, J=8,8 Hz, 2H), 6,60 (d, J=8,80 Hz, 2H), 4,49 (t, J=4,98 Hz, 2H), 4,26 (t, J=4,98 Hz, 2H), 2,81 (s, 3H).

Fremstilling 34

Etyl-2-brom-3-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenyl]-propanoat:

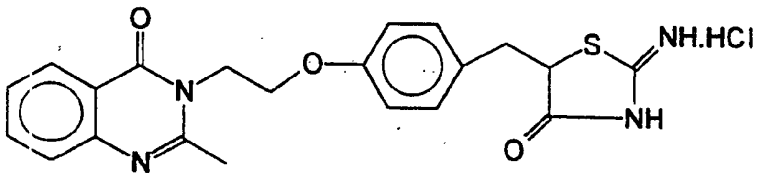


Tittelforbindelsen (3,4 g, 58%) ble fremstilt fra 4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]anilin (3,75 g, 12,7 mmol) (oppnådd fra fremstilling 32), $NaNO_2$ (955 mg, 13,8 mmol) og etylakrylat (8,2 ml, 7,62 g, 76,2 mmol) ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 24.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,23 (d, J=7,50 Hz, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,50 Hz, 1H), 7,31 (d, J=7,50 Hz, 1H), 7,10 (d, J=7,50 Hz, 1H), 6,5-6,70 (m, 2H), 4,53 (t, J=4,98 Hz, 2H), 4,33 (t, J=4,98 Hz, 2H), 4,31 (dd, J=8,71, 3,83 Hz, 1H), 4,12 (q, J=5,80 Hz, 2H), 3,35 (dd, J=14,12, 8,71 Hz, 1H), 3,13 (dd, J=14,12, 3,83 Hz, 1H), 2,80 (s, 3H), 1,22 (t, J=5,8 Hz, 3H).

Fremstilling 35

5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]-2-imino-tiazolidin-4-on.hydroklorid:

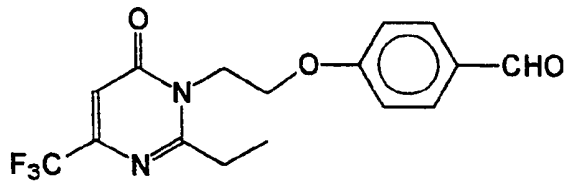


Tittelforbindelsen (1,8 g, 60%) ble oppnådd fra 2-brom-3-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3- kinazolinyl]etoksy]fenylpropanoat (3,4 g, 7,4 mmol) (oppnådd fra fremstilling 34), natriumacetat (2,0 g, 14,8 mmol) og tiourea (1,13 g, 14,8 mmol) ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 26.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,79 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 8,11 (d, J=7,50 Hz, 1H), 7,80 (t, J=7,50 Hz, 1H), 7,59 (d, J=7,50 Hz, 1H), 7,48 (t, J=7,50 Hz, 1H), 7,12 (d, J=8,48 Hz, 2H), 6,86 (d, J=8,48 Hz, 2H), 4,51 (dd, J=9,54, 3,91 Hz, 1H), 4,44 (t, J=4,98 Hz, 2H), 4,26 (t, J=4,98 Hz, 2H), 3,22 (dd, J=14,11, 3,91 Hz, 1H), 2,82 (dd, J=14,11, 9,54 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H).

Fremstilling 36

4-[2-[2-etyl-4-trifluormetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd:

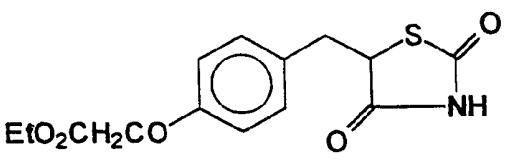


Tittelforbindelsen (138 mg, 40%) ble fremstilt fra 2-etyl-4-trifluormetyl-(1,6-dihydro-6-pyrimidon (200 mg, 1,04 mmol) og 4-[2-brometoksy]benzaldehyd (238,5 mg, 1,04 mmol) i nærvær av K_2CO_3 (287,5 mg, 2,08 mmol) som base ved en prosedyre tilsvarende det som er beskrevet i fremstilling 1.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,89 (s, 1H), 7,83 (d, J=8,67 Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,67 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,50 (t, J=4,66 Hz, 2H), 4,39 (t, J=4,66 Hz, 2H), 3,1 (q, J=7,4 Hz, 2H), 1,4 (t, J=7,4 Hz, 3H).

Fremstilling 37

Etyl-[4-[[2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]metyl]fenoksy]acetat:



Metode A:

En oppløsning av 10 g etyl-[4-[[2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]metylen]fenoksy]acetat i 200 ml 1,4-dioksan ble redusert med hydrogen i nærvær av 15 g 5% palladium-på-trekull ved 276 x 10^3 Pa i 24 timer. Blandingen ble filtrert gjennom et sjikt av celitt.

Filtratet ble fordampet til tørr tilstand under redusert trykk og man oppnådde tittelforbindelsen (9,5 g, 95%).

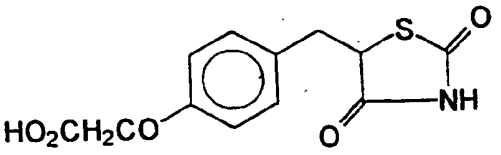
Metode B:

Til magnesiumspon (6,6 g, 0,277 mol) i 150 ml metanol ble det dråpevis satt en oppløsning av etyl-[4-[[2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]metylen]fenoksy]acetat (5 g, 16,3 mmol) i 50 ml metanol og det hele ble omrørt i 12 timer, mens man holdt temperaturen under 50°C når reaksjonen starter som påvist ved hydrogenutvikling og varmedannelse. Reaksjonsblandingen helles i 150 ml isavkjølt vann, nøytraliseres med 10% vannfri saltsyre og oppløsningen ekstraheres med 3 x 100 ml etylacetat. De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med 150 ml vann, 100 ml saltoppløsning og tørket over $MgSO_4$ og oppløsningsmidlet ble fjernet under redusert trykk. Resten ble kromatografert på silikagel i 2% metanol i diklormetan og man oppnådde tittelforbindelsen (2,3 g, 46%) med smeltepunkt 107°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,5 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,20 (d, J=8,50 Hz, 2H), 7,06 (d, J=8,50 Hz, 2H), 4,65 (s, 2H), 4,53 (dd, J=9,39, 3,74 Hz, 1H), 4,32 (q, J=7,20 Hz, 2H), 3,50 (dd, J=14,12, 3,74 Hz, 1H), 3,14 (dd, J=14,12, 9,39 Hz, 1H), 1,34 (t, J=7,17 Hz, 3H).

Fremstilling 38

[4-[[2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]metyl]fenoksy]eddiksyre:

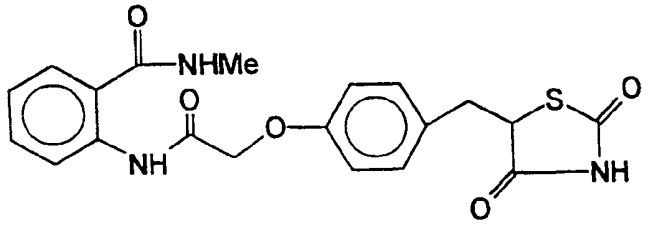


Til en omrørt oppløsning av etyl-[4-[[2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]metyl]fenoksy]-acetat (110 g, 0,36 mol) i 0,65 l metanol ble det satt en oppløsning av Na_2CO_3 (200 g, 1,88 mol) i 0,65 l vann og det hele ble omrørt i 5 timer ved 25 til 30°C. Efter ferdig reaksjon ble metanolen fjernet under redusert trykk, vann ble satt til resten og surgjort med saltsyre. Det precipiterte, hvite faststoff ble filtrert og tørket og man oppnådde tittelforbindelsen (80 g, 80%) med smeltepunkt 181-183°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 12,40 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 8,60 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,16 (d, J=8,40 Hz, 2H), 6,50 (d, J=8,40 Hz, 2H), 4,87 (dd, J=9,14, 4,20 Hz, 1H), 4,65 (s, 2H), 3,32 (dd, J=14,12, 4,20 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=14,12, 9,14 Hz, 1H).

Fremstilling 39

5-[[4-[N-[metylbenzamid-2-yl]aminokarbonyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion:



Metode A:

Til en omrørt oppløsning av [4-[[2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]metyl]fenoksy]eddiksyre (1,9 g, 6,75 mmol) i 15 ml diklormetan ble det satt trietylamin (1,876 ml, 1,35 g, 13,48 mmol) fulgt av pivaloylklorid (0,913 ml, 899 mg, 5,46 mmol) ved 0°C og det hele ble omrørt ytterligere i 1 time ved 0°C. Reaksjonsblandingen ble satt til en oppløsning av 2-amino-N-metylbenzamid (920 mg, 6,13 mmol) i 10 ml eddiksyre og 10 ml xylen og reaksjonsblandingen ble omrørt i 30 minutter ved 25°C. Oppløsningsmidlene ble fjernet under redusert trykk og produktet ble renset og man oppnådde tittelforbindelsen (2,51 g, 91%) med smeltepunkt 201-203°C.

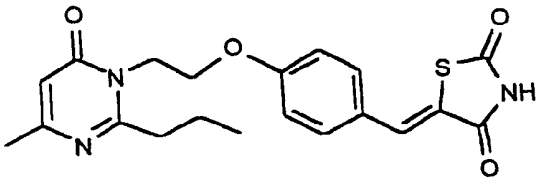
Metode B:

Til en omrørt oppløsning av [4-[[2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]metyl]fenoksy]eddiksyre (1,9 g, 6,75 mmol) i 15 ml xylen ble det satt tionylklorid (2,46 ml, 4,02 g, 33,75 mmol) og det hele ble kokt under tilbakeløp i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og overskytende tionylklorid ble fjernet under redusert trykk. Resten ble satt til en oppløsning av 2-amino-N-metylbenzamid (920 mg, 6,13 mmol) i 10 ml eddiksyre og 10 ml xylen og det hele ble omrørt i 1 time ved 25°C. Oppløsningsmidlene ble fjernet under redusert trykk og produktet ble renset og man oppnådde tittelforbindelsen (2,4 g, 86%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, 200 MHz): δ 12,21 (s, 1H, D_2O utbyttbar), 11,7 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 8,63 (d, J=8,30 Hz, 1H), 7,96 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,65 (d, J=7,80 Hz, 1H), 7,47 (t, J=7,80 Hz, 1H), 7,30-6,96 (m, 5H), 4,60 (s, 2H), 4,48 (dd, J=9,6, 3,70 Hz, 1H), 3,45 (dd, J=13,70, 3,70 Hz, 1H), 3,05 (dd, J=13,70, 9,60 Hz, 1H), 2,94 (d, J=3,74 Hz, 3H).

Eksempel 1

5-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion:

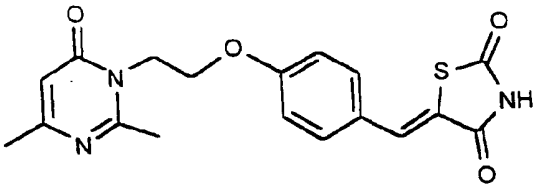


En blanding av 4-[2-[4-metyl-2-propyl-6okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd (10 g, 24,5 mmol) (oppnådd fra fremstilling 1), tiazolidin-2,4-dion (3,5 g, 30 mmol), benzosyre (388 mg, 3,18 mmol) og piperidin (352 µl, 303 mg, 3,68 mmol) i 50 ml toluen ble kokt under tilbakeløp i 1 time med kontinuerlig fjerning av vann. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og den resulterende krystallinske forbindelse ble filtrert og vasket med vann og tørket og man oppnådde tittelforbindelsen (12,3 g, 99%) med smeltepunkt 240-242°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 12,40 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,75 (s, 1H), 7,54 (d, J=8,72 Hz, 2H), 7,02 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,45-4,15 (m, 4H), 2,91 (t, J=7,65 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,90-1,65 (m, 2H), 1,06 (t, J=7,65 Hz, 3H).

Eksempel 2

5-[4-[2-[2,4-dimetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion:

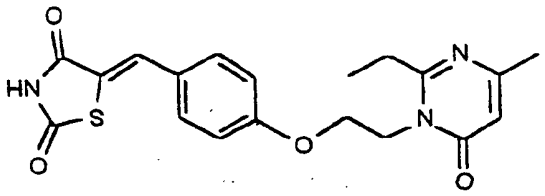


Denne forbindelse (0,98 g, 95%) ble oppnådd fra 4-[2-[2,4-dimetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd (0,8 g, 2,8 mmol) (oppnådd fra fremstilling 2) og tiazolidin-2,4-dion (0,344 g, 2,8 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 235°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,50 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,80 (s, 1H), 7,48 (d, J=8,40 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,40 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,52-4,30 (m, 4H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Eksempel 3

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion:

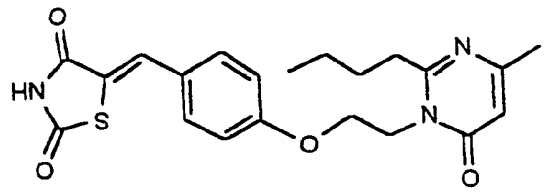


Denne forbindelse (2,13 g, 92%) ble oppnådd fra 4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd (1,7 g, 5,94 mmol) (oppnådd fra fremstilling 3) og tiazolidin-2,4-dion (0,695 g, 5,94 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde et smeltepunkt 248-250°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 12,25 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,78 (s, 1H), 7,40 (d, J=7,40 Hz, 2H), 7,0 (d, J=7,40 Hz, 2H), 6,20 (s, 1H), 4,48-4,24 (m, 4H), 3,0 (q, J=6,4 Hz, 2H), 2,20 (s, 3H), 1,28 (t, J=6,4 Hz, 3H).

Eksempel 4

5-[4-[2-[2-butyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion:

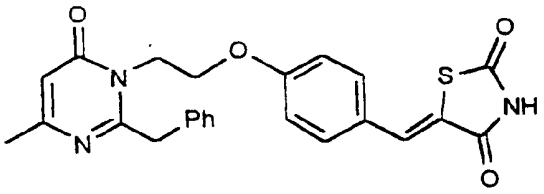


Denne forbindelse (1,2 g, 83%) ble oppnådd fra 4-[2-[2-butyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd (1,1 g, 3,5 mmol) (oppnådd fra fremstilling 4) og tiazolidin-2,4-dion (410 mg, 3,5 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 209°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,80 (s, 1H), 7,40 (d, J=8,63 Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,63 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,55-4,22 (m, 4H), 2,95 (t, J=7,47 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,85-1,60 (m, 2H), 1,60-1,40 (m, 2H), 0,99 (t, J=7,10 Hz, 3H).

Eksempel 5

5-[4-[2-[2-benzyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion:

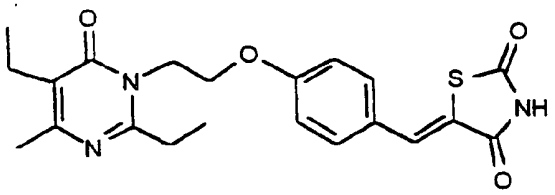


Denne forbindelse (1,70 g, 66%) ble oppnådd fra 4-[2-[2-benzyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd (2,0 g, 5,74 mmol) (oppnådd fra fremstilling 5) og tiazolidin-2,4-dion (0,74 g, 6,4 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 223°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 7,74 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,71 Hz, 2H), 7,40-7,10 (m, 5H), 6,95 (d, J=8,71 Hz, 2H), 6,26 (s, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,35-4,10 (m, 4H), 2,32 (s, 3H).

Eksempel 6

5-4-[2-[2,5-dietyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion:

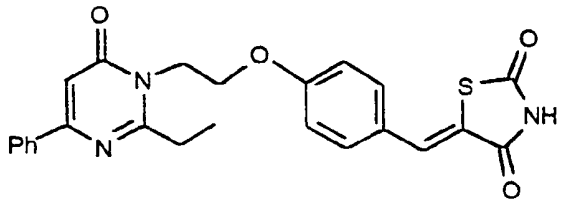


Denne forbindelse (881 mg, 92%) ble oppnådd fra 4-[2-[2,5-dietyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd (730 mg, 2,32 mmol) (oppnådd fra fremstilling 6) og tiazolidin-2,4-dion (451 mg, 2,55 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 252-254°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 12,08 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,69 (s, 1H), 7,44 (d, J=8,58 Hz, 2H), 6,97 (d, J=8,58 Hz, 2H), 4,50-4,20 (m, 4), 2,93 (q, J=7,43 Hz, 2H), 2,50 (q, J=7,43 Hz, 2H), 2,26 (s, 3), 1,33 (t, J=7,43 Hz, 3H), 1,07 (t, J=7,43 Hz, 3H).

Eksempel 7

5-[4-[2-[2-etyl-4-fenyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion:

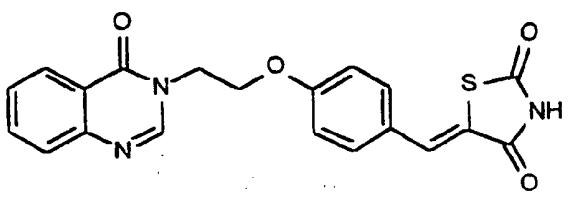


Denne forbindelse (2,2 g, 88%) ble oppnådd fra 4-[2-[2-etyl-4-fenyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd (2,09 g, 6,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 7) og tiazolidin-2,4-dion (0,702 g, 6,0 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 234°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 12,58 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 8,22-8,05 (m, 2H), 7,74 (s, 1H), 7,66-7,38 (m, 5H), 7,11 (d, J=8,30 Hz, 2H), 6,92 (s, 1H), 4,48-4,20 (m, 4H), 3,06 (q, J=7,06 Hz, 2H), 1,35 (t, J=7,06 Hz, 3H).

Eksempel 8

5-[4-[2-[4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion:

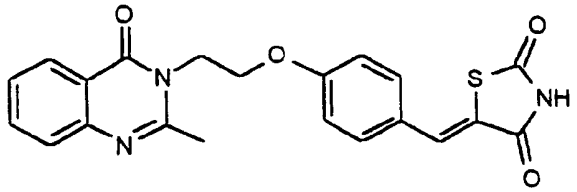


Denne forbindelse (1,91 g, 84%) ble oppnådd fra 4-[2-[4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]benzaldehyd (1,7 g, 5,78 mmol) (oppnådd fra fremstilling 9) og tiazolidin-2,4-dion (678 mg, 5,79 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 242-244°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 12,56 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 8,42 (s, 1H), 8,18 (d, J=7,89 Hz, 1H), 7,84 (t, J=7,47 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,72-7,50 (m, 2H), 7,54 (d, J=8,72 Hz, 2H), 7,11 (d, J=8,72 Hz, 2H), 4,40 (s, 4H).

Eksempel 9

5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion:

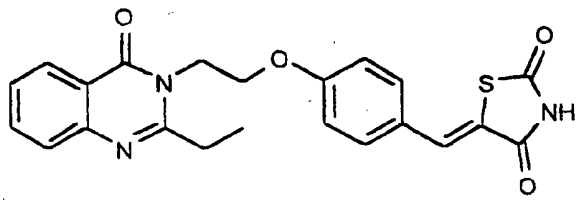


Denne forbindelse (4,28 g, 93%) ble oppnådd fra 4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]benzaldehyd (3,4 g, 11,04 mmol) (oppnådd fra fremstilling 10) og tiazolidin-2,4-dion (1,6 g, 13,8 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 278°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 12,58 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 8,19 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,89-7,44 (m, 6H), 7,03 (d, J=8,7 Hz, 2H), 4,58-4,42 (m, 2H), 4,42-4,25 (m, 2H), 2,81 (s, 3H).

Eksempel 10

5-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion:

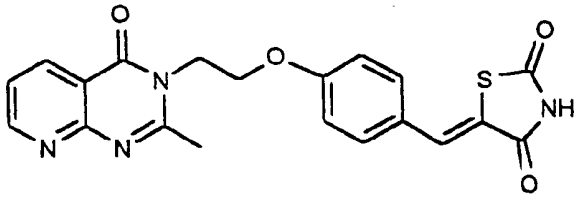


Denne forbindelse (0,42 g, 92%) ble oppnådd fra 4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]benzaldehyd (0,35 g, 1,08 mmol) (oppnådd fra fremstilling 11) og tiazolidin-2,4-dion (0,16 g, 1,4 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 257°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 12,58 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 8,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,82-7,44 (m, 6H), 7,08 (d, J=8,0 Hz, 2H), 4,47-4,40 (m, 2H), 4,40-4,30 (m, 2H), 3,08 (q, J=7,0 Hz, 2H), 1,37 (t, J=7,0 Hz, 3H).

Eksempel 11

5-[4-[2-[8-aza-2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion:

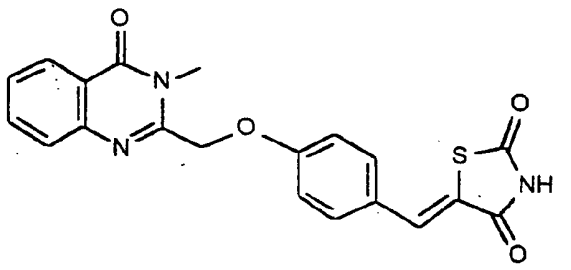


Denne forbindelse (0,25 g, 68%) ble oppnådd fra 4-[2-[8-aza-2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]benzaldehyd (0,28 g, 0,9 mmol) (oppnådd fra fremstilling 12) og tiazolidin-2,4-dion (0,106 g, 0,9 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 276°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 9,00-8,90 (m, 1H), 8,51 (d, J=7,30 Hz, 1H), 7,72 (s, 1H), 7,51 (d, J=8,72 Hz, 2H), 7,55-7,45 (m, 1H), 7,05 (d, J=8,72 Hz, 2H), 4,60-4,50 (m, 2H), 4,50-4,38 (m, 2H), 2,85 (s, 3H).

Eksempel 12

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion:

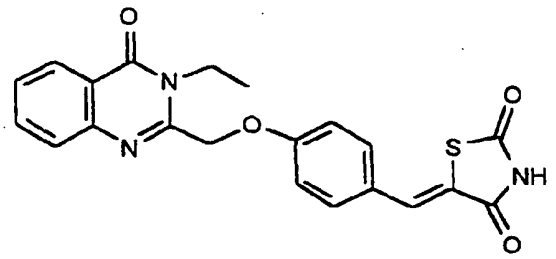


Denne forbindelse (11,10 g, 96%) ble oppnådd fra 4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]benzaldehyd (9,0 g, 30,61 mmol) (oppnådd fra fremstilling 13) og tiazolidin-2,4-dion (3,6 g, 30,61 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 280°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 12,38 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 8,19 (d, J=7,47 Hz, 1H), 7,82-7,60 (m, 2H), 7,72 (s, 1H), 7,53 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,23 (d, J=8,72 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,68 (s, 3H).

Eksempel 13

5-[4-[[3-etyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion:

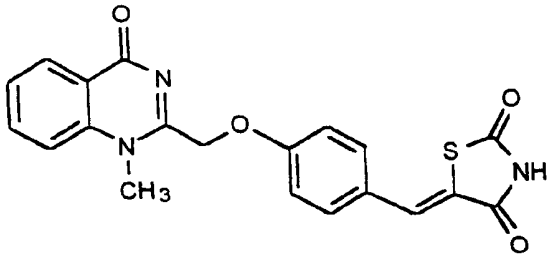


Denne forbindelse (3,3 g, 83%) ble oppnådd fra 4-[[3-etyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]benzaldehyd (3,0 g, 9,74 mmol) (oppnådd fra fremstilling 14) og tiazolidin-2,4-dion (1,14 g, 9,74 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 260-261°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 12,58 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 8,18 (d, J=7,88 Hz, 1H), 7,92-7,74 (m, 1H), 7,78 (s, 1H), 7,74-7,54 (m, 2H), 7,61 (d, J=8,72 Hz, 2H), 7,29 (d, J=8,72 Hz, 2H), 5,40 (s, 2H), 4,14 (q, J=6,84 Hz, 2H), 1,34 (t, J=6,84 Hz, 3H).

Eksempel 14

5-[4-[[1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion:

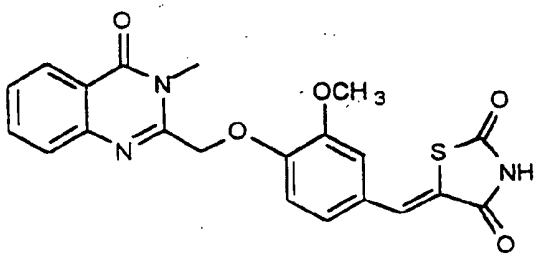


Denne forbindelse (310 mg, 79%) ble oppnådd fra 4-[[1-metyl-4-okso-1,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]benzaldehyd (294 mg, 1,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 15) og tiazolidin-2,4-dion (117 mg, 1,0 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,09 (d, J=7,88 Hz, 1H), 8,00-7,04 (m, 4H), 7,58 (d, J=8,72 Hz, 2), 7,24 (d, J=8,72 Hz, 2H), 5,41 (s, 2H), 3,86 (s, 3H).

Eksempel 15

5-[3-metoksy-4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion:

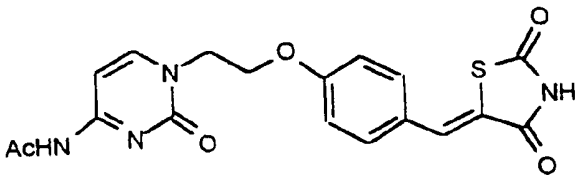


Denne forbindelse (235 mg, 90%) ble oppnådd fra 3-metoksy-4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydrokinazolinyl]metoksy]benzaldehyd (200 mg, 0,62 mmol) (oppnådd fra fremstilling 16) og tiazolidin-2,4-dion (79 mg, 0,68 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 244-246°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6+$CDCl_3$): δ 12,25 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 8,02 (d, J=7,20 Hz, 1H), 7,82-7,60 (m, 2H), 7,66 (s, 1H), 7,51 (t, J=7,20 Hz, 1H), 7,38-7,03 (m, 3H), 5,52 (s, 2H), 3,91 (s, 3H), 3,68 (s, 3H).

Eksempel 16

5-[4-[2-[4-acetylamino-2-okso-1,2-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion:

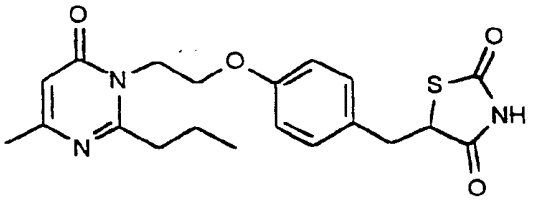


Denne forbindelse (1,8 g, 81%) ble oppnådd fra 4-[2-[4-acetylamino-2-okso-1,2-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd (1,7 g, 5,65 mmol) (oppnådd fra fremstilling 8) og tiazolidin-2,4-dion (0,661 g, 5,65 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1, og hadde smeltepunkt 274°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 12,56 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 10,85 (s, 1H, D_2O utbyttbar), 8,11 (d, J=7,2 Hz, 1H), 7,74 (s, 1H), 7,55 (d, J=8,30 Hz, 2H), 7,17 (d, J=7,20 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8,30 Hz, 2H), 4,40-4,05 (m, 4H), 2,08 (s, 3H).

Eksempel 17

5-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]-tiazolidin-2,4-dion:



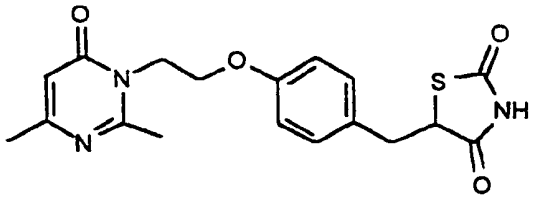
En oppløsning av 5-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]-fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion (5,0 g, 12,46 mmol) oppnådd fra eksempel 1 i 75 ml 1,4-dioksan ble redusert med hydrogen i nærvær av 12,0 g 10% palladium-på-trekull

ved 414 x 10^3 Pa trykk i 40 timer. Blandingen ble filtrert gjennom et sjikt av celitt. Filtratet ble fordampet til tørr tilstand under redusert trykk, renset ved kolonnekromatografi med EtOAc:pet.eter 2:1 som elueringsmiddel, fulgt av krystallisering fra CH_2Cl_2 og man oppnådde tittelforbindelsen (4,6 g, 92%) med smeltepunkt 144-146°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,25 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,12 (d, J=8,48 Hz, 2H), 6,79 (d, J=7,48 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,47 (dd, J=9,36, 4,06 Hz, 1H), 4,41 (t, J=4,47 Hz, 2H), 4,26 (t, J=4,47 Hz, 2H), 3,41 (dd, J=14,11, 4,06 Hz, 1H), 3,10 (dd, J=14,11, 9,36 Hz, 1H), 2,92 (t, J=7,63 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,90-1,60 (m, 2H), 1,05 (t, J=7,65 Hz, 3H).

Eksempel 18

5-[4-[2-[2,4-dimetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion:

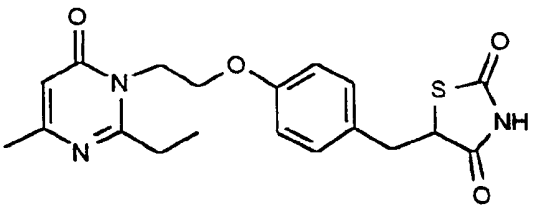


Denne forbindelse (850 mg, 85%) ble oppnådd fra 1,0 g 5-[4-[2-[2,4-dimetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion (oppnådd fra eksempel 2) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 17 med smeltepunkt 170°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,15 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,14 (d, J=8,30 Hz, 2H), 6,80 (d, J=8,30, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,50 (dd, J=9,13, 3,73 Hz, 1H), 4,48-4,20 (m, 4H), 3,41 (dd, J=14,12, 3,73 Hz, 1H), 3,13 (dd, J=14,12, 9,13 Hz, 1H), 2,70 (s, 3H), 2,25 (s, 3H).

Eksempel 19

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion:



Metode A:

Denne forbindelse (820 mg, 82%) ble oppnådd fra 5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion (1,0 g, 2,6 mmol) (oppnådd fra eksempel 3) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 17.

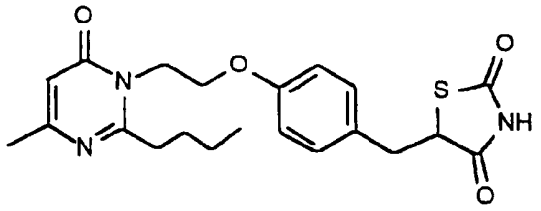
Metode B:

Til en omrørt oppløsning av 5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]-etoksy]fenylmetyl]-2-iminotiazolidin-4-on (1,93 g, 5,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 26) i 15 ml etanol ble det satt 10 ml 2N HCl og det hele ble kokt under tilbakeløp i 12 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og etanolen ble fjernet under redusert trykk. Det vandige sjikt ble nøytralisert med mettet, vandig $NaHCO_3$-oppløsning og ekstrahert med 3 x 20 ml EtOAc. De kombinerte, organiske sjikt ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert og man oppnådde tittelforbindelsen (1,63 g, 84%) som ble krystallisert fra CH_2Cl_2:pet.eter, til smeltepunkt 148°C. Tittelforbindelsen ga ved krystallisering fra MeOH en annen polymorf med smeltepunkt 155°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,65 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,12 (d, J=8,51 Hz, 2H), 6,79 (d, J=8,51 Hz, 2H), 6,21 (s, 1H), 4,48 (dd, J=9,27, 3,83 Hz, 1H), 4,42 (t, J=4,57 Hz, 2H), 4,26 (t, J=4,57 Hz, 2H), 3,41 (dd, J=14,11, 3,83 Hz, 1H), 3,11 (dd, J=14,11, 9,27 Hz, 1H), 2,99 (q, J=7,47 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,47 Hz, 3H).

Eksempel 20

5-[4-[2-[2-butyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]-tiazolidin-2,4-dion:

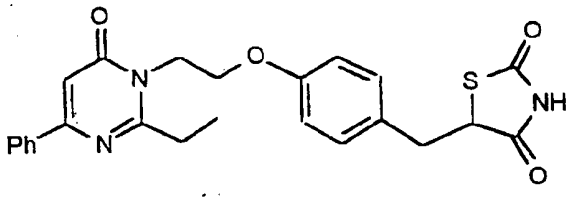


Denne forbindelse (780 mg, 78%) ble oppnådd fra 1,0 g 5-[4-[2-[2-butyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion (oppnådd fra eksempel 4) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 17 med smeltepunkt 150-152°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,53 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,13 (d, J=8,40 Hz, 2H), 6,79 (d, J=8,40 Hz, 2H), 6,22 (s, 1H), 4,45 (dd, J=9,22, 3,83 Hz, 1H), 4,42 (t, J=4,57 Hz, 2H), 4,26 (t, J=4,57 Hz, 2H), 3,42 (dd, J=14,12 Hz, 3,83 Hz, 1H), 3,09 (dd, J=14,12, 9,22 Hz, 1H), 2,95 (t, J=7,47 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,85-1,65 (m, 2H), 1,58-1,32 (m, 2H), 0,98 (t, J=7,38 Hz, 3H).

Eksempel 21

5-[4-[2-[2-etyl-4-fenyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion:

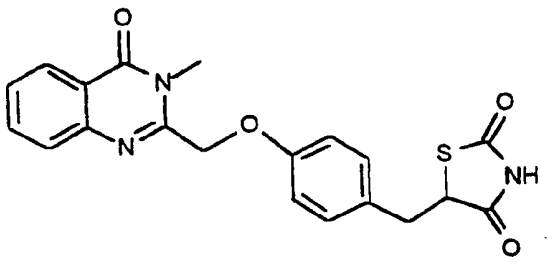


Denne forbindelse (300 mg, 50%) ble oppnådd fra 5-[4-[2-[2-etyl-4-fenyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion (600 mg, 1,38 mmol) (oppnådd fra eksempel 7) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 17 med smeltepunkt 178°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,20-7,95 (m, 2H), 7,55-7,35 (m, 3H), 7,12 (d, J=8,30 Hz, 2H), 6,80 (d, J=8,30 Hz, 2H), 6,80 (s, 1H), 4,60-4,40 (m, 3H), 4,40-4,20 (m, 2H), 3,41 (dd, J=14,1, 3,65 Hz, 1H),3,09 (dd og q overlapp, 3H), 1,46 (t, J=7,30 Hz, 3H).

Eksempel 22

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion:



Metode A:

Denne forbindelse (750 mg, 75%) ble oppnådd fra 1,0 g 5-[4-[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion (oppnådd fra eksempel 12) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 17.

Metode B:

Til en omrørt oppløsning av [4-[[2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]metyl]fenoksy]eddiksyre (1,9 g, 6,75 mmol) (oppnådd fra fremstilling 38) i 15 ml diklormetan ble det satt trietylamin (1,876 ml, 1,36 g, 13,48 mmol), fulgt av pivaloylklorid (0,913 ml, 899 mg, 5,46 mmol) ved 0°C og omrøringen ble fortsatt i 1 time ved 0°C. Reaksjonsblandingen ovenfor ble satt til en oppløsning av 2-amino-N-metylbenzamid (920 mg, 6,13 mmol) i 20 ml eddiksyre og kokt under tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og eddiksyre ble fjernet under redusert trykk. Til resten ble det satt 50 ml vann og det hele ble ekstrahert med 3 x 25 ml $CHCl_3$. De kombinerte $CHCl_3$-ekstrakter ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert og man oppnådde tittelforbindelsen (2,16 g, 81%) med smeltepunkt 190°C.

Metode C:

Til en omrørt oppløsning av [4-[[2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]metyl]fenoksy]eddiksyre (33 g, 0,117 mmol) i 300 ml diklormetan ble det satt trietylamin (35,4 ml, 0,254 mol), fulgt av pivaloylklorid (17,3 ml, 0,127 mol) ved 0°C og det hele ble omrørt i 1 time ved

0°C. Reaksjonsblandingen ble satt til en oppløsning av 2-amino-N-metylbenzamid (16 g, 0,106 mmol) i en blanding av 300 m eddiksyre og 300 ml xylen og så kokt under tilbakeløp i 18 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og oppløsningsmidler ble fjernet under redusert trykk. Produktet ble renset og man oppnådde tittelforbindelsen (35,5 g, 85%).

Metode D:

Til en omrørt oppløsning av [4-[[2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]metyl]fenoksy]eddiksyre (1,9 g, 6,75 mmol) i 15 ml diklormetan ble det satt trietylamin (1,876 ml, 1,36 g, 13,48 mmol), fulgt av pivaloylklorid (0,913 ml, 899 mg, 5,46 mmol) ved 0°C og omrøringen ble fortsatt i 1 time ved 0°C. Reaksjonsblandingen ovenfor ble satt til en oppløsning av 2-amino-N-metylbenzamid (920 mg, 6,13 mmol) i 20 ml xylen inneholdende pTsOH.H_2O (646 mg, 3,4 mmol) og kokt under tilbakeløp i 24 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og xylen ble fjernet under redusert trykk. 50 ml vann ble satt til resten og det hele ekstrahert med 3 x 25 ml $CHCl_3$. De kombinerte $CHCl_3$-ekstrakter ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert og man oppnådde tittelforbindelsen (1,79 g, 58%).

Metode E:

Til en omrørt oppløsning av [4-[[2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]metyl]fenoksy]eddiksyre (1,0 g, 3,56 mmol) i 10 ml xylen ble det satt tionylklorid (1,6 ml, 2,12 g, 17,8 mmol) og det hele ble kokt under tilbakeløp i 1 time. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til 25°C og overskytende tionylklorid ble fjernet og det hele ble så satt til en oppløsning av 2-amino-N-metylbenzamid (534 mg, 3,56 mmol) i en blanding av 10 ml eddiksyre og 5 ml xylen og det hele ble kokt under tilbakeløp i 20 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og oppløsningsmidlene ble fjernet under redusert trykk. Til resten ble det satt 20 ml vann og det hele ble ekstrahert med 3 x 25 ml $CHCl_3$. De kombinerte $CHCl_3$-ekstrakter ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert og man oppnådde tittelforbindelsen (750 mg, 54%).

Metode F:

1,0 g 5-[[4-[N-metylbenzamid-2-yl]aminokarbonyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion (oppnådd fra fremstilling 39) ble oppvarmet til 180°C i 8 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og fortynnet med vann og ekstrahert med 3 x 20 ml EtOAc. De kombinerte, organiske sjikt ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert.

Metode G:

Tittelforbindelsen (345 mg, 34%) ble fremstilt fra 1,0 g 5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion (oppnådd fra eksempel 12) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i fremstilling 37, metode B.

Polymorfer:

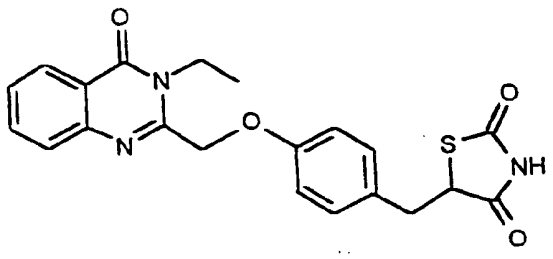
Polymorf I: 10 g 5-[4-[[3-[metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenyl-metyl]tiazolidin-2,4-dion oppnådd fra en hvilken som helst av de ovenfor angitte metoder ble oppløst i 200 ml dioksan ved oppvarming til 0°C. Oppløsningen ble konsentrert til 30 til 50 ml til hvilke metanol ble satt og det hele ble omrørt i 15 til 30 minutter. Det hvite faststoff som precipiterte ble filtrert og tørket og man oppnådde polymorf I som hadde en DSC-endoterm ved 198°C.

Polymorf II: 10 g 5-[4-[[3-[metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenyl-metyl]tiazolidin-2,4-dion oppnådd fra en hvilken som helst av de ovenfor angitte metoder ble oppløst i 300 ml aceton. Oppløsningen ble konsentrert til 30 til 50 ml og metanol ble tilsatt. Efter omrøring i 15 til 30 minutter ble det precipiterte, hvite faststoff filtrert og tørket og man oppnådde polymorf II som hadde en DSC-endoterm ved 180°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,70 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 8,31 (d, j=7,89 Hz, 1H), 7,88-7,68 (m, 2H), 7,60-7,45 (m, 1H), 7,19 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,02 (d, J=8,46 Hz, 2H), 5,18 (s, 2H), 4,50 (dd, J=9,22,3,90 Hz, 1H), 3,75 (s, 3H), 3,45 (dd, J=14,11, 3,90 Hz, 1H), 3,13 (dd, J=14,11, 9,22 Hz, 1H).

Eksempel 23

5-[4-[[3-etyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion:



Metode A:

Tittelforbindelsen (1,186 g, 58%) ble oppnådd fra 5-[4-[[3-etyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion (2,035 g, 5,0 mmol) (oppnådd fra eksempel 13) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 17.

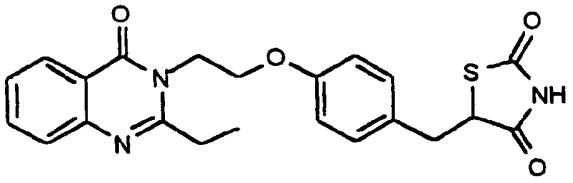
Metode B:

Tittelforbindelsen (278 mg, 68%) ble oppnådd fra 4-[[2,4-2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]metyl]fenoksy]eddiksyre (281 mg, 1,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 38) og 2-amino-N-metylbenzamid (164 mg, 1,0 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 22 i metode B, og hadde smeltepunkt 218°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 9,20 (bs, 2H, D_2O utbyttbar), 8,30 (d, J=7,84 Hz, 1H), 7,84-7,64 (m, 2H), 7,60-7,48 (m, 1H), 7,19 (d, J=8,46 Hz, 2H), 7,02 (d, J=8,46 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,51 (dd, J=9,30, 3,95 Hz, 1H), 3,94 (q, J=6,92 Hz, 2H), 3,42 (dd, J=14,12, 3,95 Hz, 1H), 3,11 (dd, J=14,2, 9,30 Hz, 1H), 1,35 (t, J=6,92 Hz, 3H).

Eksempel 24

5-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion:

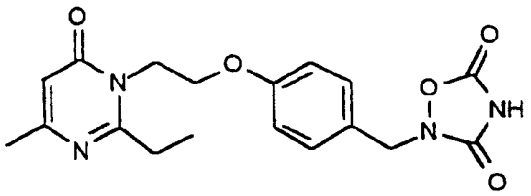


Tittelforbindelsen (173 mg, 82%) ble oppnådd fra 5-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]-2-iminotiazolidin-4-on (211 mg, 0,5 mmol) (oppnådd fra fremstilling 27) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 19 (metode B) og hadde smeltepunkt 178-180°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 8,24 (d, J=7,88 Hz, 1H), 7,80-7,60 (m, 2H), 7,43 (t, J=7,56 Hz, 1H), 7,10 (d, J=8,63 Hz, 2H), 6,80 (d, J=8,63 Hz, 2H), 4,54 (t, J=5,03 Hz, 2H), 4,46 (dd, J=9,22, 3,83 Hz, 1H), 4,32 (t, J=5,03 Hz, 2H), 3,40 (dd, J=14,35, 3,83 Hz, 1H), 3,20-2,90 (m, 3H), 1,43 (t, J=7,48 Hz, 3H).

Eksempel 25

2-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]-1,2,4-oksadiazolidin-3,5-dion:



Metode A:

Til en omrørt oppløsning av N-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzyl]-N-hydroksyurea (346 mg, 1,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 19) i 2 ml vann ble det satt 3 ml 1N NaOH, fulgt av etylklorformat (191 µl, 217 mg, 2,0 mmol) og det hele ble omrørt i 1 time ved 30°C. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med vann, surgjort til pH 3,0 og ekstrahert med 3 x 10 ml EtOAc. De kombinerte, organiske sjikt ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert for å oppnå tittelforbindelsen (283 mg, 76%).

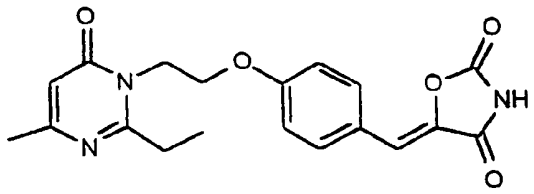
Metode B:

Til en kold (-5°C) oppløsning av 4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzylhydroksylamin (304 mg, 1,0 mmol) (oppnådd fra fremstilling 18) i 4,0 ml vannfri THF ble det dråpevis satt N-(klorkarbonyl)isocyanat (88 µl, 116 mg, 1,1 mmol). Blandingen ble omrørt i 30 minutter og så helt i 2N HCl, fulgt av ekstraksjon med 3 x 10 ml EtOAc. De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert og man oppnådde tittelforbindelsen (264 mg, 71%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6) : δ 12,40 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,25 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,90 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,70 (s, 2),4,40-4,25 (m, 2H), 4,25-4,12 (m, 2H), 2,91 (q, J=7,56 Hz, 2H), 2,12 (s, 3H), 1,20 (t, J=7,56 Hz, 3H).

Eksempel 26

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-oksazolidin-2,4-dion:

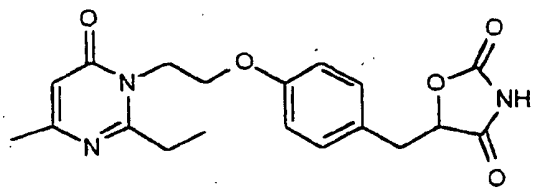


Til en omrørt oppløsning av 5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]-etoksy[fenylmetylen]-2-tio-1,3-oksazolidin-4-on (100 mg, 0,259 mmol) (oppnådd fra fremstilling 30) i 2 ml tørr DMF ble det satt 3-klorperbenzosyre (179 mg, 0,68 mmol, 65%) ved 0°C og det hele ble omrørt i 30 minutter ved 0 til 10°C og så ved 30°C i 5 timer. Reaksjonsblandingen ble fortynnet med 10 ml etylacetat, vasket med 5 ml vann og så med 5 ml saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert. Råproduktet ble renset ved flashkromatografi og man oppnådde tittelforbindelsen (72 mg, 75%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 7,68 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,91 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,61 (s, 1H), 6,16 (s, 1H), 4,50-4,38 (m, 2H), 4,38-4,00 (m, 2H), 3,12 (q, J=7,47 Hz, 2H), 2,24 (s, 3H), 1,35 (t, J=7,47 Hz, 3H).

Eksempel 27

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]oksazolidin-2,4-dion:



Metode A:

En oppløsning av 100 mg 5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]-etoksy]fenylmetylen]oksazolidin-2,4-dion (oppnådd fra eksempel 26) i 10 ml 1,4-dioksan ble redusert med hydrogen i nærvær av 20 mg 10% palladium-på-trekull ved 345 x 10^3 Pa i 24 timer. Blandingen ble filtrert gjennom et sjikt av celitt. Filtratet ble

fordampet til tørr tilstand under redusert trykk, renset ved kolonnekromatografi med EtOAc:pet.eter 2:1 som elueringsmiddel og man oppnådde tittelforbindelsen (90 mg, 90%).

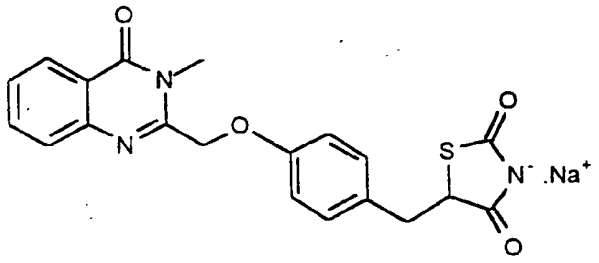
Metode B:

En oppløsning 3-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenyl]-2-hydroksypropanoat (93 mg, 0,25 mmol) (oppnådd fra fremstilling 29), urea (30 mg, 0,5 mmol) og natriummetoksyd (22 mg, 0,4 mmol) i en blanding av 0,5 ml metanol og 2,0 ml etanol ble omrørt i 2 timer ved 30°C, fulgt av tilbakeløpskoking i 2 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og surgjort med 2N HCl til pH 4 og ekstrahert med 2 x 10 ml etylacetat. De kombinerte, organiske ekstrakter ble vasket med 5 ml vann, 5 ml saltoppløsning, tørket over vannfri Na_2SO_4 og konsentrert og man oppnådde tittelforbindelsen (35 mg, 38%).

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 7,14 (d, J=8,51 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,5 Hz, 2H), 6,17 (s, 1H), 4,95 (t, J=4,82 Hz, 1H), 4,42 (t, J=4,94 Hz, 2H), 4,24 (t, J=4,94 Hz, 2H), 3,38-3,00 (m, 2H), 3,00 (q, J=7,42 Hz, 2H), 2,25 (s, 3H), 1,34 (t, J=7,42 Hz, 3H).

Eksempel 28

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt:



Til en omrørt suspensjon av 5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]-fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion (21,0 g, 53,2 mmol) (oppnådd fra eksempel 22) i 200 ml metanol ble det dråpevis satt en oppløsning av natriummetoksyd (11,45 g, 212 mmol) i 25 ml metanol ved 30°C. I denne periode oppløste suspensjonen seg langsomt og et hvitt faststoff precipiterte og dette ble omrørt i ytterligere 1 time. Faststoffet ble filtrert av og vasket med 20 ml metanol og tørket og man oppnådde tittelforbindelsen (20,6 g, 93%) med smeltepunkt 235°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,16 (d, J=7,47 Hz, 1H), 7,84 (t, J=7,47 Hz, 1H), 7,69 (d, J=7,47 Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,47 Hz, 1H), 7,15 (d, J=8,72 Hz, 2H), 7,00 (d, J=8,72 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,09 (dd, J=10,34, 3,36 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,30 (dd, J=13,82, 3,36 Hz, 1H), 2,62 (dd, J=13,82, 10,34 Hz, 1H).

Polymorfer:

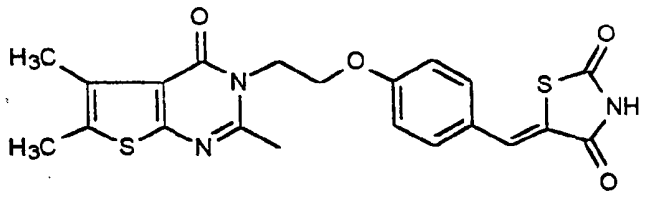
Reaksjonene ble gjennomført i et antall oppløsningsmidler ved bruk av forskjellige ekvivalenter av base og forskjellige mengder oppløsningsmidler.

Det ble observert forskjellige polymorfer avhengig av de benyttede betingelser som vist i den følgende tabell:

S.nr.	Polymorfer	Betingelser			DSC-endoterm
		Fri syre	Oppl.middel/ml	Ekv. NaOMe	
1	Form I	1 g	Isopropanol - 10 ml	1,5 ekv.	280°C
2	Form II	1 g	Metanol - 15 ml	2,0 ekv.	276°C
3	Form III	1 g	Metanol - 10 ml	2,0 ekv.	272°C
4	Form IV	1 g	Eter - 5 ml	1,5 ekv.	263°C
5	Form V	1 g	Etanol - 10 ml	1,1 ekv.	185°C

Eksempel 29

5-[4-[2-[2,5,6-trimetyl-4-okso-3,4-dihydro-tieno-[2,3-d]-pyrimidin-3-yl]etoksy]-fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion:

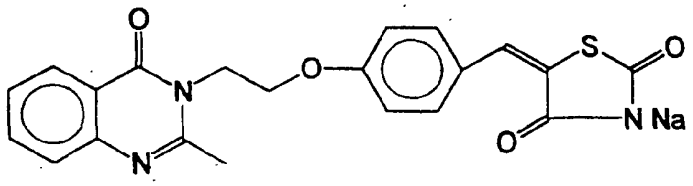


Tittelforbindelsen (550 mg, 85%) ble oppnådd fra 4-[2-[2,56-trimetyl-4-okso-tieno-3-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd (500 mg, 1,46 mmol) (oppnådd fra fremstilling 31) og tiazolidin-2,4-dion (257 mg, 2,2 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1 med smeltepunkt 280°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 12,52 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 7,71 (s, 1H), 7,52 (d, J=8,39 Hz, 2H), 7,10 (d, J=8,39 Hz, 2H), 4,50-4,20 (m, 4H), 2,66 (s, 3H), 2,36 (s, 3H), 2,32 (s, 3H).

Eksempel 30

5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt:

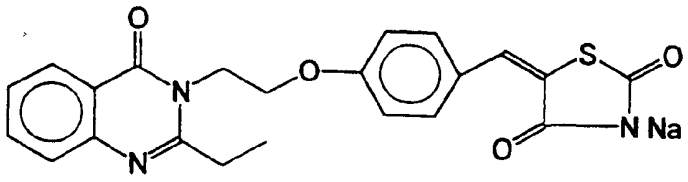


Tittelforbindelsen (385 mg, 90%) ble oppnådd fra 5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion (407 mg, 1,0 mmol) (oppnådd fra eksempel 9) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 28. Smeltepunktet var 280°C under dekomponering.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6+$CDCl_3$): δ 8,12 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,78 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,58 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,46 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,45 (d, J=8,7 Hz, 2H), 7,25 (s, 1H), 6,98 (d, J=8,7 Hz, 2H), 4,55-4,40 (m, 2H), 4,40-4,25 (m, 2H), 4,40-4,25 (m, 2H), 2,75 (s, 3H).

Eksempel 31

5-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt:



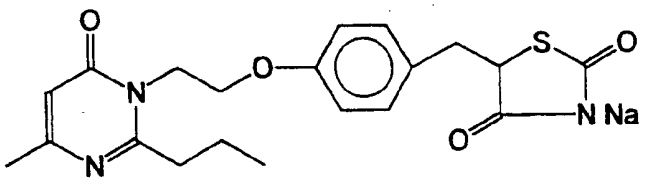
Tittelforbindelsen (405 mg, 91%) ble oppnådd fra 5-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion (421 mg, 1,0 mmol) (oppnådd fra

eksempel 10) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 28. Smeltepunktet var 250°C under dekomponering.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6+$CDCl_3$): δ 8,15 (d, J=8,0 Hz, 1H), 7,79 (t, J=8,0 Hz, 1H), 7,65 (s, 1H), 7,60-7,45 (m, 4H), 7,10 (d, J=8,7 Hz, 2H), 4,60-4,45 (m, 2H), 4,45-4,32 (m, 2H), 3,10 (q, J=7,5 Hz, 2H), 1,35 (t, J=7,5 Hz, 3H).

Eksempel 32

5-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]-tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt:

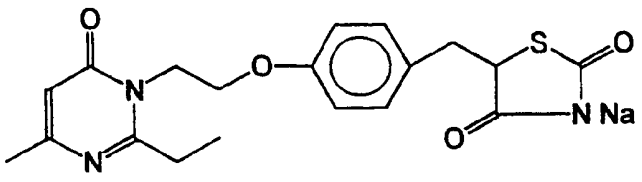


Tittelforbindelsen (460 mg, 88,5%) ble oppnådd fra 5-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion (560 mg, 1,21 mmol) (oppnådd fra eksempel 17) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 28. Smeltepunktet var 230°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7,09 (d, J=8,53 Hz, 2H), 6,78 (d, J=8,53 Hz, 2H), 6,15 (s, 1H), 4,38-4,25 (m, 2H), 4,25-4,10 (m, 2H), 4,06 (dd, J=10,47, 3,42 Hz, 1H), 3,28 (dd, J=13,69, 10,47 Hz, 1H), 2,85 (t, J=7,4 Hz, 2H), 2,62 (dd, J=13,69, 3,42 Hz, 1H9, 2,15 (s, 3H9, 1,71 (q, J=7,47 Hz, 2H), 0,96 (t, J=7,47 Hz, 3H).

Eksempel 33

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt:

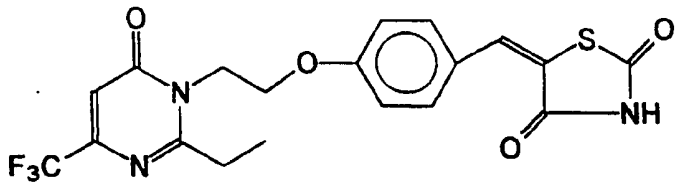


Tittelforbindelsen (0,6 g, 94,6%) ble oppnådd fra 5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion (0,6 g, 1,55 mmol) (oppnådd fra eksempel 19) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 28. Smeltepunktet var 258-260°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7,10 (d, J=7,53 Hz, 2H), 6,80 (d, J=7,53 Hz, 2H), 6,16 (s, 1H), 4,32 (t, J=5,36 Hz, 2H), 4,16 (t, J=5,26 Hz, 2H), 4,10 (dd, J=9,6, 3,4 Hz, 1H), 3,4-3,25 (dd, J=13,6, 9,62 Hz, 1H), 2,91 (q, J=7,3 Hz, 2H), 2,59 (dd, J=13,6, 3,4 Hz, 1H), 2,66 (s, 3H), 1,25 (t, J=7,3 Hz, 3H).

Eksempel 34

5-[4-[2-[2-etyl-4-trifluormetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion:

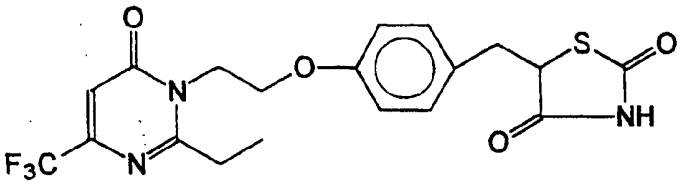


Tittelforbindelsen (550 mg) ble oppnådd fra [4-[2-[2-etyl-4-trifluormetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]benzaldehyd (700 mg, 2,05 mmol) (oppnådd fra eksempel 36) og tiazolidin-2,4-dion (240 mg, 2,05 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 1. Smeltepunktet var >250°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$+DMSO-d_6): δ 7,70 (s, 1H), 7,45 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,95 (d, J=8,3 Hz, 2H), 6,69 (s, 1H), 4,50 (t, J=4,5 Hz, 2H), 4,35 (t, J=4,5 Hz, 2H), 3,11 (q, J=7,2 Hz, 2H), 1,38 (t, J=7,2 Hz, 3H).

Eksempel 35

5-[4-[2-[2-etyl-4-trifluormetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion:

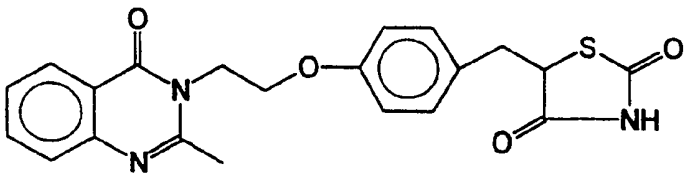


Tittelforbindelsen (0,3 g, 66%) ble oppnådd fra 5-[4-[2-[2-etyl-4-trifluormetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion (0,45 g, 1,025 mmol) (oppnådd fra eksempel 34) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 17. Smeltepunktet var 135°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7,11 (d, J=8,53 Hz, 2H), 6,77 (d, J=8,53 Hz, 2H), 6,70 (s, 1H), 4,52-4,38 (m, 1H), 4,46 (t, J=4,68 Hz, 2H), 4,28 (t, J=4,68 Hz, 2H), 3,4 (dd, J=14,21, 3,83 Hz, 1H), 3,20-2,98 (m, 3H), 1,38 (t, J=7,33 Hz, 3H).

Eksempel 36

5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion:

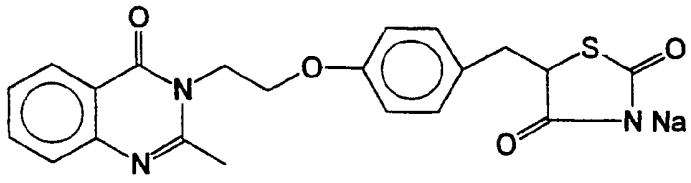


Tittelforbindelsen (1,6 g, 89%) ble oppnådd fra 5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]-2-iminotiazolidin-4-on (1,8 g, 4,4 mmol) (oppnådd fra eksempel 35) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 19 (metode B). Smeltepunktet var 242-244°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 11,98 (bs, 1H, D_2O utbyttbar), 8,11 (d, J=7,50 Hz, 1H), 7,80 (t, J=7,50 Hz, 1H), 7,59 (d, J=7,50 Hz, 1H), 7,48 (t, J=7,50 Hz, 1H), 7,14 (d, J=8,35 Hz, 2H), 6,89 (d, J=8,35 Hz, 2H), 4,85 (dd, J=9,03, 4,20 Hz, 1H), 4,45 (t, J=5,14 Hz, 2H), 4,27 (t, J=5,14 Hz, 2H), 3,28 (dd, J=14,12, 4,20 Hz, 1H), 3,04 (dd, J=14,12, 9,03 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H).

Eksempel 37

5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt:

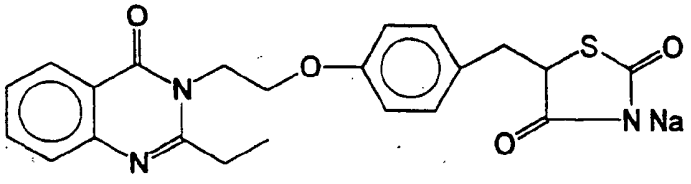


Tittelforbindelsen (348 mg, 81%) ble oppnådd fra 5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion (409 mg, 1 mmol) (oppnådd fra eksempel 36) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 28. Smeltepunktet var 317°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,11 (d, J=7,88 Hz, 1H), 7,79 (t, J=7,05 Hz, 1H), 7,59 (d, J=7,88 Hz, 1H), 7,48 (t, J=7,05 Hz, 1H), 7,08 (d, J=8,40 Hz, 2H), 6,83 (d, J=8,40 Hz, 2H), 4,44 (t, J=5,40 Hz, 2H), 4,26 (t, J=5,40 Hz, 2H), 4,06 (dd, J=10,43, 3,42 Hz, 1H), 3,28 (dd, J=13,8, 3,42 Hz, 1H), 2,62 (dd, J=13,8, 10,43 Hz, 1H), 2,71 (s, 3H).

Eksempel 38

5-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt:

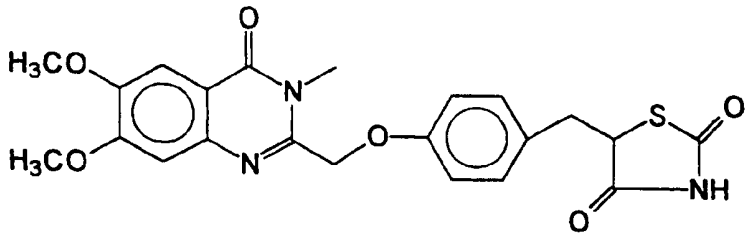


Tittelforbindelsen (700 mg, 68%) ble oppnådd fra 5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion (978 mg, 2,3 mmol) (oppnådd fra eksempel 24) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 28. Smeltepunktet var 280°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,15 (d, J=7,89 Hz, 1H), 7,82 (t, J=7,89 Hz, 1H), 7,65 (d, J=7,89 Hz, 1H), 7,51 (t, J=7,89 Hz, 1H), 7,11 (d, J=8,40 Hz, 2H), 6,83 (d, J=8,40 Hz, 2H), 4,48 (t, J=5,4 Hz, 2H), 4,27 (t, J=5,40 Hz, 2H),4,08 (dd, J=10,39, 3,12 Hz, 1H), 3,25 (dd, J=10,39, 3,12 Hz, 1H), 3,06 (q, J=7,15 Hz, 2H), 2,64 (dd, J=13,82, 10,39 Hz, 1H),1,34 (t, J=7,15 Hz, 3H).

Eksempel 39

5-[4-[[6,7-dimetoksy-3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenyl-metyl]tiazolidin-2,4-dion:

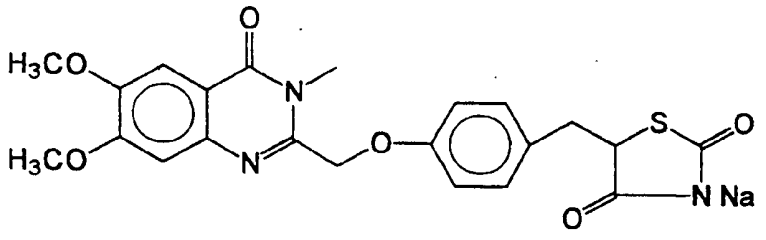


Tittelforbindelsen (1,0 g, 44%) ble oppnådd fra 4-[[2,4-diokso-1,3-tiazolidin-5-yl]-metyl]fenoksy]eddiksyre (1,05 g, 5,0 mmol), 2-amino-N-metylbenzamid (1,5 g, 5,34 mmol) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 22, metode B. Smeltepunktet var 252°C.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ 7,61 (s, 1H), 7,46 (s, 1H), 7,14 (d, J=8,72 Hz, 2H), 6,98 (d, J=8,72 Hz, 2H), 5,15 (s, 2H), 4,5 (dd, J=10,20, 3,30 Hz, 1H), 4,0 (s, 6H), 3,74 (s, 3H), 3,45 (dd, J=14,3, 3,30 Hz, 1H), 3,16 (dd, J=14,3, 10,20 Hz, 1H).

Eksempel 40

5-[4-[[6,7-dimetoksy-3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenyl-metyl]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt:

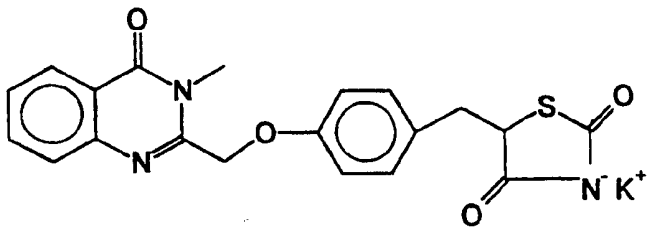


Tittelforbindelsen (140 mg, 64%) ble oppnådd fra 5-[4-[[(6,7-dimetoksy-3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion (210 mg, 0,46 mmol) (oppnådd fra eksempel 39) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 28. Smeltepunktet var 275°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 7,46 (s, 1H), 7,16 (s, 1H), 7,14 (d, J=7,50 Hz, 2H), 6,98 (d, J=7,50 Hz, 2H), 5,19 (s, 2H), 4,20 (dd, J=10,50, 3,50 Hz, 1H), 3,90 (s, 3H), 3,88 (s, 3H), 3,60 (s, 3H), 3,32 (dd, J=13,70 Hz, 3,50 Hz, 1H), 2,67 (dd, J=13,7, 10,0 Hz, 1H).

Eksempel 41

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt:

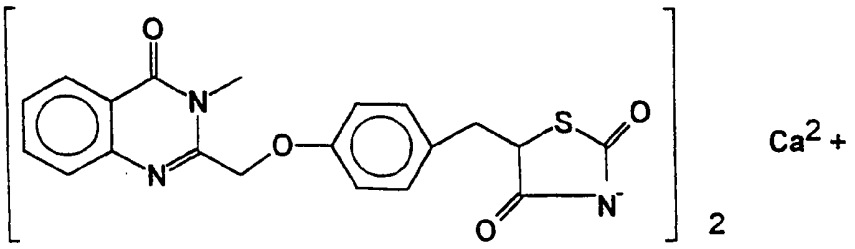


Til en omrørt oppløsning av 5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]-fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion (10,0 g, 25,3 mmol) (oppnådd fra eksempel 22) i 100 ml metanol ble det dråpevis satt en oppløsning av tBuOK (3,40 g, 30,3 mmol) i 50 ml metanol ved 30°C. I dette tidsrom oppløste suspensjonen seg langsomt og fullstendig og et hvitt faststoff precipiterte og dette ble omrørt ytterligere i 1 time. Faststoffet ble filtrert av og vasket med 20 ml metanol og tørket og man oppnådde tittelforbindelsen (9,8 g, 90%) med smeltepunkt 302°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,17 (d, J=7,89 Hz, 1H), 7,85 (t, J=7,52 Hz, 1H), 7,7 (d, J=7,89 Hz, 1H), 7,58 (t, J=7,52 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,63 Hz, 2H), 7,01 (d, J=8,63 Hz, 2H), 5,25 (s, 2H), 4,12 (dd, J=10,47, 3,56 Hz, 1H), 3,62 (s, 3H), 3,32 (dd, J=13,70, 3,56 Hz, 1H), 2,65 (dd, J=13,70, 10,47 Hz, 1H).

Eksempel 42

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion.kalsiumsalt:

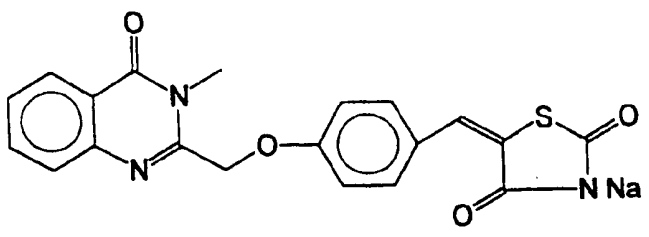


En blanding av 5-[4-[[3-[metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]-tiazolidin-2,4-dion (1,0 g, 2,53 mmol) (oppnådd fra eksempel 22) og $Ca(OH)_2$ (94 mg, 1,27 mmol) i 40 ml metanol ble nedsenket i et på forhånd oppvarmet oljebad ved 100°C og kokt under tilbakeløp i 4 timer. Reaksjonsblandingen ble avkjølt til romtemperatur og metanolen ble fullstendig fjernet under et redusert trykk ved 40-50°C. Det resulterende skumlignende faststoff ble triturert med eter. Den oppnådde hvite, krystallinske forbindelse ble filtrert og vasket med eter 85-10 ml) og tørket og man oppnådde tittelforbindelsen (1,025 g, 94%) med smeltepunkt 225°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,15 (d, J=7,89 Hz, 1H), 7,83 (t, J=7,89 Hz, 1H), 7,68 (d, J=7,89 Hz, 1H), 7,56 (t, J=7,89 Hz, 1H), 7,16 (d, J=8,35 Hz, 2H),7,01 (d, J=8,35 Hz, 2H), 5,24 (s, 2H), 4,23 (dd, J=10,38, 3,23 Hz, 1H), 3,61 (s, 3H), 3,33 (dd, J=13,70, 3,23 Hz, 1H), 2,70 (dd, J=13,7, 10,38 Hz, 1H).

Eksempel 43

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt:



Tittelforbindelsen (1,89 g, 90%)ble oppnådd fra 5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion (2,0 g, 5,09 mmol) (oppnådd fra eksempel 12) ved en prosedyre tilsvarende den som er beskrevet i eksempel 28. Smeltepunktet var 299°C.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): δ 8,18 (d, J=7,89 Hz, 1H), 7,86 (t, J=7,89 Hz, 1H), 7,69 (d, J=7,89 Hz, 1H), 7,59 (t, J=7,89 Hz, 1H), 7,52 (d, J=8,72 Hz, 2H), 7,28 (s, 1H), 7,21 (d, J=8,72 Hz, 2H), 5,35 (s, 2H), 3,64 (s, 3H).

Mutasjon i kolonier av laboratoriedyr og forskjellige sensitiviteter til diettregimer har gjort utviklingen av dyremodeller med ikke-insulin-avhengig diabetes assosiert med obesitet og insulinresistens, mulig. Genetiske modeller som db/db og ob/ob, se "Diabetes", (1982) 31(1): 1-6) i mus og fa/fa i sukkerrotter er utviklet av forskjellige laboratorier for å forstå patofysiologien for sykdom og testing av effektiviteten av nye antidiabetiske forbindelser ("Diabetes", (1983) 32: 830-838; "Annu. Rep. Sankyo Res. Lab." (1994) 46: 1-57). Homozygøse dyr, C57 BL/KsJ-db/db-mus utviklet ved Jackson Laboratory, USA, er obese, hyperglycemiske, hyperinsulinemiske og insulinresistente ("J. Clin. Invest.", (1990) 85: 962-967), mens heterozygøse er friske og normoglycemiske. I db/db-modellen utvikler mus progressivt insulinpeni med alderen, et trekk som generelt observeres i sene trinn av human type-II-diabetes når blodsukkernivået er utilstrekkelig kontrollert. Tilstanden av pankreas og dennes forløp varierer i henhold til modellene. Fordi modellen minner om type-II-diabetes mellitus, blir forbindelsene ifølge oppfinnelsen testet for blodsukker og triglycerider som senker aktiviteter.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen viste blodsukker- og triglyceridreduserende aktiviteter via forbedret insulinresistens. Dette ble demonstrert ved de følgende in vivo-forsøk.

C57BL/KsJ-db/db-hannmus med alder 8 til 14 uker og med kroppsvekt i området 35 til 60 g, tilveiebragt fra Jackson Laboratory, USA, ble benyttet i forsøket. Musene ble gitt standardnæringer (National Institute of Nutrition, Hyderabad, India) og surgjort vann ad libitum. Dyrene med mer enn 300 mg/dl blodsukker ble benyttet for test. Antallet dyr i hver gruppe var 4.

De vilkårlige blodsukker- og triglyceridnivåer ble målt ved samling av blod (100 µl) via orbitalsinus ved bruk av hepariniserte kapillærer i rør inneholdende EDTA som ble sentrifugert for å oppnå plasma. Plasmaglucose- og triglyceridnivåene ble målt spektro-

metrisk ved bruk av glucoseoksydase- og glycerol-3-PO_4-oksydase/peroksydase-enzymet (Dr. Reddy's Lab. Diagnostic Division Kits, Hyderabad, India) metodene respektivt. På den 6. dag ble blodprøvene samlet en time efter administrering av prøve-forbindelsen/bærer for å bedømme den biologiske aktivitet.

Testforbindelsene ble suspendert på 0,25% karboksymetylcellulose og administrert til testgruppen i en mengde av 10 mg til 100 mg/kg via oral "gavage" i 6 dager. Kontroll-gruppen fikk bærer (dose 10 ml/kg). Trolitazon (100 mg/kg, daglig dose) ble benyttet som standardmedikament som viste 28% reduksjon i det vilkårlige blodsukkernivå den 6. dag.

Blodsukker- og triglyceridreduserende aktiviteter av prøveforbindelsen ble beregnet i henhold til formelen:

$$\text{Blodsukker/triglyceridreduserende aktivitet (\%)} = 1 - \frac{DT / DC}{TC / ZC} x100$$

der
ZC = dag 0 kontrollgruppeverdi
DC = dag 0 behandlergruppeverdi
TC = testdag kontrollgruppeverdi
DT = testdag behandlergruppeverdi

Ingen ugunstige virkninger ble observert for noen av de nevnte forbindelser ifølge oppfinnelsen i testen ovenfor.

Forbindelsene ifølge oppfinnelsen viste også kolesterolreduserende aktivitet i de benyttede forsøksdyr.

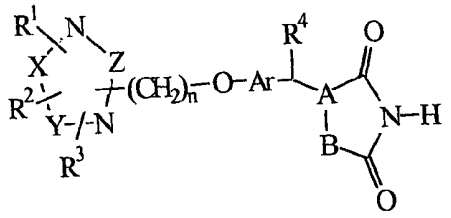
Forbindelse	Dose mg/kg/da	Behandlings-dager	Maksimal reduksjon av blodglucosenivået (%)	Triglycerid-reduksjon (%)
Eksempel 3	100	6	67	12
Eksempel 6	100	6	41	31
Eksempel 7	100	6	66	35
Eksempel 9	30	6	46	35
Eksempel 12	100	6	71	57
Eksempel 13	100	6	52	57
Eksempel 17	30	6	65	45
Eksempel 19	30	6	73	70
Eksempel 21	30	6	64	76
Eksempel 22	30	6	55	41
Eksempel 24	10	6	63	17
Eksempel 11	30	6	32	42
Eksempel 28	10	6	63	57

Forsøksresultatene fra db/db-mus antyder at de nye forbindelser ifølge oppfinnelsen også har terapeutisk anvendelighet som profylaktisk eller regulær behandling for obesitet, kardiovaskulære mangler som hypertensjon, hyperlipidemi og andre sykdommer; da det er kjent fra litteraturen at disse sykdommer er interrelatert hverandre.

P a t e n t k r a v

1.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d den generelle formel (I)



(I)

dens tautomere former, dens stereoisomerer, dens polymorfer, og dens farmasøytisk akseptable salter eller farmasøytisk akseptable solvater, der
en av X, Y eller Z betyr C=O eller C=S, en av de gjenværende av X, Y og Z betyr C= og den andre av de gjenværende X, Y og Z betyr C=C;
R^1, R^2 og R^3 er substituenter enten på X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl, fenyl C_{1-6} alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino eller C_{1-6}alkoksy C_{1-6}alkyl forutsatt at når R^1, R^2 eller R^3 er på et nitrogenatom betyr den ikke hydrogen;
eller hvilken som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol- eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksygruppe;
i det den bindende gruppe representert ved $-(CH_2)_n-O-$ kan være festet enten via nitrogenatom eller via X, Y, og Z der n er et helt tall fra 1-4;
Ar betyr fenyl eller naftylen, eventuelt substituert med en C_{1-3}alkoksygruppe;
R^4 betyr hydrogen eller danner en binding sammen med nabogruppen A;
A betyr et nitrogenatom eller en gruppe CR^5 der R^5 betyr hydrogen,
R^5 danner en binding sammen med R^4;
B betyr et oksygen- eller svovelatom når A er CR^5 og B betyr et oksygenatom når A er et nitrogenatom.

2.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at X er C=O eller C=S og Y og Z er valgt blant =C og C=C.

3.

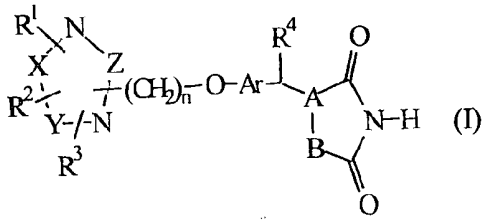
Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Y er C=O eller C=S og X og Z er valgt blant =C og C=C.

4.

Forbindelse ifølge krav 1, k a r a k t e r i s e r t v e d at Z er C=O eller C=S og X og Y er valgt blant =C og C=C.

5.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel (I)



(I)

der en av X, Y eller Z betyr C=O eller C=S og en av de gjenværende X, Y og Z betyr C= og den andre av de gjenværende X, Y og Z betyr C=C;

R^1, R^2 og R^3 er substituenter enten på X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3. C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl, fenyl C_{1-6}alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino eller C_{1-6}alkoksy C_{1-6}alkyl, forutsatt at når R^1, R^2 og R^3 er på et nitrogenatom betyr den ikke hydrogen; eller hvilke som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet kan danne en fenyl-, pyridyl-, pyrazol- eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med C_{1-6}alkyl eller C_{1-6}alkoksy;

den bindende gruppe representert ved $-(CH_2)_n$-O- kan være festet via et nitrogenatom, der n er et helt tall fra 1-4;

Ar betyr en fenyl- eller en naftylengruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-3}alkoksygruppe;

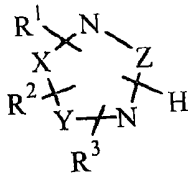
R^4 betyr hydrogen;

A betyr et nitrogenatom eller CR^5 der R^5 betyr hydrogen,

og B betyr et oksygen- eller svovelatom, når A er CR^5 og B betyr et oksygenatom når A er et nitrogenatom

k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

(a) omsetning av en forbindelse med formel (IV)



(IV)

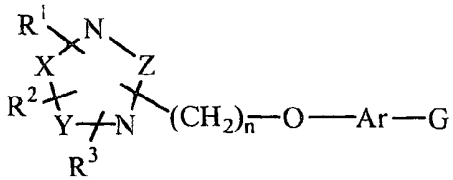
dens tautomere former, stereoisomerer, polymorfer og farmasøytisk akseptable salter eller farmasøytiske akseptable solvater, der en av X, Y, eller Z betyr C=O eller C=S, en a de gjenværende X, Y og Z betyr C= og den andre av de gjenværende X, Y og Z betyr C=C; R^1, R^2 og R^3 er substituenter enten på X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl, fenyl C_{1-6}alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino eller C_{1-6}alkoksyC_{1-6}alkyl forutsatt at når R^1, R^2 R^3 er på et nitrogenatom betyr de ikke hydrogen; eller hvilken som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol- eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksygruppe;

idet den forbindende gruppe representert ved -$(CH_2)_n$-O- kan være bundet enten via nitrogenatomet eller via X, Y eller Z, idet n er et helt tall fra 1-4.

der X, Y, Z, R^1, R^2 og R^3 er som definert ovenfor og H-atomet er festet til et av nitrogenatomene på ringen, med en forbindelse med formel (V)

$$L^1\text{-}(CH_2)_n\text{-O-Ar-G} \qquad (V)$$

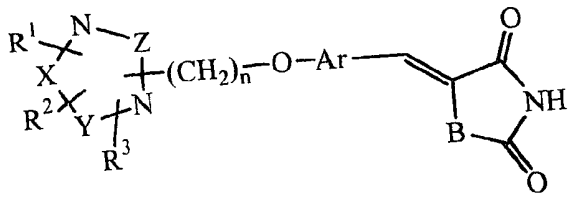
der Ar og n er som angitt ovenfor og L^1 er et halogenatom eller en avspaltbar gruppe og G er en CHO-gruppe for å gi en forbindelse med formel (III)



(III)

der G betyr -CHO-gruppen og X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, n og Ar er som angitt ovenfor;

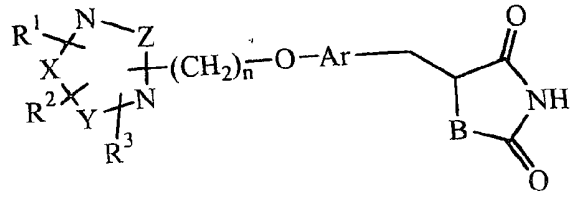
(b) omsetning av forbindelsen med den generelle formel (III) som oppnådd i trinn (a) ovenfor med tiazolidin-2,4-dion eller oksazolidin-2,4-dion for å gi en forbindelse med formel (X)



(X)

der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt ovenfor og B betyr et svovel- eller oksygenatom, og fjerning av vannet som dannes under reaksjonen, og

(c) å redusere forbindelsen med formel (X) som oppnådd i trinn (b) for å oppnå forbindelsen med formel (XI)

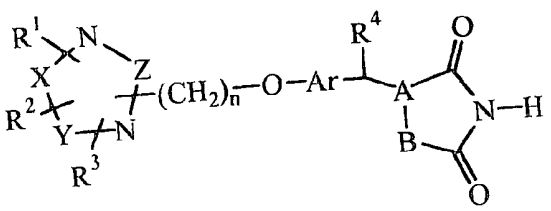


(XI)

der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt tidligere og B betyr et svovel- eller et oksygenatom.

6.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)



(I)

dens tautomere former, dens stereoisomerer, dens polymorfer, dens farmasøytisk akseptable salter eller dens farmasøytisk akseptable solvater, der en av X, Y eller Z betyr C=O eller C=S, en av de gjenværende X, Y og Z betyr C= og den andre av de gjenværende X, Y og Z betyr C=C;

R^1, R^2 og R^3 er substituenter enten på X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl, fenyl(C_{1-6})alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino eller C_{1-6}alkoksyalkyl forutsatt at når R^1, R^2 eller R^3 er på et nitrogenatom betyr den ikke hydrogen; eller et hvilket som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksygruppe;

den forbindende gruppe som representeres ved $-(CH_2)_n$-O- kan være festet enten via nitrogenatomet eller via X, Y eller Z der n er et helt tall i området 1-4;

Ar betyr fenyl- eller naftylen som eventuelt er substituert med en C_{1-3}alkoksygruppe;

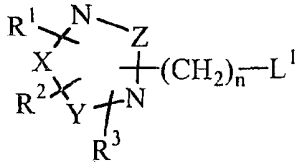
R^4 betyr hydrogen eller danner en binding med nabogruppen A;

A betyr et nitrogenatom eller en gruppe CR^5 der R^5 betyr hydrogen, eller R^5 danner en binding sammen med R^4;

B betyr et oksygen- eller svovelatom når A er CR^5 og B betyr et oksygenatom når A er et nitrogenatom, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

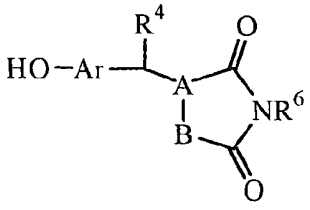
a)

omsetning av en forbindelse med formel (VIII)



(VIII)

der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z og n er som angitt ovenfor og L^1 er et halogenatom eller en avspaltbar gruppe, med en forbindelse med formel (XII)

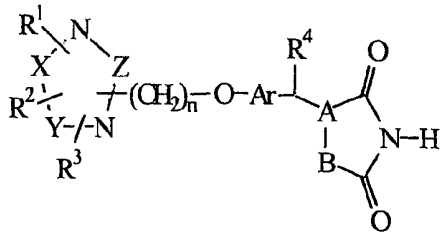


(XII)

der R^4, A, B og Ar er som definert ovenfor og R^6 er hydrogen eller en nitrogenbeskyttende gruppe, som fjernes ved konvensjonelle metoder.

7.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I):



(I)

dens tautomere former, dens stereoisomerer, dens polymorfer, dens farmasøytisk akseptable salter eller dens farmasøytisk akseptable solvater, der en av X, Y og Z betyr C=O eller C=S, en av de gjenværende X, Y og Z betyr C= og den andre av de gjenværende X, Y og Z betyr C=C;

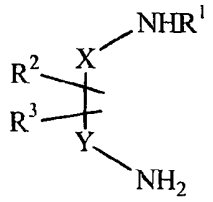
R^1, R^2 og R^3 er substituenter enten på X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl, fenylC_{1-6}alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino eller forutsatt at når R^1, R^2 og R^3 er på et nitrogenatom betyr den ikke hydrogen, halogen eller nitro; eller hvilke som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksygruppe; den bindende gruppe representert ved $-(CH_2)_n$-O- kan være festet enten via nitrogenatom eller via X, Y eller Z der n er et helt tall fra 1-4;

Ar betyr en fenyl- eller en naftylengruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-3}alkoksygruppe; R^4 betyr hydrogen eller danner en binding sammen med nabogruppen A;

A betyr et nitrogenatom eller en gruppe CR^5 der R^5 betyr hydrogen, eller R^5 betyr en binding sammen med R^4;

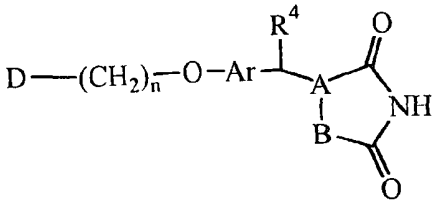
B betyr et oksygen- eller et svovelatom når A er CR^5 og B betyr et oksygenatom når A er et nitrogenatom, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

(a) omsetning av en forbindelse med formel (XVII):



(XVII):

der R^1, R^2 og R^3 er som angitt ovenfor, X betyr C=O eller C=S og Y betyr C=C; eller R^2 og R^3 sammen med Y danner en cyklisk struktur som definert ovenfor, der X betyr C=O eller C=S, Y betyr C=C og R^1 er som angitt ovenfor, med en forbindelse med formel (XVIII)



(XVIII)

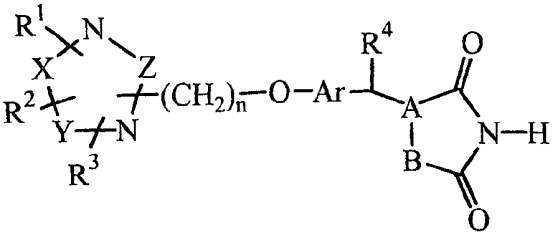
der Ar, R^4, A, B og n er som angitt tidligere, D er -CN eller $-C(OR^7)_3$, der R^7 er (C_{1-4})alkyl, eller $-C(=O)-R^8$ der R^8 er valgt blant -OH, Cl, Br, I, $-NH_2$, NHR eller OR der R er en lavere alkylgruppe; eller R^8 er $O-(C=O)-R^9$, der R^9 er en rett eller forgrenet (C_{1-5})alkylgruppe.

8.

Fremgangsmåte ifølge krav 7 der forbindelsene med formel XVII og XIIX utgjør en forbindelse med formel XIX der X, Y, R^1, R^2, R^3, R^4, n, Ar, A og B er som angitt i krav 8, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel XIX ringsluttes for å gi en forbindelse med formel I.

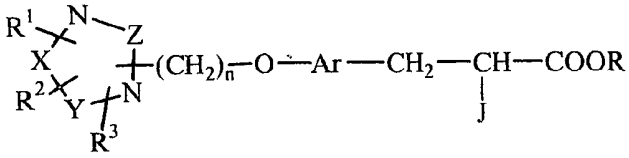
9.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I):



(I)

der A betyr CR^5, der R^5 er hydrogen og B betyr et oksygen- eller svovelatom og X, Y, Z, R^1, R^2, R^3, Ar og n er som angitt i et hvilket som helst av kravene 1-5, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter å omsette en forbindelse med formel (XIV):

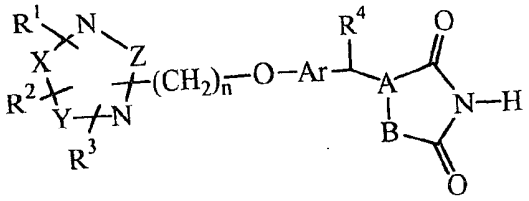


(XIV)

der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt tidligere, J er et halogenatom eller en hydroksygruppe og R er en lavere alkylgruppe, med urea når J er en hydroksygruppe og med tiourea når J er et halogenatom, og behandling med en syre.

10.

Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med formel (I)



(I)

dens tautomere former, dens steroisomerer, dens polymorfer, dens farmasøytisk akseptable salter eller dens farmasøytisk akseptable solvater, der en av X, Y og Z betyr C=O eller C=S, en av de gjenværende X, Y og Z betyr C= og den andre av de gjenværende X, Y og Z betyr C=C;

R^1, R^2 og R^3 er substituenter enten på X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl, fenyl(C_{1-6})alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino eller C_{1-6}alkoksyC_{1-6}alkyl forutsatt at når R^1, R^2 eller R^3 er på et nitrogenatom betyr den ikke hydrogen; eller hvilke som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol eller tienylgruppe, eventuelt substituert med en C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksy-gruppe; den forbindende gruppe representert ved $-(CH_2)_n$-O- kan være bundet enten via nitrogenatomet eller via X, Y og Z der n er et helt tall i området 1-4;

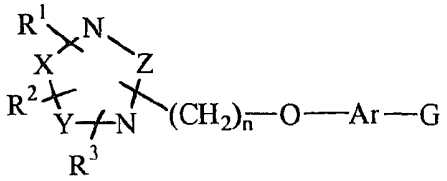
Ar betyr en fenyl- eller en naftylengruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-3}alkoksygruppe;

R^4 betyr hydrogen eller danner en binding sammen med nabogruppen A;

A betyr et nitrogenatom eller en gruppe CR^5 der R^5 betyr hydrogen, eller R^5 danner en binding med R^4;

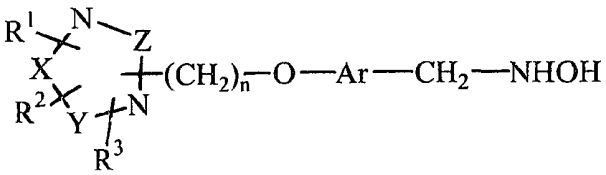
B betyr et oksygen- eller svovelatom når A er CR^5 og B betyr et oksygenatom når A er et nitrogenatom, k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

(a) omsetning av en forbindelse med formel (III):



(III)

der G betyr en CHO gruppen og andre symboler er som angitt tidligere, med hydroksylaminhydroklorid fulgt av alkalimetallborhydridreduksjon for å gi en forbindelse med formel (XVI)



(XVI)

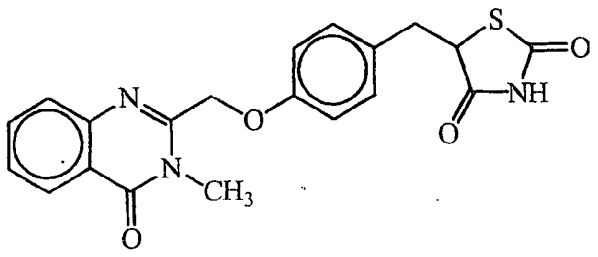
der alle symboler er som angitt tidligere, og

(b) omsetning av forbindelsen med formel (XVI) med halokarbonylisocyanat eller alkoksykarbonylisocyanat eller med kaliumisocyanat fulgt av behandling med

karbonyleringsmiddel for å gi en forbindelse med den generelle formel (I) der R^1, R^2, R^3, X, Y, Z, n og Ar er som angitt tidligere og A betyr et nitrogenatom og B betyr et oksygenatom.

11.

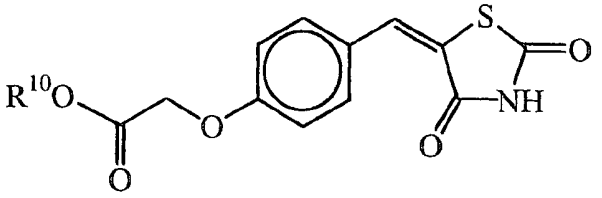
Fremgangsmåte for fremstilling av en forbindelse med den generelle formel (I) der X betyr C=O, Y betyr C=C, Z betyr =C, n er et helt tall 1, R^1 betyr metyl, B betyr et svovelatom, R^2 og R^3 sammen med Y danner en fenylring og er representert ved den generelle formel (XX):



(XX)

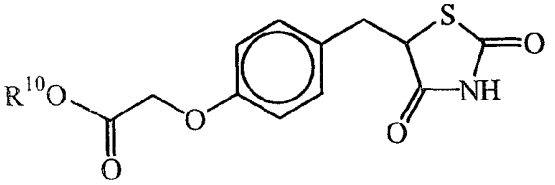
k a r a k t e r i s e r t v e d at den omfatter:

(a) å redusere en forbindelse med formel (XXI)



(XXI)

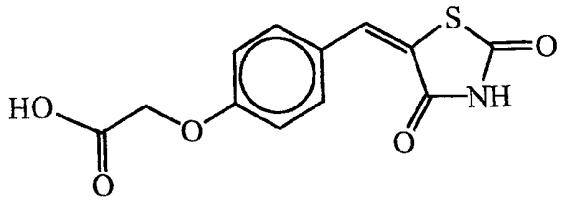
der R^{10} er en lavere alkylgruppe ved bruk av konvensjonelle reduksjonsbetingelser for å gi en forbindelse med formel (XXII)



(XXII)

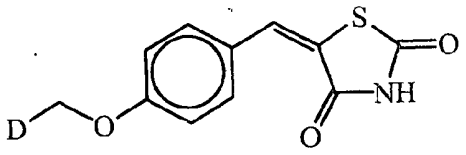
der R^{10} er som angitt ovenfor,

(b) hydrolysering av forbindelsen med formel (XXII) ved bruk av konvensjonelle betingelser for å gi en forbindelse med formel (XXIII)



(XXIII)

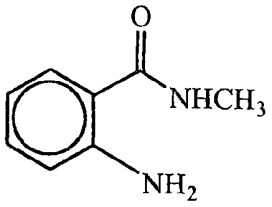
(c) omsetning av en forbindelse med formel (XXIII) med syrehalogenid eller halogeneringsmiddel for å oppnå en forbindelse med formel (XXIV)



(XXIV)

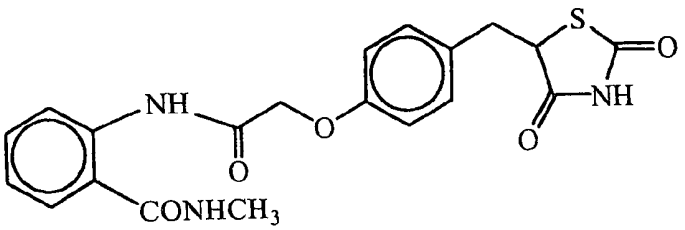
der D betyr COCl eller COBr eller -C(=O)-O-(C=O)-R^9, der R^9 betyr metyl eller t-butyl,

(d) omsetning av forbindelsen med formel (XXIV) med en forbindelse med formel (XXV)



(XXV)

for å gi en forbindelse med formel (XX) som definert ovenfor ved mellomliggende - dannelse av en forbindelse med formel (XXVI)



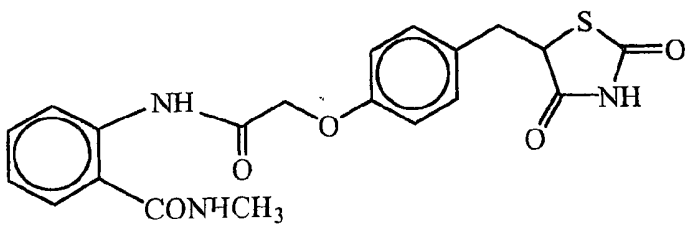
(XXVI)

og eventuelt,

(e) omdanning av forbindelsen med formel (XX) til farmasøytisk akseptable salter, polymorfer eller solvater derav.

12.

Fremgangsmåte ifølge krav 13, k a r a k t e r i s e r t v e d at forbindelsen med formel (XXVI)



(XXVI)

ringsluttes for å oppnå en forbindelse med formel (XX).

13.

Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d at den er valgt blant:
5-[4-[2-[2,4-dimetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-butyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-fenyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav og dens polymorfer,

5-[4-[[3-etyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[6,7-dimetoksy-2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]-tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]oksazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]oksazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]oksazolidin-2,4-dion og salter derav,

2-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]-1,2,4-oksadiazolidin-3,5-dion og salter derav,

2-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetyl]-1,2,4-oksadiazolidin-3,5-dion og salter derav,

2-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]-1,2,4-oksadiazolidin-3,5-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2,4-dimetyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-metyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[4-metyl-2-propyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-fenyl-6-okso-1,6-dihydro-1-pyrimidinyl]etoksy]fenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[[3-etyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetylen]tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]-3-metoksyfenylmetylen]-tiazolidin-2,4-dion og salter derav,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt og dens polymorfer,

5-[4-[2-[2-metyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt,

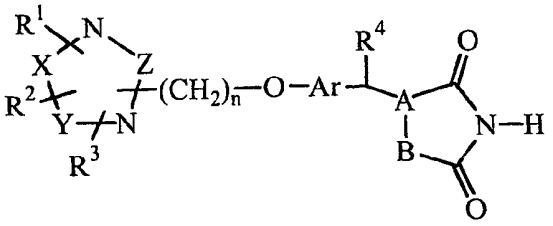
5-[4-[2-[2-etyl-4-okso-3,4-dihydro-3-kinazolinyl]etoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt,

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion.kaliumsalt, eller

5-[4-[[3-metyl-4-okso-3,4-dihydro-2-kinazolinyl]metoksy]fenylmetyl]tiazolidin-2,4-dion.natriumsalt.

14.

Farmasøytisk preparat, k a r a k t e r i s e r t v e d at det omfatter en forbindelse med formel (I)



(I)

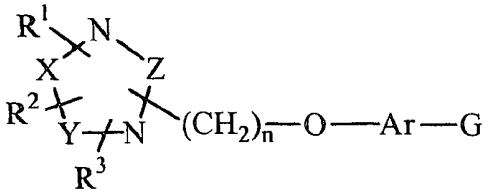
som angitt i et hvilket som helst av kravene 1 til 4 eller 13 og en farmasøytisk akseptabel bærer, diluent, eksipient, eller solvat.

15.

Farmasøytisk preparat ifølge krav 14, k a r a k t e r i s e r t v e d at den foreligger i form av en tablett, en kapsel, et pulver, en sirup, en oppløsning eller en suspensjon.

16.

Mellomprodukt, k a r a k t e r i s e r t v e d den generelle formel (III)



(III)

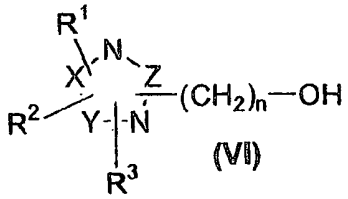
der G betyr -CHO, $-NH_2$, -CH=NOH, $-CH_2NHOH$, $-CH_2N(OH)CONH_2$ eller $-CH_2CH(J)-COOR$, der J betyr hydroksy eller et halogenatom og R betyr hydrogen, eller en lavere alkylgruppe;

en av X, Y og Z betyr C=O eller C=S, en av de gjenværende X, Y og Z betyr en gruppe C= og den andre av de gjenværende av X, Y og Z betyr en gruppe C=C;

R^1, R^2 og R^3 er substituenter på enten X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6}alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl, fenyl C_{1-6}alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino, eller C_{1-6}-alkoksyC_{1-6}alkyl, forutsatt at når R^1, R^2 og R^3 er på et nitrogenatom, betyr den ikke hydrogen; eller hvilke som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol- eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksygruppe;

den forbindende gruppe representert ved -$(CH_2)_n$-O- kan være festet enten via nitrogenatomet eller via X, Y eller Z, der n er et helt tall fra 1 til 4;
Ar betyr fenyl eller naftylen eventuelt substituert med C_{1-6}alkoksygruppe;
R^4 betyr hydrogen eller danner en binding sammen med nabogruppen A;
A betyr et nitrogenatom eller en gruppe CR^5 der R^5 betyr et hydrogen eller en R^5 danner en binding sammen med R^4;
B betyr en oksygen- eller svovelatom når A er CR^5 og B betyr et oksygenatom når A er et nitrogenatom.

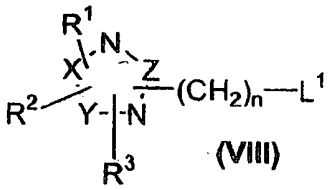
17.
Forbindelse, k a r a k t e r i s e r t v e d den generelle formel (VI)



(VI)

dens tautomere former, stereoisomerer, polymorfer og farmasøytisk akseptable salter eller farmasøytiske akseptable solvater, der en av X, Y, eller Z betyr C=O eller C=S, en a de gjenværende X, Y og Z betyr C= og den andre av de gjenværende X, Y og Z betyr C=C; R^1, R^2 og R^3 er substituenter enten på X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl, fenyl C_{1-6}alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino eller C_{1-6}alkoksyC_{1-6}alkyl forutsatt at når R^1, R^2 R^3 er på et nitrogenatom betyr de ikke hydrogen; eller en hvilken som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol- eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksygruppe; idet den forbindende gruppe representert ved -$(CH_2)_n$-O- kan være bundet enten via nitrogenatomet eller via X, Y eller Z, idet n er et helt tall fra 1-4.

18.
Forbindelser, k a r a k t e r i s e r t v e d den generelle formel (VIII)



(VIII)

dens tautomere former, stereoisomerer, polymorfer og farmasøytisk akseptable salter eller farmasøytiske akseptable solvater, der en av X, Y, eller Z betyr C=O eller C=S, en a de gjenværende X, Y og Z betyr C= og den andre av de gjenværende X, Y og Z betyr C=C; R^1, R^2 og R^3 er substituenter enten på X, Y eller Z eller på et nitrogenatom og kan være like eller forskjellige og bety hydrogen, CF_3, C_{1-6} alkyl, C_{1-6}alkoksy, fenyl fenyl C_{1-6}alkyl, C_{1-4}acylamino, C_{1-6}alkylamino eller C_{1-6}alkoksyC_{1-6}alkyl forutsatt at når R^1, R^2 R^3 er på et nitrogenatom betyr de ikke hydrogen; eller hvilken som helst to av R^1, R^2 og R^3 sammen med naboatomene hvortil de er bundet danner en fenyl-, pyridyl-, pyrazol- eller tienylgruppe som eventuelt er substituert med en C_{1-6}alkyl- eller C_{1-6}alkoksygryppe; idet den forbindende gruppe representert ved $-(CH_2)_n-O-$ kan være bundet enten via nitrogenatomet eller via X, Y eller Z, der n er et helt tall fra 1-4, og L' er halogenatom eller en avspaltbar gruppe.

19.

Fremgangsmåte ifølge et hvilke som helst av kravene 6, 7, 8, 11, og 12, k a r a k t e r i s e r t v e d at den videre omfatter omdanning av forbindelsen med formel (I) til dens farmasøytiske akseptable salter, polymorfer eller solvater.