



УКРАЇНА

(19) UA (11) 41362 (13) C2

(51) 7 C07D417/12, A61K31/425,
C07D417/14, C07D277/34, C07D417/10МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ
І НАУКИ УКРАЇНИДЕРЖАВНИЙ ДЕПАРТАМЕНТ
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ
ВЛАСНОСТІОПИС
ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД

(54) ТІАЗОЛІДИНДІОНИ, СПОСІБ ЇХ ОТРИМАННЯ ТА ЛІКАРСЬКИЙ ЗАСІБ

(21) 95114968

(22) 19.05.1994

(24) 17.09.2001

(31) P 4317320.9

(32) 25.05.1993

(33) DE

(86) PCT/EP94/01619, 19.05.1994

(46) 17.09.2001, Бюл. № 8, 2001 р.

(72) Мертенс Альфред, DE, Вольфф Ханс-Петер,
DE, Фройнд Петер, DE

(73) РОШЕ ДІАГНОСТИКС ГМБХ, DE

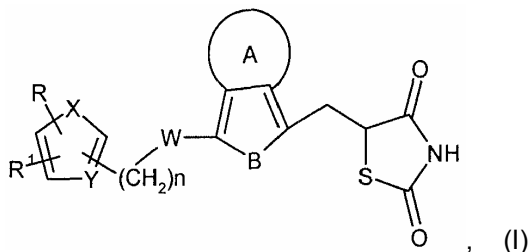
(56) WO, 8908652, 21.09.1989.

EP, 0207605, 07.01.1987.

EP, 0299620, 18.01.1989.

EP, 0559571, 08.09.1993

(57) 1. Тиазолидиндионы формулы (I):



в которой

A обозначает карбоциклическое кольцо с 5 или 6 атомами углерода или гетероциклическое кольцо с 1 или 2 гетероатомами, причем гетероатомы обозначают кислород, азот или серу, а гетероциклы, при необходимости, могут нести на одном или нескольких атомах азота один атом кислорода,

B - -CH=CH-, -N=CH-, -CH=N-,

W - CH₂, O, CH(OH) или CO,X - S, O или NR², причем остаток R² является водородом,

Y - N,

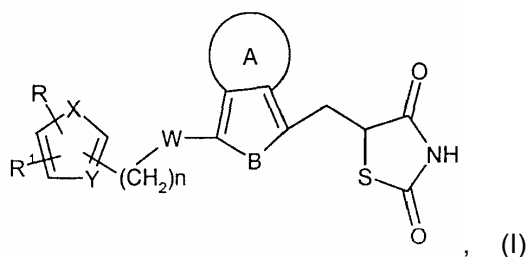
R - нафтил, пиридил, фурил, тиенил или фенил, при необходимости одно- или двузамещенный C₁-C₃-алкилом, CF₃, C₁-C₃-алкокси, F, Cl или бромом,

R₁ - водород или C₁-C₆-алкил, и

n=2,

а также их таутомеры, энантиомеры, диастереомеры и физиологически приемлемые соли.

2. Способ получения соединений формулы (I):



в которой

A обозначает карбоциклическое кольцо с 5 или 6 атомами углерода или гетероциклическое кольцо с 1 или 2 гетероатомами, причем гетероатомы обозначают кислород, азот или серу, а гетероциклы при необходимости могут нести на одном или нескольких атомах азота один атом кислорода;

B - -CH=CH-, -N=CH-, -CH=N-,

W - CH₂, O, CH(OH) или CO,X - S, O или NR², причем остаток R² является водородом,

Y - N,

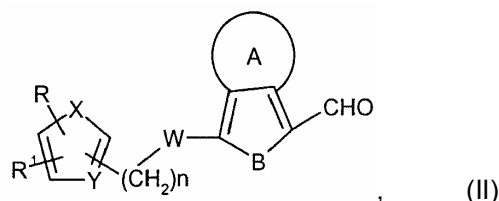
R - нафтил, пиридил, фурил, тиенил или фенил, при необходимости одно- или двузамещенный C₁-C₃-алкилом, CF₃, C₁-C₃-алкокси, F, Cl или бромом,

R¹ - водород или C₁-C₆-алкил, и

n=2,

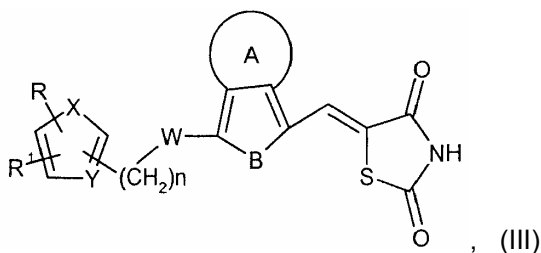
а также их таутомеров, энантиомеров, диастереомеров и физиологически приемлемых солей, отличающийся тем, что известным образом

а) соединения общей формулы (II):

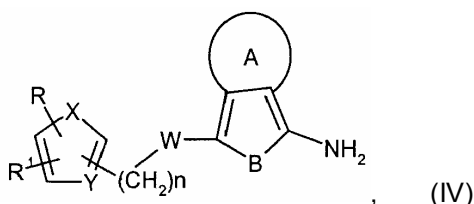


в которой A, B, W, X, Y, R, R¹ и n имеют вышеуказанное значение,

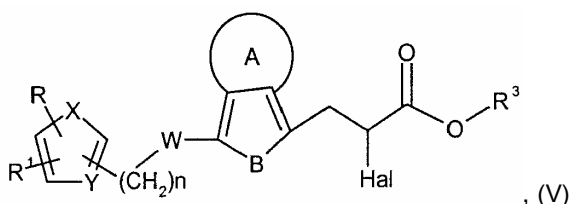
вводят в реакцию с тиазолидиндионом с получением соединений общей формулы (III):



в которой A, B, W, X, Y, R, R¹ и n имеют вышеуказанное значение,
и затем восстановлением двойной связи получают соединение общей формулы (I), или
б) соединения общей формулы (IV):

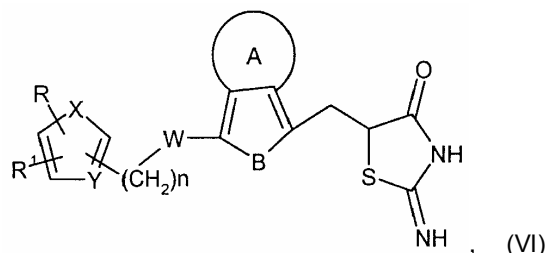


в которой A, B, W, X, Y, R, R¹ и n имеют вышеуказанное значение,
вводят в реакцию с NaNO₂ в присутствии акрилового эфира и HCl или HBr с получением соединений общей формулы (V):



в которой A, B, W, X, Y, R, R¹ и n имеют указанное выше значение, Hal обозначает хлор или бром, а R³ обозначает C₁-C₆-алкильный остаток, и затем

циклизуют соединения общей формулы (V) с тиомочевинной с получением соединений общей формулы (VI):



в которой A, B, W, X, Y, R, R¹ и n имеют вышеуказанное значение,
и превращают обработкой кислотой в соединения общей формулы (I), и затем, при желании, переводят полученные соединения в их таутомеры, физиологически приемлемые соли, а также их оптические изомеры.

3. Лекарственное средство, содержащее активное вещество, приемлемые носители и вспомогательные вещества, **отличающееся** тем, что оно содержит эффективное количество соединения формулы (I).

4. Лекарственное средство по п. 3, **отличающееся** тем, что оно содержит 5-[4-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-7-бензо[b]тиофенилметил]-2,4-тиазолидиндион или его физиологически приемлемые соли.

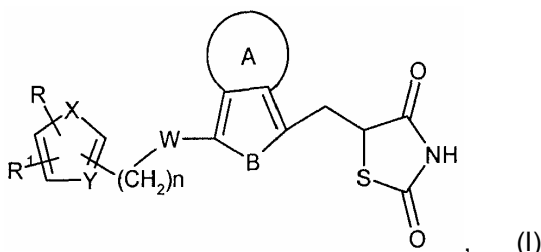
5. Соединение по п. 1, **отличающееся** тем, что оно используется для получения лекарственного средства для лечения диабета.

6. 5-[4-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-7-бензо[b]тиофенилметил]-2,4-тиазолидиндион и его физиологически приемлемые соли.

7. Соединение по п. 6, **отличающееся** тем, что оно используется для получения лекарственного средства для лечения диабета.

Предметом настоящего изобретения являются тиазолидиндионы, способ их получения и содержащие их лекарственные средства.

Изобретение касается тиазолидиндионов общей формулы



в которой обозначают:

A карбоциклическое кольцо с 5 или 6 атомами углерода или гетероциклическое кольцо с, максимумом, 4 гетероатомами, причем гетероатомы могут быть одинаковыми или разными и обозначают кислород, азот или серу, и гетероциклы мо-

гут нести на одном или нескольких атомах азота один атом кислорода;

B - -CH=CH-, -N=CH-, -CH=N-, O или S;

W - CH₂, O, CH(OH), CO или -CH=CH-;

X - S, O или NR², причем остаток R² является водородом или C₁-C₆-алкилом;

Y - CH или N;

R - нафтил, пиридил, фурил, тиенил или фенил, который может быть одно- или двузамещенным C₁-C₃-алкилом, CF₃, C₁-C₃ алкокси, F, Cl или бромом;

R¹ водород или C₁-C₆-алкил; и

n=1-3,

а также их таутомеры, энантиомеры, диастереомеры и физиологически приемлемые соли.

В литературе уже упоминаются подобные соединения с антидиабетическим действием. Так, в заявке США № 4617312 описываются тиазолидиндионы с гипогликемическим действием, причем в ортоположении к тиазолидиндиону всегда должен находиться остаток алкокси. В Chem. Pharm. Bull. 30, 3563, 1982 представлен синтез

5-/4-(2-метил-2-фенил-пропокси)бензил/тиазолидин-2,4-дионов и их антидиабетическое действие. Патенты США №№ 4340605, 4725610 и EP-A-389699 описывают 4-алкоксибензил-тиазолидиндионы, замещенные в алкильной части гетероциклом, имеющие гипогликемическое действие. В европейской патентной заявке EP-A-332332 также заявлено антидиабетическое действие бензил-тиазолидиндионов, которые могут быть замещены в пара-положении различными остатками. Патент США № 4703052 описывает производные в качестве антидиабетических средств, соединенные с бициклом, при этом, однако, ароматическое ядро бицикла, несущее тиазолидиновый остаток, не должно содержать никакого другого заместителя. Европейские патентные заявки EP-A-283035 и EP-A-299620 охватывают связанные с бензоксазолом и бензофураном тиазолидиндионы с антидиабетическим действием.

Неожиданно было найдено, что ароматические кольца, замещенные в той же кольцевой системе тиазолидиндионовым остатком и еще одним заместителем и дополнительно сконденсированные с пяти- или шестичленным кольцом, обладающие ценными фармакологическими свойствами.

Соединения, согласно изобретению, особенно пригодны для получения антидиабетических средств для перорального лечения сахарного диабета, прежде всего, типа II или, соответственно, типа II-b. При этом, согласно современным данным, большую роль играет нарушение выделения инсулина и глюкозы в качестве одной из главных причин старческого диабета. Указанное нарушение вызывает гиперинсулинемию, которая, в свою очередь, считается фактором риска, приводящим к возникновению макроангиопатических осложнений. Исследования тучных больных диабетом типа II показали, что вещества, согласно изобретению, позволяют снижать как уровень глюкозы, так и уровень инсулина. Благодаря их особому механизму действия, указанные вещества обладают, далее, рядом преимуществ: они не вызывают гипогликемии и могут, поскольку также снижают уровень инсулина, уменьшить риск атеросклероза у больных диабетом типа II. Поэтому они пригодны также для профилактики атеросклеротических заболеваний. Кроме того, они оказывают положительное влияние на повышенные величины кровяного давления и вызывают снижение уровня триглицерида и холестерина.

Предпочтительными остатками для кольцевой системы A являются карбоциклические кольца с 5 или 6 атомами углерода или гетероциклическое пяти или шестичленное кольцо с 1 или 2 гетероатомами, причем гетероатомы могут быть одинаковыми или разными и обозначают кислород, азот или серу.

Для B предпочтительны остатки $-\text{CH}=\text{N}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$ или $-\text{CH}=\text{N}-$.

W, предпочтительно, является CH_2 , O, $\text{CH}(\text{OH})$ или CO.

X, предпочтительно, обозначает S, O или NH.

Y, предпочтительно, обозначает N.

Предпочтительно, остатками для R являются нафтил, пиридил, фурил, тиенил или фенил, при необходимости, одно- или двузамещенные метилом, CF_3 , метокси, фтором, хлором или бромом.

Более предпочтительными остатками для A являются карбоциклические ароматические кольца с 6 атомами углерода или гетероциклическое ароматическое пяти- или шестичленное кольцо с одним гетероатомом, причем гетероатом может обозначать кислород, азот или серу. Наиболее предпочтительны для A фенильное или пиридильное кольцо.

Более предпочтительными остатками для B являются $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$ и $-\text{CH}=\text{N}-$.

Более предпочтительными для W являются O, $\text{CH}(\text{OH})$ и CO.

Более предпочтительным для X является значение S или O.

Более предпочтительными остатками для R являются пиридил, фурил, тиенил или фенил, при необходимости, одно- или двузамещенные метилом, метокси, фтором или хлором. При этом наиболее предпочтительны фенил, метилфенил, метоксифенил, фторфенил и хлорфенил.

Для R^1 наиболее предпочтительны водород, метил или этил.

Для n наиболее предпочтительно значение 2.

Для получения лекарственных средств соединения общей формулы I смешивают известным образом с подходящими фармацевтическими носителями, ароматизирующими, вкусовыми и красящими веществами и формируют, например, в таблетки или драже, или, добавляя соответствующие вспомогательные вещества, суспендируют или растворяют в воде или масле, например, в оливковом масле.

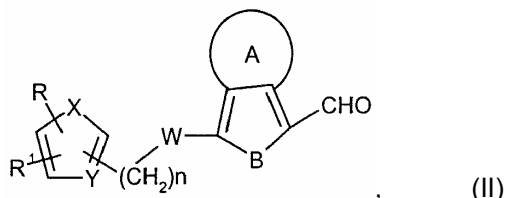
Вещества общей формулы I могут вводиться в организм в жидкой или твердой форме перорально или парентерально. В качестве среды для инъекций, предпочтительно, применяют воду, содержащую обычные в растворах для инъекций стабилизирующие средства, агенты растворения и/или буфера. Такого рода добавками являются, например, тартратный или боратный буфер, этанол, диметилсульфоксид, комплексообразователь (как-то: этилендиаминтетрауксусная кислота), высокомолекулярные полимеры (как-то: жидкий полиэтиленоксид) для регулирования вязкости или полиэтиленовые производные сорбитангидридов.

Твердыми носителями являются, например, крахмал, лактоза, маннит, метилцеллюлоза, тальк, высокодисперсная кремневая кислота, более высокомолекулярные жирные кислоты (как-то: стеариновая кислота), желатин, агар-агар, фосфат кальция, стеарат магния, животные и растительные жиры и твердые высокомолекулярные полимеры (как-то: полиэтиленгликоли). Составы, пригодные для перорального введения, могут, по желанию, содержать вкусовые и подслащающие вещества.

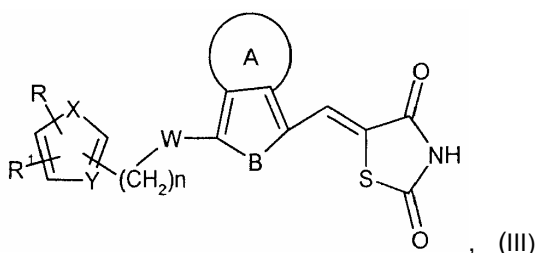
Применяемая дозировка зависит от возраста, здоровья и веса пациента, серьезности болезни, вида проводимых, возможно, одновременно, других лечебных мероприятий, частоты лечебных мероприятий и вида желаемого эффекта. Обычно, ежедневная доза активного соединения составляет от 0,1 до 50 мг/кг веса тела. Как правило, для получения желаемых результатов эффективны дозы от 0,5 до 40 и, предпочтительно, от 1,0 до 20 мг/кг в день, вводимые один или несколько раз в день.

Соединения общей формулы I, согласно изобретению, получают способами, известными из литературы (J. Med. Chem. 35, 1853, 1992; J. Med. Chem. 35, 2617, 1992; Chem. Pharm. Bull. 30, 3580, 1982; Chem. Pharm. Bull. 30, 3563, 1982),

а) вводя соединения общей формулы II

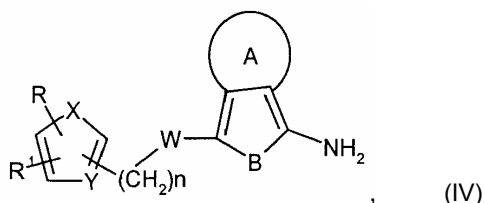


в которой A, B, W, X, Y, R, R' и n имеют вышеуказанное значение,
в реакцию с тиазолидиндионом с получением соединений общей формулы III

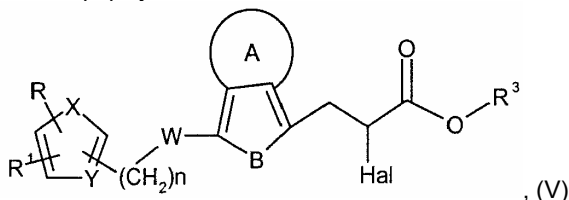


в которой A, B, W, X, Y, R, R' и n имеют вышеуказанное значение,
и затем восстановлением двойной связи, получая соединения общей формулы I, или

б) вводя соединения общей формулы IV



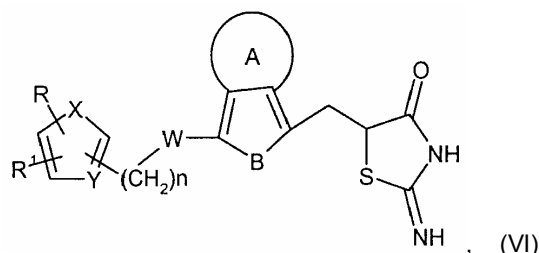
в которой A, B, W, X, Y, R, R' и n имеют вышеуказанное значение,
в реакцию с NaNO₂ в присутствии акрилового эфира и HCl или HBr с получением соединений общей формулы V



в которой A, B, W, X, Y, R, R' и n имеют вышеуказанное значение,

Hal обозначает хлор или бром,

R³ обозначает C₁-C₆-алкильный остаток,
и затем, циклизуя соединения общей формулы V с тиомочевинной, с получением соединений общей формулы VI:



в которой A, B, W, X, Y, R, R' и n имеют вышеуказанное значение,
и, превращая обработкой кислотой, в соединения общей формулы I.

Взаимодействие соединений общей формулы II с тиазолидиндионом проводят в полярных и неполярных растворителях, при необходимости, с добавлением вспомогательного основания, например, ацетата натрия или триэтиламина, при температурах между -40°C и точкой кипения выбранного растворителя. Последующее восстановление соединений общей формулы III выгодно проводить водородом в присутствии металлических катализаторов, например, Pt или Pd, или также путем гомогенного катализа в инертных растворителях при температурах между -20°C и точкой кипения растворителя. При необходимости каталитическое гидрирование может быть ускорено повышением давления.

Превращение соединений общей формулы IV в соединения общей формулы V может быть успешно проведено в водных растворах с помощью NaNO₂ в присутствии кислот, например, соляной и бромистоводородной кислоты, причем промежуточно образующаяся диазониновая соль вступает в реакцию с производными акрилового эфира при добавке солей одновалентной меди.

Эти эфиры галогенкарбоновых кислот легко могут быть подвергнуты реакции с тиомочевинной в протонных растворителях при температурах от -20°C до точки кипения растворителя, возможно, с добавкой вспомогательного основания, например, ацетата натрия или NEt₃ с получением соединений общей формулы VI, из которых гидролизом, добавляя кислоты, например, соляную кислоту, или применяя щелочь, например, гидроксид натрия, легко получают в протонном растворителе, возможно, подогретом, соединения общей формулы I.

Чистые энантиомеры соединений I получают либо расщеплением рацематов (через солеобразование с применением оптически активных кислот или оснований), либо, применяя для синтеза оптически активные исходные вещества.

Кроме соединений, названных в примерах, и тех соединений, которые получаются путем комбинации всех, указанных в пунктах патентной формулы, значений заместителей, в смысле настоящего изобретения, могут рассматриваться следующие соединения формулы I, которые могут существовать как рацемические смеси или в оптически активной форме или, соответственно, как чистые R- или S-энантиомеры:

1. 5-/4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси-/1-нафтилметил-/2,4-тиазолидиндион,
2. 5-/7-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси-/4-индолил-метил-/2,4-тиазолидиндион,

3. 5-/7-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-4-бензо[b]фуранилметил/-2,4-тиазолидиндион,
4. 5-/7-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-4-бензо[b]тиофенилметил/-2,4-тиазолидиндион,
5. 5-/4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-7-индолилметил/-2,4-тиазолидиндион,
6. 5-/4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-7-бензо[b]фуранилметил/-2,4-тиазолидиндион,
7. 5-/4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-7-бензо[b]тиофенилметил/-2,4-тиазолидиндион,
8. 5-/8-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-5-хинолинилметил/-2,4-тиазолидиндион,
9. 5-/8-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-5-изохинолинилметил/-2,4-тиазолидиндион,
10. 5-/5-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-8-изохинолинилметил/-2,4-тиазолидиндион,
11. 5-/5-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-8-хинолинилметил/-2,4-тиазолидиндион,
12. 5-/1-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-4-изохинолинилметил/-2,4-тиазолидиндион,
13. 5-/4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-1-изохинолинилметил/-2,4-тиазолидиндион,
14. 5-/4-/2-(5-метил-2-(4-метилфенил)-4-оксазолил)этоксид/-1-нафтилметил/-2,4-тиазолидиндион,
15. 5-/4-/2-(5-метил-2-(2-тиенил)-4-оксазолил)этоксид/-1-нафтилметил/-2,4-тиазолидиндион,
16. 5-/4-/2-(5-метил-2-(4-пиридил)-4-оксазолил)этоксид/-1-нафтилметил/-2,4-тиазолидиндион,
17. 5-/4-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)метоксид/-1-нафтилметил/-2,4-тиазолидиндион,
18. 5-/4-/3-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)пропионил/-1-нафтилметил/-2,4-тиазолидиндион,
19. 5-/4-/3-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)-1-гидроксипропил/-1-нафтилметил/-2,4-тиазолидиндион,
20. 5-/4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)ацетил/-1-нафтилметил/-2,4-тиазолидиндион,
21. 5-/4-/2-(5-метил-2-фенил-4-тиазолил)этоксид/-1-нафтилметил/-2,4-тиазолидиндион,
22. 5-/4-/2-(5-метил-2-фенил-4-имидазолил)этоксид/-1-нафтилметил/-2,4-тиазолидиндион.

Пример 1. 5-/4-2-(5-Метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-1-нафтил-метил/-2,4-тиазолидиндион.

а) 8,6 г (0,05 моля) 4-гидроксинафталин-1-альдегида, 13,07 г (0,05 моля) 5-метил-2-фенил-4-(2-бромэтил)-оксазола и 3,4 г (0,05 моля) NaOEt нагревают в 100 мл этанола в течение 16 часов с обратным холодильником. Затем концентрируют, остаток поглощают дихлорэтаном, сушат и концентрируют. После кристаллизации из изопропанола получают 5,2 г 4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-нафталин-1-альдегида с температурой плавления 130°-133°С.

б) 5,07 г (0,014 моля) полученного выше соединения, 3,87 г (0,042 моля) тиазолидиндиона и 0,28 мл пиперидина нагревают в 150 мл этанола в течение 8 часов с обратным холодильником. После охлаждения осадок отделяют отсасыванием, промывают эфиром и в течение короткого времени нагревают с 50 мл ледяной уксусной кислоты до 50°С. После добавления 100 мл эфира снова отсасывают, и остаток промывают эфиром. Получают 3,28 г 5-/4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-нафтилметил/-2,4-тиазолидиндиона с температурой плавления 248°-250°С.

с) 456 мг полученного выше соединения каталитически гидрируют в 40 мл тетрагидрофурана в присутствии 200 мг Pd/C (10%) в течение 36 часов

при 50°С и давлении 6 бар. После отделения катализатора и концентрирования растворителя получают после кристаллизации из этанола 265 мг целевого соединения с температурой плавления 188°-191°С.

Пример 2.

а) Аналогично примеру 1 получают, исходя из 5-метил-2-(4-пиридил)-4-(2-бромметил)оксазола, целевое соединение 5-/4-/2-5-метил-2-(4-пиридил)-4-оксазолил/этоксид/-1-нафтилметил/-2,4-тиазолидиндион с температурой плавления 238°С (разл.).

б) Аналогично примеру 1 получают, исходя из 5-метил-2-(2-тиенил)-4-(2-бромметил)оксазола, целевое соединение 5-/4-/2-5-метил-2-(2-тиенил)-4-оксазолил/этоксид/-1-нафтилметил/-2,4-тиазолидиндион с температурой плавления 159°-162°С (разл.).

Пример 3. 5-/4-/2-(5-Метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-7-бензо[b]тиофенилметил/-2,4-тиазолидиндион.

а) 5,15 г (0,034 моля) 4-гидроксibenzo[b]тиофена растворяют в 130 мл метилэтилкетона и смешивают с 9,4 г (0,068 моля) K₂CO₃ и 20 г (0,068 моля) 5-метил-2-фенил-4-(2-бромэтил)оксазола. Исходную смесь кипятят в течение 72 часов с обратным холодильником, упаривают, поглощают уксусным эфиром и трижды встряхивают с 2 н NaOH. После обработки углем и упаривания органической фазы производят кристаллизацию из уксусного эфира/изогексана. Получают 8,8 г 4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/бензо[b]тиофена с температурой плавления 130°-132°С.

б) 10 г (30 ммоль) предыдущего соединения нитруют в 30 мл ледяной уксусной кислоты, 1,3 мл (3 ммоль) 100%-ной азотной кислоты при охлаждении. Через 1 час добавляют при 25°С воду, экстрагируют уксусным эфиром, упаривают, и остаток хроматографически очищают над силикагелем (подвижная фаза: гептан/метилэтилкетон 4:1). Получают 4,1 г 4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-7-нитробензо[b]тиофена с температурой плавления 148°-149°С.

с) 3,1 г (8,06 ммоль) полученного выше соединения гидрируют в 150 мл тетрагидрофурана 0,6 г Pd/C 10%. После удаления катализатора и отгонки растворителя получают 2,8 г 4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/-7-аминобензо[b]тиофена, который перерабатывают без дальнейшей очистки.

д) 2,85 г (8,2 ммоль) предыдущего соединения суспендируют в 80 мл ацетона и 3 мл 48%-ой HBr. В эту суспензию прикапывают при 0°С 0,55 г NaNO₂ в 4 мл воды. Через 15 минут прикапывают 10,3 мл метилового эфира акриловой кислоты и затем при 10°С добавляют 20 мг CuBr. Исходная смесь нагревается до 30°С, и ее поддерживают еще 1 час при этой температуре. Затем смесь упаривают, поглощают уксусным эфиром, промывают водой, обрабатывают углем и снова упаривают. Остаток хроматографически очищают над силикагелем (подвижная фаза: гептан/метилэтилкетон 4:1). Получают 1,2 г метилового эфира 3-/4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксид/бензотиофен-8-ил/-бром-пропионовой кислоты с температурой плавления 99°-100°С.

е) 1 г (2 ммоль) полученного выше соединения кипятят в 25 мл этанола с 0,23 г тиомочевины и 0,16 г ацетата натрия в течение 6 часов с обратным холодильником. Затем смесь упаривают, и остаток смешивают со смесью вода/эфир/изогексан и отсасывают. Твердый остаток затем кипятят с 20 мл 2 н HCl и 30 мл моноэтилового эфира этиленгликоля 5 часов с обратным холодильником. После упаривания смешивают с раствором бикарбоната, осадок отсасывают и растирают с уксусным эфиром. Получают 0,6 г целевого соединения с температурой плавления 200°-202°С.

Пример 4.

Описание фармакологического испытания.

Описываемые ниже исследования проводились на ob/ob-мышам. Мышь ob/ob - это модель с характеристиками: гиперфагия, гипергликемия, гиперинсулинемия и периферийная резистентность к инсулину. Поэтому данная модель особенно пригодна для проверки веществ, обладающих некоторым действием на периферийную резистентность к инсулину, которая, согласно современным воззрениям, является одной из причин возникновения диабета типа II.

В вышеназванной модели испытывались соединения примеров 1, 2a, 2b и 3. С этой целью ob/ob-мышам, которых кормили, ежедневно вводили перорально в течение 5 дней 100 мг/кг соответствующего вещества, а контрольной группе давали только метилцеллюлозу (агент растворения). На 5-ый день животных умерщвляли и с полученной кровью определяли концентрацию глюкозы в крови, а также концентрацию инсулина. Концентрацию глюкозы в крови определяли с помощью EPOS-анализатора 5060® фирмы "Erpendorf Gerätebau", Гамбург, кинетическим методом гексокиназы (Schmidt, E.H., Klin. Wsehr. 39, 1244, 1961). Концентрацию инсулина определяли радиоиммунноанализом (Pharmacia Insulin – RIA 100) фирмы "Pharmacia Diagnostics AB", Уппсала, Швеция.

Результаты приведены в прилагаемой таблице. Показатели Глюкоза крови_{кон.К} и Инсулин_{кон.К} представляют собой значения контрольной группы через 5 дней, колонки Глюкоза крови и Инсулин представляют величины, полученные при введении веществ. Отчетливо видно действие соединений примеров 1, 2a, 2b и 3, уменьшающее содержание глюкозы в крови и инсулина.

Таблица

Соединение пример №	Глюкоза _{кон.К} в крови	Глюкоза в крови	Инсулин _{кон.К}	Инсулин
	202±14		498±34	
3		105±1**		84±9**
	193±16		387±36	
1		129±3**		59±6**
	248±41		324±46	
2a		187±17	366±45	366±45
2b		135±13**		95±13**

**) = p 0,01

Сравнение фармакологии и токсикологии ВМ 13.1246 и ВМ 13.1258

Фармакология.

Для фармакологических исследований применяли ob/ob-мышей, которых исследовали не натошак.

С этой целью животные получали соответствующие вещества в виде суспензий тилозы ежедневно один раз в день утром в течение 5 дней. Изучавшаяся параллельно с этим контрольная группа получала лишь тилозу перорально.

Через 2 часа после последнего приема вещества животных умерщвляли; определяли концентрацию глюкозы в крови методом гексокиназы в гемолизате, значения инсулина получали с помощью P1A (Pharmacia).

Результаты.

1. Глюкоза в крови.

При дозе 10 мг/кг/день были рассчитаны следующие данные терапевтической активности:

- ВМ 13.1246 100%
- ВМ 13.1258 86%.

Процентная эффективность при этом отнесена к значению глюкозы в крови недиабетического коллектива; 100%-ая эффективность озна-

чает поэтому нормализацию концентрации глюкозы в крови после приема пищи.

2. Инсулин.

Проведенное в тот же момент времени определение концентрации инсулина дало следующие результаты:

- ВМ 13.1246 76%
- ВМ 13.1258 56%.

Как показывают результаты этих исследований, фармакологическая эффективность ВМ 13.1258, в пересчете на дозу, несколько меньше, чем эффективность ВМ 13.1246.

3. Кинетика.

Для оценки терапевтической эффективности на базе уровня глюкозы и инсулина в крови проводились исследования по кинетике обоих веществ в стационарном состоянии после 8-дневного приема, соответственно, по 10 мг/кг один раз в день. При этом получены следующие максимальные уровни в крови (K_{max}):

- ВМ 13.1246 13700 нг/мл
- ВМ 13.1258 1147 нг/мл.

Эти исследования при отнесении результатов к уровню в крови позволяют сделать вывод

скорее о более высокой эффективности ВМ 13.1258 в сравнении с ВМ 13.1246.

Токсикология.

За критическую величину для терапевтического применения тиазолидиндионов следует принять их потенциальную токсичность. Решающей характеристикой пригодности тиазолидиндиона для применения в качестве терапевтического средства является, поэтому, спектр их терапевтического действия.

Для оценки спектра терапевтического действия обоих исследуемых веществ проводились, поэтому, наряду с фармакологическими экспериментами, претоксикологические исследования на крысе. С этой целью животные получали соответствующее вещество утром в форме суспензии тилозы, которые вводили с помощью глоточного зонда в течение 30 дней. Через 24 часа после последней дачи вещества животных умерщвляли и определяли обычные клинические и клинико-химические параметры. Сверх того, соответствующие органы исследовались гистологически.

Результаты.

Применялись следующие дозировки:

- ВМ 13.1246 10 мг/кг/день и 50 мг/кг/день
- ВМ 13.1258 1000 мг/кг/день (2x500).

После 4-недельного применения ВМ 13.1246 уже при одной дозе 10 мг/кг/день обнаружались явные признаки общей токсичности. Были получены, между прочим, следующие результаты осмотра:

- изменение клинико-химических параметров;
- двустороннее расширение желудочка сердца;
- множественные воспалительные инфильтраты в сердечной мышце;
- увеличение относительного веса сердца;
- гидроторакс;
- уменьшение клеточного содержимого в костном мозге.

В противоположность этому данные осмотра, полученные после 4-недельного приема по 1000 мг/кг ВМ 13.1258, незначительны и были распознаны лишь потому, что на основе опыта с этим классом веществ на них обращалось особое внимание. Поэтому доза 1000 мг/кг ВМ 13.1258 наилучшим образом отмечает границу переносимости этого вещества у данного вида животных.

Резюме.

Фармакологические свойства ВМ 13.1246 и ВМ 13.1258 изучались на ob/ob-мышях. На этой животной модели NIDDM оба вещества имели спектр действия, который позволяет сделать вывод о влиянии на периферическую резистентность к инсулину.

В расчете на дозу терапевтическая эффективность ВМ 13.1246, в сравнении с ВМ 13.1258, была незначительно выше, однако при отнесении к уровню в крови можно было вывести некоторое превосходство ВМ 13.1258.

Тем не менее, результаты претоксикологических исследований обоих веществ неожиданно показали значительные различия, несмотря на большое сходство строения этих веществ. В то время, как после 4-недельной дачи 10 мг/кг ВМ 13.1246 можно было наблюдать явные признаки общей токсичности, при введении ВМ 13.1258 в дозе 1000 мг/кг отмечались лишь незначительные данные, которые, в лучшем случае, маркируют границу переносимости, если вообще их принимать во внимание.

Это означает, что ВМ 13.1258 обладает существенно более широким спектром терапевтического действия, чем ВМ 13.1246.

ВМ 13.1246.

5-/4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этоксибензил-/2,4-тиазолидиндион;

ВМ 13.1258.

5-/4-/2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси-/8-бензотиофенметил-/2,4-тиазолидиндион.

ДП "Український інститут промислової власності" (Укрпатент)
Україна, 01133, Київ-133, бульв. Лесі Українки, 26
(044) 295-81-42, 295-61-97

Підписано до друку _____ 2002 р. Формат 60x84 1/8.
Обсяг _____ обл.-вид. арк. Тираж 50 прим. Зам. _____

УкрІНТЕІ, 03680, Київ-39 МСП, вул. Горького, 180.
(044) 268-25-22
