



УКРАЇНА

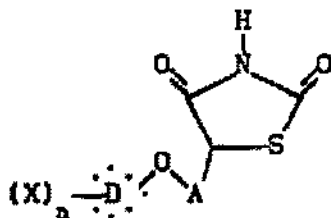
(19) UA (11) 57024 (13) C2

(51) 7 C07D277/34; A61K31/426

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВИНАХІД**(54) 5-ФЕНОКСИАЛКИЛ-2,4-ТІАЗОЛІДИНДІОНИ, СПОСІБ ЇХ ОДЕРЖАННЯ (ВАРІАНТИ), ПРОМІЖНІ СПОЛУКИ ТА ФАРМАЦЕВТИЧНА КОМПОЗИЦІЯ**

1

(21) 99010018
(22) 02 06 1997
(24) 16 06 2003
(86) PCT/EP97/02851, 02 06 1997
(31) 96/07 070
(32) 07 08 1996
(33) FR
(46) 16 06 2003, Бюл. № 6, 2003 р.
(72) Моинет Герард, FR, Боттон Герард, FR, Пругнард Етьенн, FR, Доар Літан, FR, Кергоат Мішелін, FR, Месангеау Дідьєр, FR
(73) МЕРК ПАТЕНТ ГМБХ, DE
(56) WO 9605186 A, 22 02 1996
EP 0612743 A, 31 08 1994
EP 0643050 A, 15 03 1995
EP 0008203 A, 20 02 1980
(57) 1 5-Феноксиалкил-2,4-тиазолидиндионы общей формулы I



где А представляет неразветвленную или разветвленную алкиленовую группу, содержащую от 2 до 16 атомов углерода, которая насыщена и необязательно замещена гидроксильной или фенильной группой, D представляет моно- или дициклическую ароматическую группу,

X выбран из группы, включающей водород, алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, алкоксиалкильную группу, в которой алкокси и алкильные группы имеют от 1 до 6 атомов углерода, галоген, циано, карбокси, или

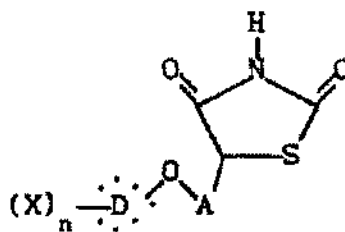
D представляет дициклическую ароматическую группу, которая может содержать один или два атома кислорода, и X обозначает водород,

n равно целому числу от 1 до 3, при условии, что если А представляет бутилен, то (X)-D не

представляет 4-хлорфенильную группу, в свободной форме или в форме фармакологически приемлемых солей

2

2 Соединение по п. 1 в форме сольватов с водой
3 Соединение по п. 1 или 2 в форме фармакологически приемлемых основных солей
4 Соединение по одному из пп. 1-3, выбранное из группы, состоящей из
5-[3-(4-фторфенокси)пропил]-2,4-тиазолидиндиона,
5-(2-феноксиэтил)-2,4-тиазолидиндиона,
5-[2-(4-фторфенокси)этил]-2,4-тиазолидиндиона,
5-[[1-гидрокси-2-(4-фторфенокси)этил]-2,4-тиазолидиндиона,
5-[[2-гидрокси-3-(4-фторфенокси)]пропил]-2,4-тиазолидиндиона,
5-[1-метил-2-феноксиэтил]-2,4-тиазолидиндиона,
5-[2-(4-цианофенокси)этил]-2,4-тиазолидиндиона,
5-[2-(2-фторфенокси)этил]-2,4-тиазолидиндиона,
5-[2-(2-нафтилокси)этил]-2,4-тиазолидиндиона, и их фармакологически приемлемых солей
5 Способ получения соединений общей формулы I по п. 1



где D представляет моно- или дициклическую ароматическую группу,

X выбран из группы, включающей водород, алкильную группу, содержащую от 1 до 6 атомов углерода, алкоксиалкильную группу, в которой алкокси и алкильные группы имеют от 1 до 6 атомов углерода, галоген, циано, карбоксил, или D представляет дициклическую ароматическую группу, которая может содержать один или два атома кислорода, и X обозначает водород,

A представляет неразветвленную или разветвленную алкиленовую группу, содержащую от 2 до 16 атомов углерода,

n равно целому числу от 1 до 3,

при условии, что если А представляет бутилен, то

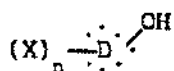
(X)-D не может представлять 4-хлорфенильную группу, отличающийся тем, что

(13) C2

(11) 57024

(19) UA

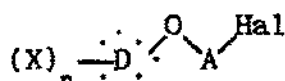
соединение формулы II



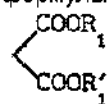
где X, D и n такие, как определено выше, подвергают взаимодействию с дигалоалкиленом формулы III



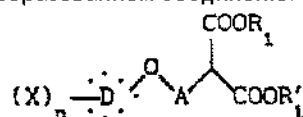
где Hal представляет атом хлора или брома, A представляет алкиленовую группу, такую, как определено выше, в присутствии основного агента, с образованием соединения общей формулы IV



где Hal, X, D, n и A такие, как определено выше, которое подвергают реакции с диалкилмалонатом формулы V

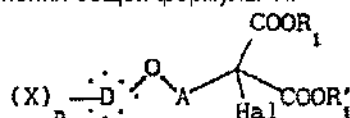


где R₁ и R'₁ представляет алкил, в присутствии алкоголята щелочного металла, с образованием соединения общей формулы VI



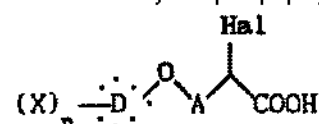
где X, D, n, A, R₁ и R'₁ такие, как определено выше,

которое подвергают галогенированию действием галогенирующего агента, с образованием соединения общей формулы VII

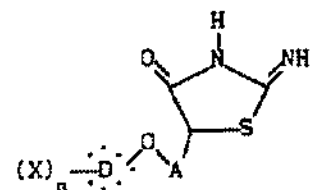


где Hal X, D, n, A, R₁ и R'₁ такие, как определено выше,

которое нагревают при кипячении с обратным холодильником в кислой среде, получая α-галогенкислоту общей формулы VIII



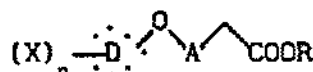
где Hal, X, D, n и A такие, как определено выше, которую подвергают реакции с тиомочевинной, получая 2-имино-4-тиазолидинон общей формулы IX



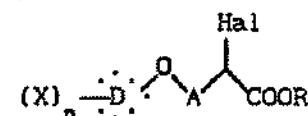
где X, D, n и A такие, как определено выше, кото-

рый гидролизуют в кислой среде с получением 2,4-тиазолидиндиона общей формулы I

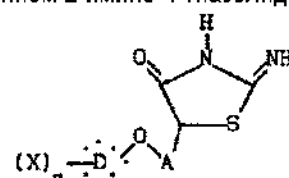
6 Способ получения соединений общей формулы I по п 1, отличающийся тем, что соединение формулы X



где R представляет алкил, X, D, n и A такие, как определено выше, подвергают галогенированию с образованием α-галогенированного сложного эфира общей формулы XI



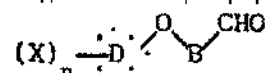
где Hal представляет атом хлора или брома, X, D, n и A такие, как определено выше, который подвергают реакции с тиомочевинной с образованием 2-имино-4-тиазолидиндиона формулы IX



где X, D, n и A такие, как определено выше, который гидролизуют в кислой среде с образованием соединения общей формулы I

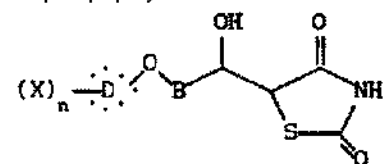
7 Способ получения соединений общей формулы I по п 1, отличающийся тем, что соединение формулы IV, такое, как определено выше, подвергают взаимодействию с дианионом 2,4-тиазолидиндиона, полученного реакцией производного щелочного металла с 2,4-тиазолидиндионом, с образованием соединения общей формулы I

8 Способ получения соединений общей формулы I по п 1, отличающийся тем, что альдегидное соединение общей формулы XII



где B представляет неразветвленную или разветвленную алкиленовую группу, содержащую от 1 до 15 атомов углерода,

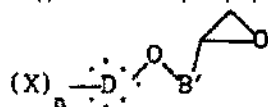
X, D и n такие, как определено выше, подвергают взаимодействию с дианионом 2,4-тиазолидиндиона, полученного реакцией производного щелочного металла с 2,4-тиазолидиндионом, с образованием соединения общей формулы XIII



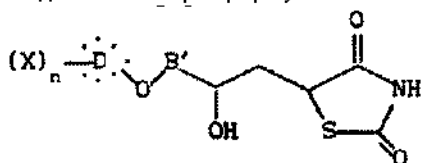
где B, X, D и n такие, как определено выше, которое превращают в дегидроксилированное производное общей формулы I

9 Способ получения соединений общей формулы

I по п 1, отличающийся тем, что оксирановое соединение общей формулы XIV

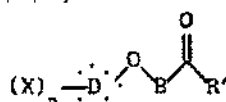


где B' представляет неразветвленную или разветвленную алкиленовую группу, содержащую от 1 до 14 атомов углерода, X, D и n такие, как определено выше, полученное реакцией эпигалогенгидрина с соответствующим ароматическим производным, подвергают взаимодействию с дианионом 2,4-тиазолидиндиона, полученным реакцией производного щелочного металла с 2,4-тиазолидиндионом, с образованием соединения общей формулы XV

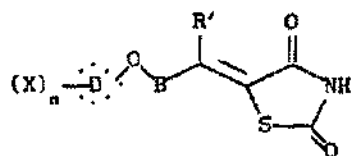


которое превращают в дегидроксилированное производное общей формулы I

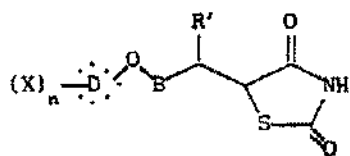
10 Способ получения соединений общей формулы I по п 1, отличающийся тем, что кетон общей формулы XVI



где R' представляет неразветвленную или разветвленную алкильную группу, необязательно замещенную гидрокси, или фенил, X, D, n и B такие, как определено выше, подвергают взаимодействию с 2,4-тиазолидиндионом в присутствии органического основания и затем в кислой среде с образованием соединения общей формулы XVII

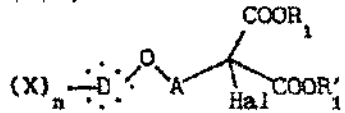


где X, D, n и B такие, как определено выше, двойную связь которого затем гидрируют действием водорода в присутствии катализатора с образованием соединения общей формулы I, где алкильная цепь является разветвленной цепью



где X, D, n и B такие, как определено выше

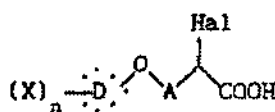
11 Производные дикарбоновой кислоты общей формулы VII



образованные во время синтеза,

где X, D, n, A, Hal, R₁ и R'₁ имеют значения, указанные выше, в качестве промежуточных соединений

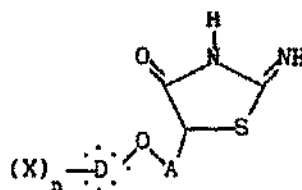
12 Производные α-галогенкислоты общей формулы VIII



образованные во время синтеза,

где X, D, n, A и Hal имеют значения, указанные выше, в качестве промежуточных соединений

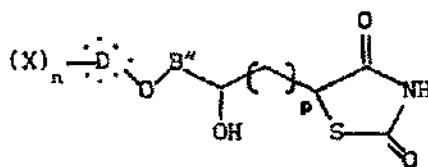
13 Производные 2-имино-4-тиазолидинона общей формулы IX



образованные во время синтеза,

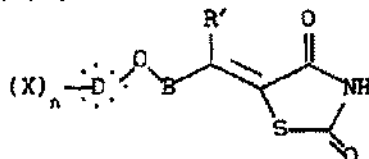
где X, D, n и A имеют значения, указанные выше, в качестве промежуточных соединений

14 Производные 2,4-тиазолидиндиона, образованные во время синтеза, общей формулы



где B'' представляет собой B или B', p = 0, когда B'' представляет собой B, и p=1, когда B'' представляет собой B', при этом B представляет неразветвленную или разветвленную алкиленовую группу, содержащую от 1 до 15 атомов углерода, B' представляет неразветвленную или разветвленную алкиленовую группу, содержащую от 1 до 14 атомов углерода, X, n и D имеют значения, указанные выше, в качестве промежуточных соединений

15 Производные 2,4-тиазолидиндиона общей формулы XVII



образованные во время синтеза,

где X, n, D, B и R' имеют значения, указанные выше,

в качестве промежуточных соединений

16 Фармацевтическая композиция, обладающая антидиабетической активностью, содержащая активный ингредиент в комбинации или смеси с фармацевтически приемлемым нетоксичным инертным носителем или наполнителем, отличающаяся тем, что в качестве активного ингредиента она содержит соединение общей формулы I по п 1

17 Фармацевтическая композиция по п 16, отличающаяся тем, что носитель или наполнитель

является одним из носителей или наполнителей, которые подходят для введения парентеральным, дигестивным, ректальным, чрезкожным путем или через слизистую оболочку

Настоящее изобретение относится к области химии, и более конкретно, к области терапевтической химии

Более определенно, предметом настоящего изобретения являются новые производные 2,4-тиазолидиндиона, а именно, 5-феноксипил-2,4-тиазолидиндионы, способы их получения, их использование в качестве антидиабетических агентов и при лечении метаболического синдрома инсулиновой устойчивости и содержащие их фармацевтические композиции

Различные производные 2,4-тиазолидиндиона уже были описаны в качестве антидиабетических агентов (Takeda, Patent EP 193 256, Sankyo Patent EP 207 581)

Соединения, описанные ранее, были в основном тиазолидиндионами, замещенными в положении 5 бензилом, другими словами, соединениями, имеющими алкиленовую цепь, содержащую только один атом углерода между кольцом тиазолидина и арильной группой

Структура этих соединений содержала в общем варианты заместителя арильного кольца бензильного радикала

Соединения, обладающие структурами, ранее описанными, и проявляющие значительную гипогликемическую и гипотриглицеридемическую активность, имеют в качестве связи в положении 5 группу $R-O-Ar-CH_2-$

Эти варианты эксклюзивно влияли на заместитель R у кислорода в пара-положении фенила

Некоторые из этих соединений, кроме их фармакологических свойств, проявляют феномен гепатотоксичности (Takachi Sohda, Chem Pharm Bull 30 (1982) 3580)

Известно, что при инсулин-независимом диабете снижение в эффективности инсулина ведет к гипергликемии

Снижение в "активности" инсулина связывается, с одной стороны, с панкреатическим дефектом в инсулиновой восприимчивости к глюкозе и, с другой стороны, с печеночной и периферической (мышцы - жировые ткани) инсулиновой устойчивостью

Некоторые применяемые в настоящее время антидиабетические препараты стимулируют в основном секрецию инсулина без повышения инсулиновой устойчивости и имеют в качестве основного недостатка ухудшение в течение долгого периода времени диабетического состояния из-за истощения β -панкреатических клеток

Другие антигипергликемические средства, такие как метформин и соединения, имеющие структуру 2,4-тиазолидиндиона, повышают чувствительность к инсулину

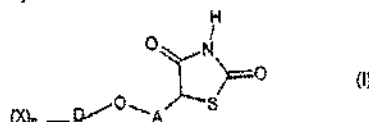
Эти тиазолидиндионы ослабляют гликемию без стимуляции секреции инсулина и оказываются

18 Фармацевтическая композиция по п 16 или 17, отличающаяся тем, что содержание активного ингредиента составляет от 1 до 200 мг в расчете на разовую дозу

более активными при инсулиновой устойчивости с гиперинсулинизмом

Соединения настоящего изобретения являются новыми и отличаются от других производных 2,4-тиазолидиндиона свойствами, которыми соединения известного уровня техники не обладают отсутствием действия на секрецию инсулина, действием на инсулиновую устойчивость, отсутствием гепатотоксического действия, активностью у больных диабетом в случае диабета без гиперинсулинизма

Предметом настоящего изобретения являются в частности новые 5-феноксипил-2,4-тиазолидиндионы, соответствующие общей формуле I



в которой A представляет неразветвленную или разветвленную алкиленовую группу, содержащую от 2 до 16 атомов углерода, D представляет гомо- или гетероуглеродную моно-, ди- или трициклическую ароматическую структуру, которая может включать один или несколько гетероатомов, X представляет заместитель ароматической структуры, выбранный из группы, включающей водород, алкильную группу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, алкоксигруппу, имеющую от 1 до 6 атомов углерода, алкоксиалкильную группу, в которой алкокси и алкильная группы такие, как определено выше, арильную группу, определенную как ароматическую циклическую структуру, содержащую одно или два кольца, необязательно включающую один или два гетероатома в кольце, такую как, например, фенил или α -нафтил или β -нафтил, алкильную группу, в которой алкильная группа такая, как определяется выше, и арильная группа такая, как определяется выше, и необязательно содержит один или несколько заместителей, алкиларильную группу, алкильная и арильная части которой такие, как определяются выше, галоген, трифторметил, циано, гидроксил, нитро, amino, карбоксил, алкоксикарбонил, карбоксамид, сульфонил, сульфон, сульфонамид, сульфоамид, алкилсульфониламино, ациламино, трифторметокси, n равно целому числу, начиная от 1 и до 3, при условии, что, если A представляет

бутильный радикал, то $(X)_n - D$ не представляет 4-хлорфенильную группу

В предшествующем тексте среди ароматических радикалов D могут быть указаны в качестве гомоуглеродных структур фенильный, α -нафтильный, β -нафтильный или флуоренильный

радикал

Среди гетероциклических ароматических радикалов могут быть указаны пиридил, кольцо хинолина или карбазолил

Что касается изобретения, алкильная группа определяется как имеющая от 1 до 6 атомов углерода и в особенности радикал метил, этил, пропил, изопропил, бутил, изобутил, трет-бутил или пентил и тому подобное, алкоксигруппа определяется как имеющая от 1 до 6 атомов углерода и в особенности радикал метокси, этокси, пропокси, изопропокси, бutoкси или изобutoкси и тому подобное, группа галоген определяется как фтор, хлор, бром или йод

Алкиленовая цепь A представляет неразветвленную или разветвленную углеводородную цепь, имеющую от 2 до 16 атомов углерода, которая насыщена или имеет одну или несколько этиленовых связей, необязательно замещена гидроксильным радикалом или фенильным радикалом. Примером такой цепи будет этиленовый или пропиленовый радикал

Настоящее изобретение относится также к таутомерным формам соединений общей формулы I, энантиомерам, диастереоизомерам и эпимерам этих соединений, а также их сольватам

Можно предположить, что кетонные функциональные группы, которые присутствуют на кольце тиазолидина, могут енолизироваться и давать моноенолы

Производные тиазолидиндиона общей формулы I, которые обладают кислотным протоном на азоте кольца тиазолидиндиона, могут в этом случае образовывать соль и существовать в форме основных солей

Примеры основных солей соединений общей формулы I включают фармакологически приемлемые соли, такие как натриевые соли, калиевые соли, магниевые соли, кальциевые соли, соли аминов и другие соли такого же типа (алюминия, железа, висмута и тому подобное). Соли аминов, которые фармакологически неприемлемы, могут служить в качестве средств для идентификации, очистки или разделения на оптические антиподы

Среди соединений общей формулы I по настоящему изобретению можно указать более конкретно в качестве соединений в настоящее время предпочтительных

- 5-[3-(4-фторфенокси)пропил]-2,4-тиазолидиндион,
- 5-(2-феноксипропил)-2,4-тиазолидиндион,
- 5-[2-(4-фторфенокси)этил]-2,4-тиазолидиндион,
- 5-[[1-гидрокси-2-(4-фторфенокси)]этил]-2,4-тиазолидиндион,
- 5-[[2-гидрокси-3-(4-фторфенокси)]пропил]-2,4-тиазолидиндион,
- 5-[1-метил-2-феноксипропил]-2,4-тиазолидиндион,
- 5-[2-(4-хлорофенокси)этил]-2,4-тиазолидиндион,
- 5-[2-(2-фторфенокси)этил]-2,4-тиазолидиндион,
- 5-[2-(2-нафтилокси)этил]-2,4-тиазолидиндион и их фармакологически приемлемые соли

Изобретение, относится также к способам по-

лучения 5-феноксипропил-2,4-тиазолидиндиона общей формулы I

Способ синтеза по настоящему изобретению (путь A) является малоновым синтезом, который заключается в том, что соединение формулы II



в которой X, D и n такие, как определено выше, подвергают действию дигалоалкилека формулы III



в которой Hal представляет атом хлора или брома,

A представляет алкиленовый радикал, определяемый как указано выше,

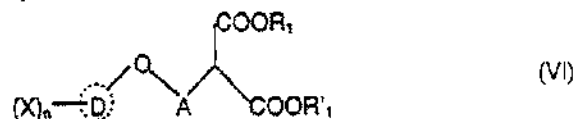
в присутствии основного агента с образованием соединения общей формулы IV



в которой X, D, n и A такие, как определено выше, которое подвергают действию диалкилмалоната формулы V

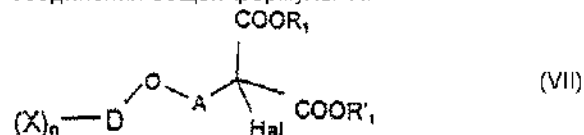


в которой R₁ и R'₁ представляют алкильные радикалы, в присутствии алкоголята щелочного металла с образованием соединения общей формулы VI



в которой X, D, n, A, R₁ и R'₁ такие, как определено выше,

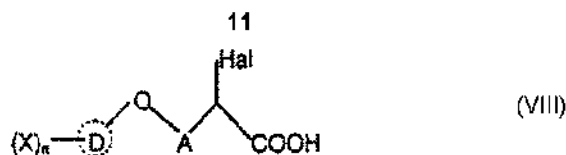
которое подвергают галогенированию действием галогенирующего агента с образованием соединения общей формулы VII



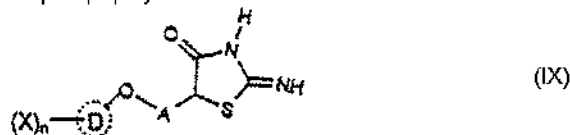
в которой Hal представляет атом хлора или брома, X, D, n, A, R₁ и R'₁ такие, как определено выше

Малоновое соединение VI можно галогенировать N-галогенамидом или N-галогенимидом после образования аниона, как например, действием гидроксида натрия в тетрагидрофуране

Диалкиловый диэфир общей формулы VII декарбоксилируют и омыляют нагреванием в кислотной смеси, состоящей особенно из хлористоводородной кислоты и уксусной кислоты, получая α-галогенкислоту общей формулы VIII



в которой Hal, X, D, n и A такие, как определено выше, которую подвергают реакции с тиомочевинной с образованием 2-имино-4-тиазолидинона общей формулы IX

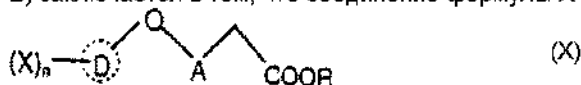


в которой X, D, n и A такие, как определено выше, который без обязательного выделения гидролизуют в 2,4-тиазолидиндион общей формулы I путем добавления кислотной смеси, такой как хлористоводородная кислота

Этот гидролиз предпочтительно проводят нагреванием при кипячении с обратным холодильником

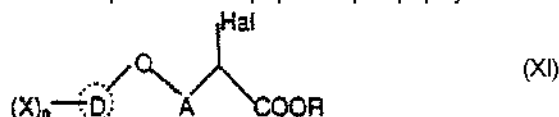
В этом способе основным агентом, используемым для образования соединения общей формулы IV, предпочтительно является гидроксид щелочного металла и особенно гидроксид натрия. Таким же образом, галогенамидом может быть N-хлорацетамид, N-бромацетамид или N-бромбензамид, и галогенимидом может быть N-хлорсукцинимид или N-хлорфталимид

Другой способ синтеза малоновым путем (путь В) заключается в том, что соединение формулы X



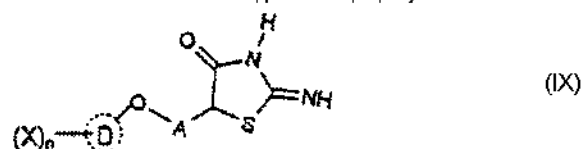
в которой R представляет алкильную группу, X, D, n и A такие, как определено выше,

подвергают галогенированию с образованием α-галогенированного эфира общей формулы XI

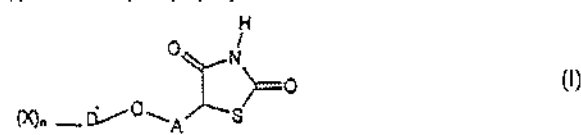


в которой Hal представляет атом хлора или брома, X, D, n и A такие, как определено выше,

и затем последнее соединение подвергают реакции с тиомочевинной в присутствии буферного агента, такого как ацетат натрия, с образованием 2-амино-4-тиазолидинона формулы IX



в которой X, D, n и A такие, как определено выше, которое гидролизуют нагреванием при кипячении с обратным холодильником в хлористоводородной кислоте с образованием тиазолидиндиона общей формулы I

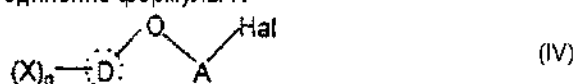


в которой D представляет гомо- или гетероуглеродную моно-, ди- или трициклическую ароматическую структуру, которая может включать один или несколько гетероатомов,

X представляет заместитель ароматической структуры и определяется, как указано выше,

A представляет неразветвленную или разветвленную алкиленовую группу, содержащую от 2 до 16 атомов углерода

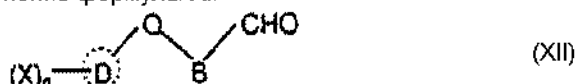
Другой способ синтеза по изобретению (путь С) заключается в том, что галогенированное соединение формулы IV



в которой Hal представляет атом хлора или брома, X, D, n и A такие, как определено выше,

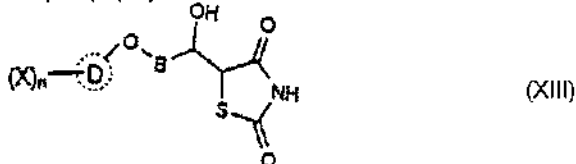
подвергают действию дианиона 2,4-тиазолидиндиона, полученного действием производного щелочного металла, такого как бутиллитий, на 2,4-тиазолидиндион с образованием соединения общей формулы I

В другом способе по данному изобретению (путь D) синтез начинается с арилоксиалкилальдегида и состоит в действии на альдегидное соединение формулы XII



в которой B представляет неразветвленную или разветвленную алкиленовую группу, содержащую от 1 до 15 атомов углерода, X, D и n такие, как определено выше,

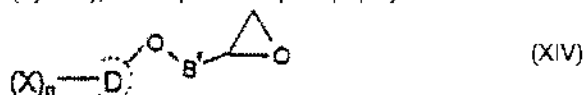
дианиона 2,4-тиазолидиндиона, полученного действием производного щелочного металла на 2,4-тиазолидиндион, с образованием соединения общей формулы XIII



в которой B, X, D и n такие, как определено выше

Это соединение затем превращают в дегидроксилированное соединение формулы I дегидратацией и затем селективным гидрированием или, альтернативно, восстановлением спиртового производного в насыщенное производное

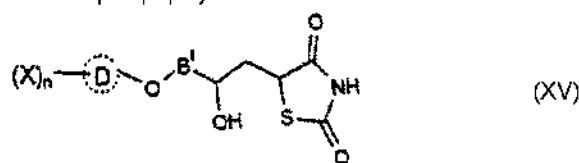
Изобретение относится также к другому способу получения соединений общей формулы I (путь E), в котором оксиран формулы XIV



в которой B' представляет неразветвленную или разветвленную алкиленовую группу, содержащую от 1 до 14 атомов углерода, X, D и n такие, как определено выше,

образованный реакцией эпигалогенгидрина с ароматическим производным, подвергают реакции с [sic] дианионом 2,4-тиазолидиндиона, полученным действием производного щелочного металла, такого как бутиллитий, с образованием соедине-

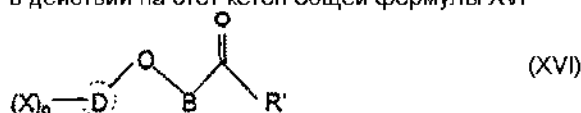
ния общей формулы XV



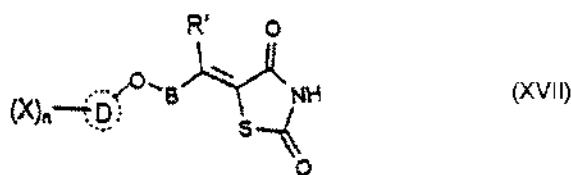
в которой X, D, n и B' такие, как определено выше

Соединение формулы XV затем превращают в дегидроксилированное соединение общей формулы I путем дегидратации и гидрирования

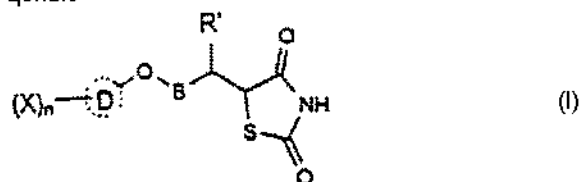
Другой способ получения соединений общей формулы I (путь F) заключается, исходя из кетона, в действии на этот кетон общей формулы XVI



в которой R' представляет неразветвленную или разветвленную алкильную группу или арильную или араalkильную группу, замещенную или незамещенную, X, D, n и B такие, как определено выше, 2,4-тиазолидиндиона в присутствии органического основания с образованием, после дегидратации промежуточного карбинола в кислотной среде, соединения общей формулы XVII



в которой X, D, n, B и R' такие, как определено выше, и затем в восстановлении двойной связи гидрированием в присутствии катализатора с образованием соединения общей формулы I, в которой алкиленовая цепь является разветвленной цепью



X, D, n, B и R' такие, как определено выше

Каталитическое гидрирование соединения XVII проводят предпочтительно в присутствии металла семейства платины на инертном носителе, таком, как например, палладированный уголь, платинированный уголь или палладий на карбонате кальция

Говоря кратко, в способах синтеза C, D, E и F соединения общей формулы I получают действием различных электро-фильных агентов, как описано ниже, не ограничивающим образом на дианион 2,4-тиазолидиндиона, предпочтительно при низкой температуре

Этот дианион можно получить действием сильного основания, такого как диэтиламин лития, амид лития, дилизопропиламид лития, n-бутиллит, на 2,4-тиазолидиндион

Путь синтеза

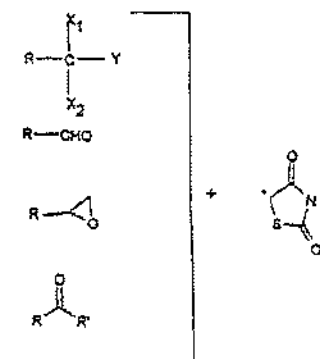
Электрофилы

Путь C

Путь D

Путь E

Путь F



R представляет:

(X)n-D-O-B- или

(X)n-D-O-B'-

D такой, как определено выше,

X представляет заместитель ароматической структуры и определяется так, как указано выше,

B представляет неразветвленную или разветвленную алкиленовую группу, содержащую от 1 до 15 атомов углерода,

B' представляет неразветвленную или разветвленную алкиленовую группу, содержащую от 1 до 14 атомов углерода,

Y представляет атом брома или хлора или метилсульфонил- или п-толуолсульфонил-оксид-радикал,

R' представляет неразветвленную или разветвленную алкильную группу или, альтернативно, R'' представляет арильную или араalkильную группу, замещенную или незамещенную,

X1 представляет водород или неразветвленную или разветвленную алкильную группу или, альтернативно, X1 представляет арильную или араalkильную группу, замещенную или незамещенную,

X2 представляет водород или неразветвленную или разветвленную алкильную группу или, альтернативно, X2 представляет арильную или араalkильную группу, замещенную или незамещенную

Данное изобретение предлагает также в качестве новых продуктов промежуточные соединения, образованные во время различных способов синтеза и, особенно, соединения общих формул VII, VIII, IX, XIII, XV и XVII

Соединения по данному изобретению проявляют очень ценные фармакологические свойства и, в результате этого, находят использование в терапии

Соединения изобретения отличаются от других производных 2,4-тиазолидиндиона в интенсивности их антидиабетической активности на моделях диабета без гиперинсулинизма, тогда как оказывается, что соединения известного уровня техники, такие, как например, троглитазон, слабо активны

Таким образом, соединения изобретения можно использовать при лечении инсулин-независимых диабетических состояний, что делает возможным достижение лучшего подавления гликемии путем достижения пониженного уровня

циркулирующего инсулина

Профилактика этого относительного гиперинсулинизма, связанная с улучшением дислипидемии и антиоксидантной активности, может содействовать снижению микро- и макроангиопатических рисков

Соединения изобретения можно использовать при лечении метаболического синдрома инсулиновой устойчивости, включая благотворное терапевтическое действие на инсулин-независимый диабет, гипoinsулинизм, гипертензию и дислипидемию - но также инсулин-независимый диабет с гиперинсулинизмом

Кроме того, эти соединения находят применение при лечении гипертензии у субъектов с инсулиновой устойчивостью, ассоциированной или связанной иначе с другими метаболическими нарушениями

Диуретическая активность и снижение в захвате Ca^{2+} , наблюдаемые на аорте крысы, могут вызвать антигипертензивную активность некоторых соединений формулы I

Некоторые из соединений, кроме того, обладают антирадикальной активностью по отношению к гидроксильному и супероксидному аниону, показанной при помощи так называемой модели клеточного исследования

Для этих целей соединения по данному изобретению используют в форме фармацевтических композиций, которые содержат в качестве активного ингредиента, по меньшей мере, одно соединение общей формулы I в комбинации или смеси с фармацевтически приемлемым нетоксичным инертным наполнителем или носителем

Фармацевтические композиции по данному изобретению предназначены для введения парентеральным, дигестивным, ректальным, чрескожным путем или через слизистую оболочку

Они будут, следовательно, представлены в форме инъеклируемых растворов или суспензий, или пузырьков на несколько доз, в форме обычных таблеток или таблеток с покрытием, таблеток с сахарным покрытием, капсул, желатиновых капсул, пилюль, саше, порошков, суппозиториях или ректальных капсул, растворов или суспензий для чрескожного использования в полярном растворителе или для использования через слизистую оболочку

Подходящими наполнителями для твердых форм являются производные целлюлозы или микрокристаллическая целлюлоза, карбонаты щелочноземельных металлов, фосфат магния, крахмалы, модифицированные крахмалы или лактоза

Для ректального использования предпочтительными наполнителями являются какао-масло или стеараты полиэтиленгликолей

Для парентерального использования вода, водные растворы, физиологический солевой раствор, изотоничные растворы являются очень удобно используемыми носителями

Дозировка может варьироваться в пределах широких ограничений в соответствии с терапевтическим показанием и путем введения, а также возрастом и массой субъекта

Как общее правило, унифицированная доза может составлять от 1 до 200мг на дозу, и суточ-

ная доза может составлять от 2 до 500мг

Следующие примеры иллюстрируют данное изобретение, однако, без ограничения его

Пример I 5- [3- (4-фторфенокси)пропил]-2,4-тиазолидинди-он (I) (соответственно пути A)

Стадия A

Получение 1-(3-бромпропокси)-4-фторбензола (IV)

Смесь 58,9г 4-фторфенола, 137г 1,3-дибромпропана и 65мл воды нагревают до 60°C. Затем добавляют 58мл 10 н раствора гидроксида натрия и смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 72 ч при перемешивании. Реакционную среду (смесь) добавляют к 500мл воды и 500мл дихлорметана. Органическую фазу декантируют, промывают 3 раза водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют при сильном вакууме, получая 120г масла, которое очищают на колонке с диоксидом кремния, элюируя петролейным эфиром. Получают 67,5г 1-(3-бромпропокси)-4-фторбензола в форме масла

ЯМР (COCl_2) 5м д 2,25 (2H, м, CH_2), 3,55 (2H, т, CH_2Br), 4,05 (2H, т, CH_2O), 6,7-6,9 (4H, м, протоны фенила)

Стадия B

Получение этилового диэфира [3-(4-фторфенокси)пропил] пропандиовой кислоты (VI)

Раствор этилата натрия (2,68 н в этаноле) нагревают до 50°C и по каплям добавляют 35мл диэтилмалоната. Смесь перемешивают в течение 20мин, затем добавляют 53,6г 1-(3-бромпропокси)-4-фторбензола. Смесь затем нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 2 ч

Реакционную среду концентрируют в вакууме и остаток растворяют в 500мл этилацетата и 500мл воды. Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в сильном вакууме

Получают 67,5г диэтилового эфира [3-(4-фторфенокси)пропил]пропандиовой кислоты в форме масла, которое используют без дальнейшей очистки во время следующей стадии

ИК 1731cm^{-1} ($\text{C}=\text{O}$ эфир)

ЯМР (CDCl_3) 5м д 1,2 (6H, т, 2 CH_3), 1,4-2,2 (4H, м, 2 CH_2), 3,3 (1H, м, OH), 3,7-4,3 (6H, м, 2 $\text{CH}_2\text{OCH}_2\text{-O-Ar}$)

Стадия C

Получение этилового диэфира хлор- C_3 -(4-фторфенокси)пропил]пропандиовой кислоты (VII)

В инертной атмосфере 7,4г гидроксида натрия (80% суспензия в масле) добавляют небольшими порциями к 70,3г этилового диэфира [3-(4-фторфенокси)пропил]пропандиовой кислоты в 500мл безводного тетрагидрофурана. Реакция экзотермическая

Реакционную среду добавляют [sic] в течение 1 ч после того, как ее температура станет опять комнатной, и по частям добавляют 33г N-хлорсукцинимид. Реакция слабо экзотермическая

Смесь затем перемешивают в течение 20ч при 20°C. К реакционной среде добавляют 500мл воды и 600мл этилацетата. Органическую фазу декантируют и промывают 3 раза 400мл воды

Органическую фазу затем сушат над сульфатом натрия, выпаривают в вакууме, получая 71г

(выход 91%) этилового диэфира хлор-[3-(4-фторфенокси)пропил]пропандиовой кислоты в форме масла, которое используют без дальнейшей очистки во время следующей стадии

ИК 1747см^{-1} (C=O Эфир)

ЯМР (ДМСО) δ м д 1,2 (6H, т, 2 $\text{CH}_3\text{-CH}_2$), 1,75 (2H, м, CH_2), 2,3 (2H, м, CH_2), 4 (6H, м, CH_2 эфиры + CH_2)

Стадия D

Получение 2-хлор-5-(4-фторфенокси)пентановой кислоты (VIII)

70г этилового диэфира хлор-[3-(4-фторфенокси)пропил]пропандиовой кислоты в смеси 200мл 6 н хлористоводородной кислоты и 200мл ледяной уксусной кислоты нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч

Затем добавляют 600мл воды и 400мл этилацетата. Органическую фазу промывают 5 раз 500мл воды, сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают, получая 56г 2-хлор-5-(4-фторфенокси)пентановой кислоты в форме масла, которую используют без дальнейшей очистки

ЯМР (ДМСО) δ м д 1,4-2,3 (4H, м, 2 CH_2), 3,9 (2H, т, $\text{CH}_2\text{-O}$), 4,6 (1H, т, CH), 6,8-7 (4H, м, протоны фенила)

Стадия E

Получение 5-[3-(4-фторфенокси)пропил]-2,4-тиазолидиндиона (I)

56г 2-хлор-5-(4-фторфенокси)пентановой кислоты и 23г тиомочевины в 410мл 2-метоксиэтанола нагревают при 110°C в течение 3 ч. Затем добавляют 410мл 2 н хлористоводородной кислоты и смесь нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч. После возвращения к комнатной температуре добавляют 500мл воды и 500мл этилацетата. Органическую фазу декантируют и промывают 3 раза 400мл воды. Органическую фазу сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают в вакууме. Получают 48г масла, которое очищают на диоксиде кремния, элюируя смесью дихлорметан/ацетон (97/3 по объему). Получают 21 г твердого продукта, который перекристаллизовывают из смеси дихлорметан/гептан. Таким образом, получают 13г 5-[3-(4-фторфенокси)пропил]-2,4-тиазолидиндиона в форме белого твердого продукта, точка плавления которого $119\text{-}121^\circ\text{C}$

Пример II 5-(2-феноксиэтил)-2,4-тиазолидиндион (I) (соответственно пути B)

Стадия A

Получение 2-имино-5-(2-феноксиэтил)-4-тиазолидинона (IX)

18,5г этилового эфира 2-бром-4-феноксибутановой кислоты, 6г тиомочевины и 5г ацетата натрия в 100мл 2-метоксипропанола нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 ч. Реакционную среду охлаждают и концентрируют в вакууме и полученный остаток растворяют в 75мл деминерализованной воды и 75мл дихлорметана

Органическую фазу декантируют, промывают и сушат над сульфатом натрия, получая масло. После кристаллизации из ацетонитрила это масло дает 6г 2-имино-5-(2-феноксиэтил)-4-тиазолидинона в форме твердого продукта, кото-

рый разлагается при температуре выше 250°C

Стадия B

Получение 2-имино-5-(2-феноксиэтил)-2,4-тиазолидиндиона (I)

6г

2-имино-5-(2-феноксиэтил)-4-тиазолидинона в 100мл 2 н хлористоводородной кислоты нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 8 ч. Кристаллизуется твердый продукт. Этот твердый продукт фильтруют и промывают водой и затем очищают перекристаллизацией из смеси циклогексан/этилацетат, получая 3г полуhydrата 5-(2-феноксиэтил)-2,4-тиазолидиндиона, плавящегося при $105\text{-}107^\circ\text{C}$

5-(2-феноксиэтил)-2,4-тиазолидиндион также получали способом синтеза соответственно пути C. Это соединение получают в безводной форме, оно плавится при $81\text{-}83^\circ\text{C}$

Пример III 5-[2-(4-фторфенокси)этил]-2,4-тиазолидиндион (I) (соответственно пути C)

33,4г 2,4-тиазолидиндиона растворяют в 1700мл тетрагидрофурана в инертной атмосфере и в то время, как температуру реакционной среды поддерживают при -78°C , по каплям добавляют 228мл бутиллития (2,5 M в гексане). Температуру дают подняться до 20°C и смесь перемешивают в течение 2 ч при этой температуре. Ее охлаждают до -78°C и по каплям добавляют 31,2г 1-(2-бромэтокси)-4-фторбензола, растворенного в 600мл тетрагидрофурана. Температуру затем дают подняться до комнатной температуры и смесь перемешивают в течение 20 ч при этой температуре. Реакционную среду выливают на 2300мл 2 н хлористоводородной кислоты

Органическую фазу декантируют и концентрируют. Остаток растворяют в 800мл этилацетата и 1000мл воды. Органическую фазу декантируют, промывают 4 раза водой, сушат над сульфатом натрия и выпаривают, получая масло, которое очищают на диоксиде кремния, элюируя смесью дихлорметан/ацетон (97/3 по объему). Полученный продукт перекристаллизовывают из диизопропилового простого эфира. Получают 8,5г 5-[2-(4-фторфенокси)этил]-2,4-тиазолидиндиона в форме белого твердого вещества, точка плавления которого $94\text{-}96^\circ\text{C}$

Пример IV 5-[1-гидрокси-2-(4-фторфенокси)этил]-2,4-тиазолидиндион (XII) (соответственно пути D)

Стадия A

Получение 4-фторфеноксиацетальдегида (XII)

42,9г трет-бутоксид натрия добавляют к 50г 4-фторфенола в растворе в 18мл трет-бутанола, затем добавляют 53мл диметилацетата бромацетальдегида и реакционную среду нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 96 ч в инертной атмосфере

Ее концентрируют в вакууме и остаток растворяют в этиловом простом эфире. Органическую фазу промывают водой и затем 2 н водным раствором гидроксида натрия до тех пор, пока полностью не исчезнет исходный фенол. Органическую фазу снова промывают водой и затем сушат над сульфатом натрия и затем концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в смеси 1000мл ТГФ и 700мл 5% водной хлористоводородной кислоты и затем нагревают при кипячении с обрат-

ным холодильником в течение 3 ч

После охлаждения к реакционной среде добавляют 500мл воды и 500мл этилацетата. Органическую фазу декантируют, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме, получая масло, которое очищают на колонке с диоксидом кремния, элюируя дихлорметаном. Получают 36г 4-фторфеноксиацетальдегида в форме масла, которое используют без дальнейшей очистки

ИК 1739 см^{-1} (C=O)

ЯМР (COCl_2) δ м д 4,35 (2H, Д, Clfe), 6,4-7,1 (4H, м, протоны фенила), 9,8 (1H, т, ОН)

Эти данные идентичны с данными, описанными в литературе (J Med Chem 1977, 20, №4, p 540-6)

Стадия В

Получение 5-[[1-гидрокси-2-(4-фторфенокси)]этил]-2,4-тиазолидиндиона (XIII)

В инертной атмосфере получают раствор 13,7г 2,4-тиазолидиндиона в 200мл безводного тетрагидрофурана. По каплям при -78°C добавляют 94мл бутиллития (2,5 М в гексане)

Реакционную среду затем перемешивают в течение 3 ч при 20°C и затем снова охлаждают до -78°C и осторожно добавляют 38г 4-фторфеноксиацетальдегида в растворе в 40мл безводного тетрагидрофурана. Смесь перемешивают в течение 30мин при -78°C и затем 20 ч при комнатной температуре. Реакционную среду растворяют в 250мл смеси лед/1 н хлористоводородная кислота. Органическую фазу декантируют, концентрируют в вакууме и растворяют в 400мл этилацетата и 400мл воды

Органическую фазу промывают водой, сушат над сульфатом натрия и затем выпаривают в вакууме, получая масло, которое очищают на колонке с диоксидом кремния, элюируя смесью дихлорметан/ацетон (90/10 по объему). Получают 12,2г масла, которое кристаллизуется. Полученный твердый продукт перекристаллизовывают из смеси дихлорметан/гептан, получая 7,6г 5-[[1-гидрокси-2-(4-фторфенокси)]этил]-2,4-тиазолидиндиона в форме белого твердого продукта, точка плавления которого $131-133^\circ\text{C}$

Пример V 5-[[2-гидрокси-3-(4-фторфенокси)]пропил]-2,4-тиазолидиндион (XV) (соответственно пути E)

Стадия А

Получение (4-фторфенокси)метилоксирана (XIV)

45г 4-фторфенола, 94мл эпихлоргидрина и 58г карбоната калия в 800мл безводного ацетонитрила нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 20 ч в инертной атмосфере. К реакционной среде добавляли 400мл воды и 200мл этилацетата

Органическую фазу декантируют, промывают два раза водой, сушат над сульфатом натрия и концентрируют в вакууме

Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния с элюированием смесью дихлорметан/гептан (50/50 по объему), получая 40г (4-фторфенокси)метилоксирана в форме масла, которое используют в следующей стадии без дальнейшей очистки

ЯМР (DMSO) δ м д 2,8 (2H, м, CH_2), 3,3 (1H, м,

CH), 3,8 (1H, дд, CH_2), 4,3 (1H, ДД, CH_2), 6,7-7,3 (4H, м, протоны фенила)

Эти данные идентичны с данными, описанными в литературе (J Med Chem 1978, 21, №10, p 1073-6)

Стадия В

Получение 54 [2-гидрокси-3-(4-фторфенокси)]пропил)-2,4-тиазолидиндиона (XV)

Раствор 28г 2,4-тиазолидиндиона в 450мл безводного тетрагидрофурана получают в инертной атмосфере. По каплям при -78°C добавляют 191мл бутиллития (2,5М в гексане). Реакционную среду затем перемешивают в течение 3 ч при 20°C и затем снова охлаждают до -78°C и осторожно добавляют 40г (4-фторфенокси)метилоксирана в растворе в 150мл безводного тетрагидрофурана. Смесь перемешивают в течение 30 мин при -78°C и затем в течение 20 ч при комнатной температуре

Реакционную среду растворяют в 600мл смеси лед/1 н хлористоводородная кислота. Органическую фазу декантируют и концентрируют в вакууме. Остаток растворяют в этилацетате и полученный раствор промывают несколько раз водой, сушат над сульфатом натрия и затем концентрируют в вакууме. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния с элюированием смесью дихлорметан/ацетон (90/10 по объему), получая 15,2г масла, которое кристаллизуется

Этот твердый продукт перекристаллизовывают из смеси дихлорметан/гептан, получая 10,5г 5-[[2-гидрокси-3-(4-фторфенокси)]пропил]-2,4-тиазолидиндиона в форме белого твердого вещества, точка плавления которого $96-98^\circ\text{C}$

Пример VI 5-[1-метил-2-феноксиэтил]-2,4-тиазолидиндион (I) (соответственно пути F)

Стадия А

Получение 5-[1-метил-2-феноксиэтилен]-2,4-тиазолидиндиона (XVII)

29,3г 2,4-тиазолидиндиона и 34,2мл фенокси-2-пропанола нагревают при кипячении с обратным холодильником в 500мл толуола в течение 20 ч в присутствии 2,5мл пиперидина и 1,3л уксусной кислоты

Добавляют 4,75г моногидрата паратолуолсульфоновой кислоты и смесь снова нагревают при кипячении с обратным холодильником в течение 20ч, удаляя образующую воду при помощи устройства Дина-Старка. Затем добавляют 1000мл воды. Органическую фазу декантируют, промывают два раза водой, сушат над сульфатом натрия и выпаривают. Остаток очищают на колонке с диоксидом кремния, элюируя смесью дихлорметан/ацетон (90/10 по объему). Твердый продукт растворяют в диизопропиловом простом эфире и получают после фильтрации 17г 5-[1-метил-2-феноксиэтилен]-2,4-тиазолидиндиона в форме желтого твердого продукта, точка плавления которого $153-155^\circ\text{C}$

Стадия В

Получение 5-[1-метил-2-феноксиэтил]-2,4-тиазолидиндиона (I)

9г 5-[1-метил-2-феноксиэтилен]-2,4-тиазолидиндиона гидрируют при 100°C при давлении 4000-5000кПа (40-50 бар) в течение 100 ч в диоксане в присутствии 9г 10% палладирован-

ного угля

Реакционную среду фильтруют на целите и выпаривают в вакууме, получая 5,5 [асина] 5-[1-метил-2-феноксиэтил]-2,4-тиазолидиндиона, точка плавления которого 106-108°C

Пример VII Фармакологическое исследование соединений изобретения

1 - Цель эксперимента

Для определения антидиабетической активности при пероральном пути введения на экспериментальной модели инсулин-независимого диабета, индуцированного у крыс стрептозо-тоцином

2 - Методика

Метод получения крысиной модели nOSTZ

Модель инсулин-независимого диабета получают на крысах путем неонатальной инъекции (в день рождения) стрептозо-тоци-на. Используемые диабетические крысы имеют возраст 8 недель. Животных держат со дня их рождения до дня эксперимента в помещении для животных при регулируемой температуре от 21 до 22°C и подвергают постоянному циклу света (от 7,00 ч до 19,00 ч) и темноты (от 19 ч до 7,00 ч). Их рацион состоял из рациона поддержания: воду и корм давали по потребности, за исключением 2 часов голодания, предшествующих испытаниям, когда корм убрали.

Метод

В день эксперимента крысам вводят перо-

рально испытуемый продукт и затем через 90' анестезируют нембуталом. Через 2 часа после введения продукта из хвоста отбирают образец 500мкл крови.

Коллекция образцов

Кровь собирают над гепарином. Все пробирки помещают на лед во время, когда собирают образцы. Их затем центрифугируют в течение 10 минут при скорости вращения 3000об/мин для отделения организованных элементов так быстро, как возможно.

Полученную плазму распределяют на две аликвоты.

⇒ одну для анализа гликемии и лактатами, эти анализы проводят сразу,

⇒ другую для анализа инсулинемии - сохраняют в морозильнике при -20°C до дня анализа.

Аналитическая методика

Глюкоза и лактат

Их определяют методами глюкоза-оксидазы и лактат-оксидазы (Eppendorf Ebio 6666)

Инсулин

Инсулин плазмы анализируют радиоиммунологическим методом.

3 - Результаты

В таблице приводится сравнение основных полученных результатов.

Таблица 1

Соединение	20мг/кг/4d		200мг/кг/4d	
	% гликемии	% инсулинемии	% гликемии	% инсулинемии
1	-15		-26	
2	-2	-1	-19	-27
3	-17	+1	-17	-37
4	-3	-35	-17	-33
5	-10	-9	-23	-62
6	-20	0	-26	-49
7	+1	+6	-10	-47
8	-3	-30	-9	-26
9	10	-15	-16	-30
10	-1	-12	-9	-48
11	-12	-31	-21	-23
12	-6	-35	-6	-56
13	-14		-2	
14	-4	-23	-7	-51
15	-14	-9	-22	-12
16	-6	-12	-22	0
17	-20	+4	-7	-5
18	-8	-4	-9	-17
19	-6	+2	-20	-10
20	-10		-14	
21	-1		-9	

Эти результаты показывают эффективность соединений по настоящему изобретению в снижении спонтанной гликемии и уровня циркулирующего инсулина у животных, сделанных больными диабетом.

Действие на PPAR γ

Данные производные тиазолидиндиона являются антидиабетическими агентами, которые повышают инсулиновую восприимчивость тканей-

мишеней в животных моделях инсулин-независимого диабета. Известно, что тиазолидиндионы стимулируют *in vitro* дифференциацию клеточных линий преадипоцитов и мезенхим в адипоциты, однако, молекулярная основа этого адипогенного эффекта остается точно не известной. Тиазолидиндионы являются сильнодействующими и селективными активаторами γ -рецептора, активированного пролифератором

пероксисомы (=PPAR γ "Пролифератор пероксисомы - активированный рецептор γ "), члена "супер" семейства ядерных рецепторов, действие которых в адипогенезе недавно было показано. Наиболее сильнодействующий из этих агентов, тиазолидиндион BRL 49653, связывается с PPAR γ с константой диссоциации K_d, приблизительно равной 40нМ. Результатом обработки клеточной линии C3H10T1/2 соединением BRL 49653 является эффективная дифференциация в адипоциты. Это показывает высокую аффинность лиганда PPAR и доказывает, что PPAR γ представляет собой молекулярную мишень для адипогенных действий тиазолидиндионов.

В отличие от других известных тиазолидиндионов (трогли-тазон, проглитазон, BRL 49653), тиазолидиндионы по настоящему изобретению не

обладают активностью по трансактивации PPAR γ . Подобным же образом, тиазолидиндионы по настоящему изобретению не обладают активностью по трансактивации других ядерных рецепторов PPAR, PPAR α и PPAR δ . Тиазолидиндионы по настоящему изобретению обладают слабым адипогенным или не обладают адипогенным действием на клетки 3T3-L1, в отличие от тиазолидиндионов известного уровня техники, которые активируют дифференциацию клеток 3T3-L1 в адипоциты.

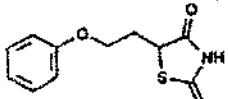
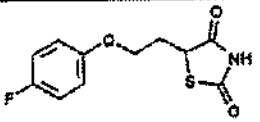
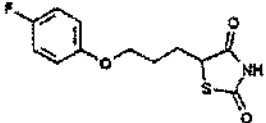
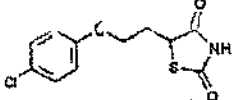
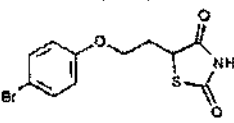
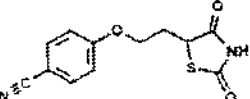
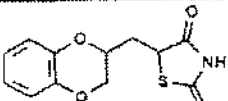
Таким образом, соединения по настоящему изобретению обладают свойствами, которыми не обладают соединения известного уровня техники.

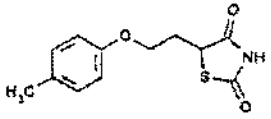
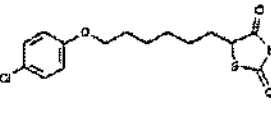
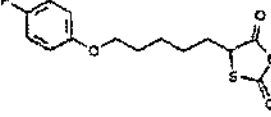
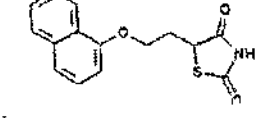
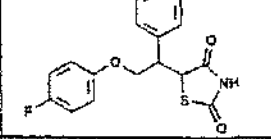
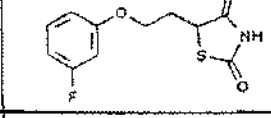
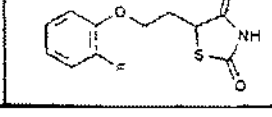
Пример VIII

Одним из способов синтеза A, B, C, D, E или F были получены следующие соединения, соответствующие общей формуле

I. Их константы перечисляются в приведенной ниже таблице II.

Таблица II

Соединение	Структура	т.пл. °C (Kofler)	Вычислено C H N (%)	Найдено C H N (%)	Путь синтеза
1		81-83 безводн. 105-107	55.68 4.67 5.90	55.80 4.66 5.85	B, C
2		полугидрат 94-96	51.76 3.95 5.49	51.70 4.06 5.46	A, C
3		121-123	53.52 4.49 5.20	53.42 4.60 5.15	A
4		116-118	46.62 3.71 5.15	46.51 3.85 5.14	C
5		104-106	41.79 3.19 4.43	41.79 3.25 4.42	C
6		149-151	54.95 3.84 10.66	54.88 3.92 10.59	C
7		145	54.33 4.16 5.28	54.32 4.28 5.21	A

Соединение	Структура	Т.пл. °C (Kofler)	Вычислено C H N (%)	Найдено C H N (%)	Путь синтеза
8		119-121	57.35 5.21 5.57	57.16 5.33 5.49	C
9		68-70	54.98 5.53 4.27	54.82 5.55 4.20	A
10		98-100	59.55 5.42 4.71	59.59 5.58 4.67	A
11		185-187	62.70 4.66 4.87	62.58 4.81 4.79	C
12		121	61.62 4.26 4.23	61.71 4.44 4.22	C
13		87	51.76 3.95 5.49	51.60 3.97 5.51	C
14		130	51.78 3.85 5.49	51.65 4.06 5.51	C

Соединение	Структура	Т. пл. °C (Kofler)	Вычислено C H N (%)	Найдено C H N (%)	Путь синтеза
15		133	62.70 4.56 4.87	62.81 4.68 4.91	C
16		131-133	48.70 3.71 5.16	48.61 3.79 5.12	D
17		96-98	50.52 4.24 4.81	50.35 4.35 4.79	E
18		134-136	56.82 5.87 5.10	56.89 5.88 5.11	A
19		106-108	57.35 5.21 5.57	57.18 5.24 5.56	F
20		101-103	56.93 5.80 4.74	56.85 5.82 4.73	A
21		234-236	51.24 3.94 4.96	51.12 4.02 4.87	C

Пример IX
Таблетки с 100мг 5-[3-(4-фторфенокси)пропил]-2,4-тиазолидиндиона
Активный ингредиент 100г
Пшеничный крахмал 45г
Кукурузный крахмал 55г
Микрокристаллическая целлюлоза 12г
Этилцеллюлоза 8г
Стеарат магния 5г
для 1000 законченных таблеток со средней массой 0,225г

Пример X
Желатиновые капсулы с 50мг 5-(2-феноксиэтил)-2,4-тиазолидиндиона
Активный ингредиент 50г
Лактоза 75г
Стеарат магния 5г
для 1000 законченных желатиновых капсул со средней массой 0,130г

Пример XI
Таблетки с покрытием с 75мг 5-[2-(2-

нафтокеи)этил]-2,4-тиазолидиндиона

Активный ингредиент 75г
Диоксид кремния 39г
Лактоза 112г
Карбоксиметилкрахмал в виде натриевой соли 9г
Тальк 8г
Стеарат магния 7г
для 1000 сердцевин, весящих в среднем 250г
Покрывтия
Тальк
Желатин
Аравийская камедь
Сахароза
Диоксид титана
Пчелиный воск
Карнаубский воск
Этилванилин
для 1000 законченных таблеток с покрытием со средней массой 0,400г

