



(19) RU (11) 2 129 553 (13) С1
(51) МПК⁶ С 07 D 417/14, A 61 K 31/425

РОССИЙСКОЕ АГЕНТСТВО
ПО ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

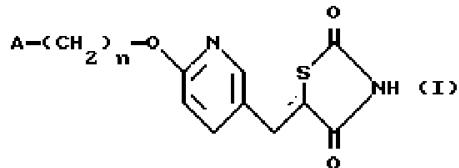
(21), (22) Заявка: 93056838/04, 27.12.1993
(30) Приоритет: 28.12.1992 JP 04-348568
22.07.1993 JP 05-180996
(46) Дата публикации: 27.04.1999
(56) Ссылки: RU 2066322 С1, 10.09.96. SU 1436876
A3, 1988. US 4296237 A, 1981. GB 2111995 A,
1983. EP 0441605 A2, 1991. EP 0008203 A1,
1980.
(98) Адрес для переписки:
103735, Москва, ул.Ильинка 5/2, Союзпатент

(71) Заявитель:
Такеда Кемикал Индастриз, ЛТД., (JP)
(72) Изобретатель: Такаси Сохда (JP),
Хитоси Икeda (JP), Сатико Имай (JP), Иу
Момосе (JP)
(73) Патентообладатель:
Такеда Кемикал Индастриз, ЛТД., (JP)

(54) ПРОИЗВОДНЫЕ ТИАЗОЛИДИНДИОНА, ИХ ПОЛУЧЕНИЕ И ФАРМАЦЕВТИЧЕСКАЯ КОМПОЗИЦИЯ

(57) Реферат:
Раскрыты соединения формулы I, где n = 1, 2, 3, A является фрагментом 5-членного ароматического гетероцикла, содержащим по крайней мере один атом азота, который присоединяется через атом углерода, соседний с атомом азота в гетероцикле, и который может быть замещен низшим алкилом, C₃-C₆-циклоалкилом, фенилом, нафтилом или ароматическим 5-членным гетероциклом, содержащим атом кислорода или атом серы; ————— является простой или двойной связью, или их фармакологически

приемлемые соли, а также способы их получения и фармацевтическая композиция на их основе, обладающая гипогликемической и гиполипидемической активностью. Изобретение может быть использовано в медицине как лекарственное средство при лечении диабета. 4 с. и 7 з.п.ф.-лы, 10 табл.



R
U
2
1
2
9
5
5
3
C
1

C
1
2
9
5
5
3
R
U
?



(19) RU (11) 2 129 553 (13) C1
(51) Int. Cl. 6 C 07 D 417/14, A 61 K 31/425

RUSSIAN AGENCY
FOR PATENTS AND TRADEMARKS

(12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 93056838/04, 27.12.1993

(30) Priority: 28.12.1992 JP 04-348568
22.07.1993 JP 05-180996

(46) Date of publication: 27.04.1999

(98) Mail address:
103735, Moskva, ul.Ill'inka 5/2, Sojuzpatent

(71) Applicant:
Takeda Kemikal Indastriz, LTD., (JP)

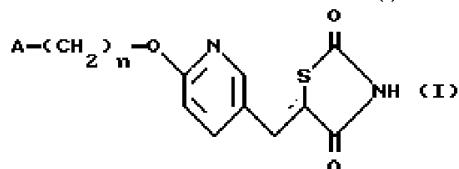
(72) Inventor: Takasi Sokhda (JP),
Khitosi Ikeda (JP), Satiko Imaj (JP), Ju Momose
(JP)

(73) Proprietor:
Takeda Kemikal Indastriz, LTD., (JP)

(54) DERIVATIVES OF THIAZOLIDINEDIONE, THEIR SYNTHESIS AND PHARMACEUTICAL COMPOSITION

(57) Abstract:

FIELD: organic chemistry, pharmacy.
SUBSTANCE: invention relates to compounds of
the formula (I)



where n is a whole number from 1 to 3; A is a fragment of 5-membered aromatic heterocycle containing at least one nitrogen atom which is bound through carbon atom which is an adjacent with heterocyclic

nitrogen atom and can be substituted with lower alkyl, C₃-C₆-cycloalkyl, phenyl, naphthyl or aromatic 5-membered heterocycle containing oxygen or sulfur atom; ----- is a

simple bond or a double bond, or their pharmacologically acceptable salts and methods of their synthesis and a pharmaceutical composition on their basis showing hypoglycemic and hypolipidemic activity. Invention can be used in medicine as a drug for treatment of diabetic patients. EFFECT: improved method of synthesis, compounds are used as drugs. 11 cl, 10 tbl, 74 ex

R U
2 1 2 9 5 5 3
C 1

C 1
? 1 2 9 5 5 3
R U

RU 2129553 C1

Настоящее изобретение относится к новому производному тиазолидиниона, которое обладает гипогликемической и гиполипемической активностью, и к содержащему его лекарственному средству против диабета; указанные свойства могут быть использованы в фармацевтических целях.

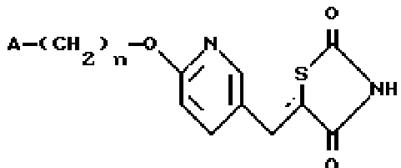
Традиционно в качестве лечебных средств при диабете используются производные бигуанидина и сульфонмочевины. Однако соединения на основе бигуанидина в настоящее время применяются редко, поскольку они вызывают ацидоз молочной кислоты, в то время как соединения на основе сульфонмочевины, обладающие потенциальным гипогликемическим действием, часто вызывают тяжелые формы гипогликемии и требуют специальных мер предосторожности при их использовании. Известны производные тиазолидиниона, которые обладают гипогликемической и гиполипемической активностью и свободны от этих недостатков.

Например, в прошедшей экспертизу патентной публикации Японии N 57635/1987 описывается серия производных 5-[2-алокси-5-пиридилил]-метил]-2,4-тиазолидиниона, содержащих в положении 5 (замещенный-3- пиридилил)метильную группу.

Авторы настоящего изобретения исследовали производные 5-[замещенный-3-пиридилил]метил]-2,4-тиазолидиниона, которые обладают потенциальной гипоклиматической и гиполипемической активностью, и обнаружили, что их активность заметно возрастает при введении в качестве заместителя в пиридиновое кольцо аллоксигруппы, включающей фрагмент 5-членного ароматического гетероцикла, содержащего по крайней мере один атом азота цикла, который присоединяется через атом углерода, соседний с атомом азота в гетероцикле, и который может быть замещен.

Таким образом, настоящее изобретение включает

1. производное тиазолидиниона общей формулы (I)



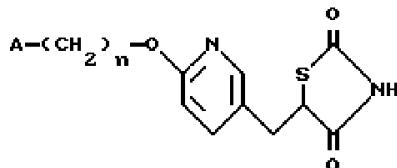
где $n=1, 2, 3$;

А является фрагментом 5-членного ароматического гетероцикла, содержащего по крайней мере один атом азота, который присоединяется через атом углерода, соседний с атомом азота в гетероцикле, и который может быть замещен; является простой связью или двойной связью,

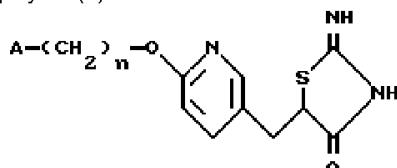
или его фармакологически приемлемую соль,

2. фармацевтический состав, содержащий в качестве активного ингредиента производное тиазолидиниона по общей формуле (I) или его фармакологически приемлемую соль,

3. способ получения производного тиазолидиниона общей формулы (I-1)

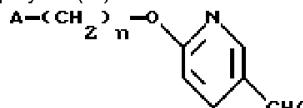


где значения символов указаны ранее, который включает гидролиз соединения на основе иминотиазолидиниона общей формулы (II)



где значения символов указаны ранее,

4. способ получения производных тиазолидиниона формулы (I), который включает конденсацию соединения общей формулы (III)



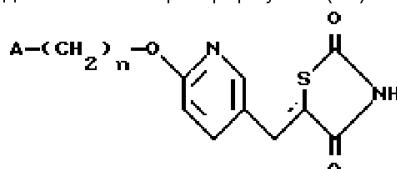
где значения символов указаны ранее, с 2,4-тиазолидиноном и восстановление в случае необходимости полученного соединения.

В общих формулах (I), (I-1), (II), (III) $n=1, 2, 3$, однако предпочтительное значение составляет 2 или 3.

Соединение общей формулы (I), в котором обозначает простую связь, отдельно

представлено общей формулой (I-1), а соединение по общей формуле (I), в котором обозначает двойную связь, отдельно

представлено общей формулой (I-2)



где значения символов указаны ранее.

Из соединений по общей формуле (I) предпочтительными являются те, которые имеют простую связь во фрагменте, обозначенном в общей формуле (I).

Что касается приведенных выше общих формул (I), (I-1), (I-2), (II) и (III), то фрагмент-5-членного ароматического гетероцикла А определяется следующим образом: (1) это 5-членное кольцо; (2) это гетероцикл, содержащий по крайней мере один атом азота в качестве компонента кольца; (3) он может содержать в качестве компонента кольца два или более атомов азота и гетероатомов, отличных от азота, таких как атомы кислорода или серы; (4) кольцо является ароматическим, содержащим ненасыщенные связи; (5) он является группой, присоединенной через атом углерода, соседний с атомом азота в кольце; (6) он может быть замещен по любому положению в указанном кольце. Примерами такого фрагмента А 5-членного ароматического гетероцикла являются

пирролильная группа (2-пирролильная группа), пиразозильная группа

(3-пиразольная группа), имидазолильная группа (2-имидазолильная группа, 4-имидазолильная группа), тиазолильная группа (1,2,3-тиазол-4-ильная группа), 1,2,4-тиазол-3-ильная группа), тетразолильная группа, оксазолильная группа (2-оксазолильная группа, 4-оксазолильная группа) и тиазолильная группа (2-тиазолильная группа, 4-тиазолильная группа).

Этот 5-членный гетероциклический фрагмент может содержать один или более заместителей в любом положении указанного кольца. Примерами этих заместителей являются углеводородные радикалы и гетероциклические радикалы, которые могут иметь свои собственные заместители.

Эти углеводородные радикалы включают фрагменты алифатических углеводородов, фрагменты алициклических углеводородов, фрагменты алициклическо-алифатических углеводородов, фрагменты арилалифатических углеводородов и фрагменты ароматических углеводородов. Эти фрагменты алифатических углеводородов включают те, которые имеют от 1 до 8 атомов углерода, в частности фрагменты насыщенных алифатических углеводородов, содержащих от 1 до 8 атомов углерода, такие как метильная группа, этильная группа, пропильная группа, изо-пропильная группа, бутильная группа, изо-бутильная группа, втор-бутильная группа, трет-бутильная группа, пентильная группа, изо-пентильная группа, неопентильная группа, трет-пентильная группа, гексильная группа, изо-гексильная группа, гептильная группа и октильная группа, и фрагменты ненасыщенных алифатических углеводородов, содержащих от 2 до 8 атомов углерода, такие как этенильная группа, 1-пропенильная группа, 2-пропенильная группа, 1-бутенильная группа, 2-бутенильная группа, 3-бутенильная группа, 2-метил-1-пропенильная группа, 1-пентенильная группа, 2-пентенильная группа, 3-пентенильная группа, 4-пентенильная группа, 3-метил-2-бутенильная группа, 1-гексенильная группа, 3-гексенильная группа, 2,4-гексадиенильная группа, 5-гексенильная группа, 1-гептенильная группа, 1-октенильная группа, этинильная группа, 1-пропинильная группа, 2-пропинильная группа, 1-бутинильная группа, 2-бутинильная группа, 3-бутинильная группа, 1-пентинильная группа, 2-пентинильная группа, 3-пентинильная группа, 4-пентинильная группа, 1-гексинильная группа, 2,4-гексадинильная группа, 5-гексинильная группа, 1-гептинильная группа, 1-октинильная группа. Эти фрагменты алициклических углеводородов включают те, которые имеют от 3 до 7 атомов углерода, в частности фрагменты насыщенных алициклических углеводородов, содержащих от 3 до 7 атомов углерода, такие как циклопропильная группа, циклобутильная группа, цикlopентильная группа, циклогексильная группа и фрагменты ненасыщенных алициклических углеводородов, содержащих от 5 до 7 атомов углерода, такие как 1-циклопентильная группа, 2-циклопентильная группа,

3-циклопентенильная группа, 1-циклогексенильная группа, 2-циклогексенильная группа, 3-циклогексенильная группа, 1-циклогептенильная группа, 2-циклогептенильная группа, 3-циклогептенильная группа и 2,4-циклогептадиенильная группа. Эти фрагменты алициклическо-алифатических углеводородов включают те, которые являются продуктом связывания указанных выше фрагментов алициклических углеводородов и указанных выше фрагментов алифатических углеводородов, имеющих от 4 до 9 атомов углерода, такие как циклопропилметильная группа, циклопропилэтильная группа, циклобутилметильная группа, цикlopентилметильная группа, 2-циклопентенилметильная группа, 3-циклопентенилметильная группа, циклогексилэтильная группа, циклогексилпропильная группа и циклогептилметильная группа. Эти фрагменты арилалифатических углеводородов включают фенилалканы, имеющие от 7 до 9 атомов углерода, такие как бензильная группа, фенэтильная группа, 1-фенилэтильная группа, 3-фенилпропильная группа, 2-фенилпропильная группа и 1-фенилпропильная группа, и нафтилалкилы, имеющие от 11 до 13 атомов углерода, такие как альфа-нафтилметильная группа, альфа-нафтэтильная группа, бета-нафтилметильная группа и бета-нафтэтильная группа. Такие фрагменты ароматических углеводородов включают фенильную группу и нафтильную группу (альфа-нафтэтильную группу, бета-нафтэтильную группу).

Указанным выше гетероциклическим фрагментом является 5- или 6-членная циклическая группа, содержащая в качестве компонентов кольца от 1 до 3 атомов, отличных от атомов углерода и выбранных из атомов N, O или S, и связанная через атом углерода. Эти гетероциклические фрагменты включают ароматические гетероциклические фрагменты, такие как тиенильная группа (2-тиенильная группа, 3-тиенильная группа), фурильная группа (2-фурильная группа, 3-фурильная группа), пиридильная группа (2-пиридильная группа, 3-пиридильная группа, 4-пиридильная группа), тиазолильная группа (2-тиазолильная группа, 4-тиазолильная группа), 5-тиазолильная группа и оксазолильная группа (2-оксазолильная группа, 4-оксазолильная группа, 5-оксазолильная группа), и фрагменты насыщенных гетероциклов, такие как пиперидильная группа (2-пиперидильная группа, 3-пиперидильная группа, 4-пиперидильная группа), пирролидинильная группа (2-пирролидинильная группа, 3-пирролидинильная группа), морфолинильная группа (2-морфолинильная группа, 3-морфолинильная группа) и тетрагидрофурильная группа (2-тетрагидрофурильная группа, 3-тетрагидрофурильная группа).

Указанные выше фрагменты углеводородов или фрагменты гетероциклов могут быть замещены по любому положению. В том случае, если фрагмент углеводорода

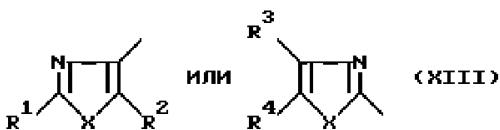
C1 C3 C5 C9 C2 C1 ?

RU

включает фрагмент алицикла, или в том случае, если он является фрагментом насыщенного гетероцикла, то он может содержать от 1 до 3 низших алкильных групп, имеющих от 1 до 3 атомов углерода (например, метильную группу, этильную группу, пропильную группу) в указанном кольце (в том числе и по атому азота). Если углеводородный фрагмент включает фрагмент ароматического гетероцикла, он может содержать в указанном кольце (но не при гетероатоме) от 1 до 4 заместителей, одинаковых или разных. Примерами таких заместителей являются атомы галогена (фтор, хлор, иод), окси-группа, циано-группа, трифторметильная группа, низшие алкокси-группы (например, имеющие от 1 до 4 атомов углерода, такие как метокси-группа, этоксигруппа, пропокси-группа, изо-пропокси-группа и бутокси-группа), низшие алкильные группы (например, имеющие от 1 до 4 атомов углерода, такие как метильная группа, этильная группа, пропильная группа, изо-пропильная группа и бутильная группа), низшие алкоксикарбонильные группы (например, имеющие от 2 до 4 атомов углерода, такие как метоксикарбонильная группа, этоксикарбонильная группа и пропоксикарбонильная группа) и низшие алкилтио-группы (например, имеющие от 1 до 3 атомов углерода, такие как метилтио-группа, этилтио-группа, пропилтио-группа и изо-пропилтио-группа).

В том случае, когда фрагмент 5-членного ароматического гетероцикла, предоставленного символом А, содержит в качестве заместителей два или более углеводородных фрагмента, которые располагаются у соседних атомов 5-членного ароматического гетероцикла, они могут связываться друг с другом с образованием насыщенного кольца. Это означает, что два углеводородных фрагмента объединяются с образованием насыщенного или ненасыщенного дилинейного углеводородного фрагмента, содержащего от 3 до 5 атомов углерода. Такие линейные углеводородные фрагменты включают группы $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$, $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ и $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}-$.

Из фрагментов 5-членного ароматического гетероцикла, представленных символом А, предпочтение отдается тиазолилам или оксазолилам, представленным формулами



где R^1 является атомом водорода, углеводородным радикалом или фрагментом гетероцикла, который может содержать заместители;

R^2 является атомом водорода или низшей алкильной группой, которая может быть замещен окси-группой;

R^3 и R^4 независимо являются атомом водорода или углеводородным радикалом, который может содержать заместители, при этом R^3 и R^4 могут связываться друг с

другом с образованием конденсированного кольца;

Х является атомом кислорода или атомом серы.

Углеводородный радикал и фрагмент гетероцикла, обозначенные группой R^1 , и содержащиеся в них заместители могут быть представлены теми же самыми углеводородными фрагментами, гетероциклическими фрагментами и заместителями в них, которые уже рассмотрены ранее для фрагмента 5-членного ароматического гетероцикла.

Низшая алкильная группа, обозначенная радикалом R^2 , может быть представлена алкильными группами, содержащими от 1 до 5 атомов углерода, такими как метильная группа, этильная группа, пропильная группа, изо-пропильная группа, бутильная группа, изо-бутильная группа, втор-бутильная группа, трет-бутильная группа и пентильная группа, при этом предпочтение отдается группам, содержащим от 1 до 3 атомов углерода. Хотя эти алкильные группы могут содержать окси-группу в любом положении, предпочтение отдается альфа-положению.

Углеводородные фрагменты,

обозначенные радикалами R^3 или R^4 , и содержащиеся в них заместители могут быть представлены теми же самыми углеводородными фрагментами и заместителями в них, которые уже рассмотрены ранее для фрагмента 5-членного ароматического гетероцикла. R^3 и R^4 могут связываться друг с другом с образованием конденсированного кольца, которое является тем же самым конденсированным кольцом, которое образуется во фрагменте 5-членного ароматического кольца, содержащего в качестве заместителей два углеводородных фрагмента у соседних атомов углерода.

Производное тиазолидиниона, представленное общей формулой (I), является соединением, содержащим кислый атом азота и пиридиновое кольцо, связанное с тиазолидиновым кольцом, и включает основные и кислые соли. Примеры основных солей производных тиазолидиниона (I) включают соли металлов, такие как соль натрия, соль калия, соль алюминия, соль магния и соль кальция. Примерами кислых солей являются соли неорганических кислот, такие как гидрохлорид, сульфат и гидробромид, и органических кислот, такие как метансульфонат или тартрат.

Соединение (I) и его фармакологически приемлемая соль по настоящему изобретению обладает гипогликемическим воздействием и может использоваться само по себе или в композиции с известным фармацевтически приемлемым носителем, вспомогательным соединением, наполнителем или другими добавками, для лечения мlekopitaющих, в том числе человека, в качестве лечебного средства при диабете. Соединение (I) или его фармакологически приемлемая соль по настоящему изобретению проявляет лучшую активность по отношению к инсулину и может использоваться также как гипотензор.

Соединения (I) по настоящему изобретению малотоксичны. Например, когда соединение по примеру 1 вводят мышам в течение 4 дней в количестве 15 мг/кг, не

RU ? 1 2 9 5 5 3 C1

наблюдается каких-либо увеличений веса тела или веса печени по сравнению с контрольной группой. В том случае, когда соединения, получаемые по примерам 2, 5 и 6, назначали мышам орально в количестве 100 мг/кг или внутрибрюшинно в количестве 50 мг/кг, летальных исходов не зафиксировано.

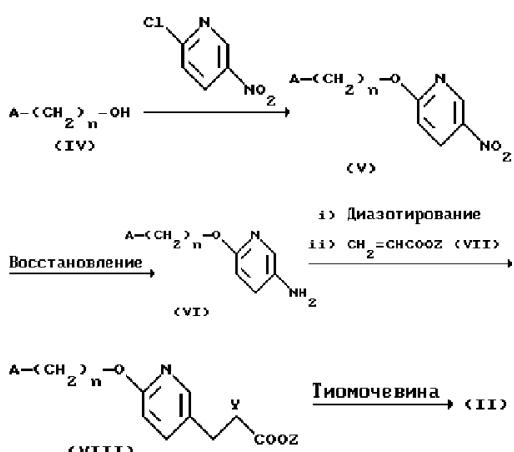
Что касается способов применения, то соединение (I) по настоящему изобретению обычно назначается орально в виде таблеток, капсул (в том числе мягких капсул и микрокапсул), порошков, гранул и других форм, однако они могут назначаться и неорально в виде составов для инъекций, свечей, пилюль и других форм. Единичная доза для взрослых при оральном назначении составляет от 0,05 до 10 мг/кг предпочтительно от 1 до 3 раза в день.

Способ получения соединения (I) по настоящему изобретению приводится ниже.

Соединение (I-1) может быть получено гидролизом соединения (II). Обычно гидролиз соединения (II) проводят в подходящем растворителе в присутствии воды и минеральной кислоты. Такие растворители включают спирты (например, метанол, этанол, пропанол, 2-пропанол, бутанол, изо-бутанол, 2-метоксиэтанол), диметилсульфоксид, сульфонал и смеси указанных соединений. Минеральные кислоты включают соляную кислоту, бромистоводородную кислоту и серную кислоту, количество которых составляет от 0,1 до 20,0 моль, преимущественно от 0,2 до 10,0 моль на 1 моль соединения (II). Вода добавляется в избытке по отношению к соединению (II). Эту реакцию обычно проводят при нагревании или кипячении, типичная температура процесса составляет от 60 до 150 °C. Время кипячения составляет обычно несколько часов.

Полученное таким способом производное тиазолидиниона или его соль можно выделить и очистить известными способами разделения и очистки, такими как упаривание при атмосферном давлении, упаривание при пониженном давлении, кристаллизация, перекристаллизация, переосаждение и хроматография.

Иминотиазолидинон (II), используемый в качестве исходного соединения в данном способе, может быть, например, получен следующим образом:



В приведенной схеме осуществления процесса V в формуле (VIII) обозначает атом галогена, такой как хлор, бром или иод; Z в формулах (VII) и (VIII) является атомом

водорода или низшей алкильной группой, содержащей от 1 до 4 атомов углерода, такой как метильная группа, этильная группа, пропильная группа, изо-пропильная группа, бутильная группа или изо-бутильная группа; значения остальных символов указаны ранее.

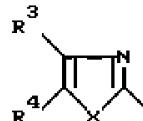
Превращение соединения (IV) в соединение (V) осуществляют путем конденсации соединения (IV) с 2-хлор-5-нитропиридином в присутствии, например, гидрида натрия. Эту реакцию можно проводить в растворителе, таком как N,N-диметилформамид: диоксан, тетрагидрофuran или диметилсульфоксид при температуре от -20 до 60 °C. Далее,

10 превращение соединения (V) в соединение (VI) можно легко осуществить каталитическим восстановлением соединения (V) обычными методами, например, используя в качестве катализатора палладий на угле или восстанавливая соединение (V) обычными способами с использованием цинка или железа и уксусной кислоты. Соединение (VI) может быть выделено в виде чистого продукта или же подвергнуто реакции на следующей стадии без выделения и очистки. Превращение соединения (VI) в соединение (VIII) проводят арилированием по Мейервейну, при этом соединение (VI) диазотируют в присутствии галогеноводорода (HV), а затем вводят в реакцию с акриловой кислотой или ее эфиrom (VII) в присутствии медного катализатора (например, закиси меди, окиси меди, хлористой меди, хлорной меди, бромистой меди, бромной меди). Соединение (VIII) может быть очищено хроматографически и т.п., но может использоваться на следующей стадии без выделения и очистки.

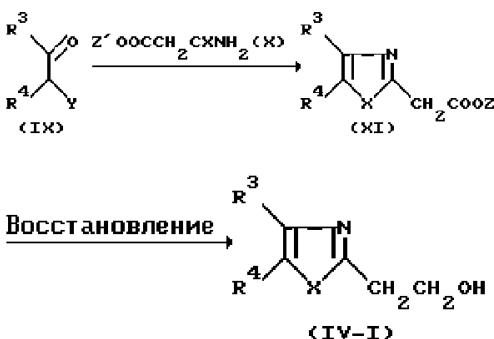
30 Соединение (VIII) может далее взаимодействовать с тиомочевиной с образованием соединения (II). Эту реакцию обычно проводят в растворителе, таком как спирт (например, метанол, этанол, пропанол, 2-пропанол, бутанол, изо-бутанол, 2-метоксиэтанол), диметилсульфоксид, N,N-диметилформамид или сульфолан. Температура процесса обычно составляет от 20 до 180 °C, преимущественно от 50 до 150 °C. Количество используемой тиомочевины составляет от 1 до 2 моль на 1 моль соединения (VIII). В ходе реакции в виде побочного продукта образуется галогеноводород; чтобы его связать, в качестве раскислителя можно добавить ацетат натрия или ацетат калия. Количество используемого раскислителя обычно составляет от 1 до 1,5 моль на 1 моль соединения (VIII). При осуществлении указанных превращений может быть получено соединение (II), которое можно выделить в случае необходимости, однако кислотный гидролиз по настоящему изобретению может быть проведен без выделения соединения (II).

40 Спирт (IV) может быть синтезирован, например, по способу, описанному в прошлой экспертизу патентной публикации Японии N 85372/1986, или его модификации.

50 Спирт (IV), имеющий в качестве группы А фрагмент, представленный формулой XIV



где значения символов указаны ранее, может быть, например, получен по следующей схеме:



где Z' является низшей алкильной группой, значения других символов определены ранее.

Низшая алкильная группа, обозначенная символом Z', может быть представлена алкильными группами, содержащими от 1 до 4 атомов углерода (например, метильной группой, этильной группой, изо-пропильной группой, бутильной группой, изо-бутильной группой).

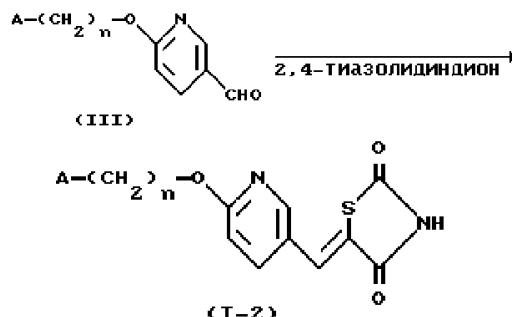
По настоящему способу соединение (IX) взаимодействует сmonoамидом малоновой кислоты или монотиоамидом малоновой кислоты (X) с образованием соединения (XI), которое затем восстанавливается до соединения (IV-I).

Взаимодействие соединений (IX) и (X) проводят в отсутствии растворителя или в растворителе, который не мешает протеканию реакции. Такие растворители включают бензол, толуол, ксиол, пиридин, хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан, 1,1,2,2-тетрахлорэтан, N,N-диметилформамид, диметилсульфоксид, тетрагидрофуран, диоксан, метанол, этанол, пропанол и изо-пропанол. Температура процесса составляет обычно приблизительно от 20 до 200°C, преимущественно от 50 до 150°C, время проведения реакции составляет приблизительно от 30 минут до 10 час. Количество используемого соединения (X) обычно составляет приблизительно от 1 до 10 моль, предпочтительно приблизительно от 1 до 5 моль на 1 моль соединения (IX). Вслед за этой реакцией проводят восстановление соединения (XI) в спирт (IV-I). Эту реакцию можно осуществлять известными способами. Методы восстановления, которые могут использоваться в этих целях, включают восстановление с помощью гидридов металлов, восстановление с помощью металл-гидридных комплексных соединений, восстановление с помощью дигорана или замещенного дигорана и каталитическое гидрирование. Другими словами, эту реакцию проводят, обрабатывая соединение (XI) восстановительным агентом.

Восстановительные агенты включают боргидриды щелочных металлов (например, борогидрид натрия, боргидрид лития), металл-гидридные комплексные соединения, такие как алюмогидрид лития, гидриды металлов, такие как гидрид натрия, органические соединения (например, трифенилоловогидрид), металлы и соли металлов, такие как соединения никеля и соединения цинка, каталитические восстановительные агенты на основе

комбинации переходных металлов, такие как палладий, платина или родий и водорода, и дигоран. Эту реакцию проводят в органическом растворителе, который не мешает ее протеканию. Подобные растворители включают ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксиол, галогеноводороды, такие как хлороформ, четыреххлористый углерод, дихлорметан, 1,2-дихлорэтан и 1,1,2,2-тетрахлорэтан, простые эфиры, такие как диэтиловый эфир, тетрагидрофуран и диоксан, спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, изо-пропанол и 2-метоксиэтанол, амиды, такие как N,N-диметилформамид, и смеси указанных растворителей, подобранные для соответствующего восстановительного агента. Температура реакции обычно составляет от -20 до 150°C, преимущественно от 0 до 100°C, время протекания процесса составляет от 1 до 24 час.

Соединение (I-2) может быть получено взаимодействием соединения (III) с 2,4-тиазолидинионом:



В приведенных формулах символы имеют указанное выше значение.

Конденсацию соединения (III) и 2,4-тиазолидиниона осуществляют в растворителе в присутствии основания. Примерами используемых растворителей являются спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, изо-пропанол и 2-метоксиэтанол, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол и ксиол, простые эфиры, такие как этиловый эфир, изо-пропиловый эфир, диоксан и тетрагидрофуран, N-, N-диметилформамид, диметилсульфоксид и уксусная кислота. Примерами указанных оснований являются алкооксиды натрия (например, метоксид натрия, этоксид натрия), карбонат калия, карбонат натрия, гидрид натрия, ацетат натрия и вторичные амины, такие как пиперидин, пиперазин, пирролидин, морфолин, диэтиламин и ди-изо-пропиламин, используемое количество

2,4-тиазолидиниона составляет от 1 до 10 моль, преимущественно от 1 до 5 моль на 1 моль соединения (III). Используемое количество основания составляет от 0,01 до 5 моль, преимущественно от 0,05 до 2 моль на 1 моль соединения (III). Реакцию обычно проводят при температуре от 0 до 150 °C, преимущественно от 20 до 100°C, в течение от 0,5 до 30 час.

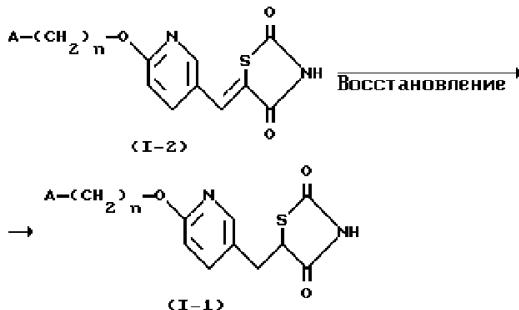
Полученное указанным способом производное 2,4-тиазолидиниона (I-2) может быть выделено и очищено известными способами разделения и очистки, такими как упаривание при обычном давлении, упаривание при пониженном давлении,

C1 C3 C5 C9 C2 ?

RU

экстракция растворителями, кристаллизация, перекристаллизация, переосаждение и хроматография.

Соединение (I-2) может быть превращено в соединение (I-1) по следующей схеме:

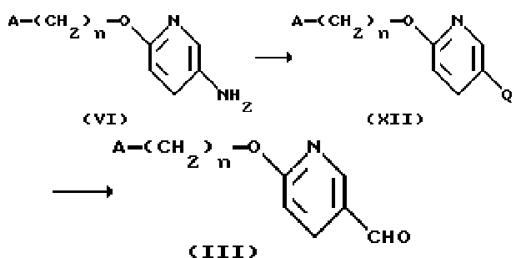


В приведенных формулах символы имеют указанное выше значение.

Указанную реакцию восстановления проводят обычными способами в растворителе в присутствии катализатора в атмосфере водорода под давлением от 1 до 150 атм. Примерами указанного растворителя являются спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, изо-пропанол и 2-метоксиэтанол, ароматические углеводороды, такие как бензол, толуол или ксиол, простые эфиры, такие как этиловый эфир, изо-пропиловый эфир, диоксан и тетрагидрофуран, галоидные производные углеводородов, такие как хлороформ, дихлорметан и 1,1,2,2-тетрахлорэтан, этилацетат, уксусная кислота и смеси указанных растворителей. Предпочтительным является проведение реакции в присутствии такого металлического катализатора как никель или катализатора на основе переходного металла, такого как палладий, платина или родий. Температура реакции составляет от 0 до 100 °C, преимущественно от 10 до 80°C, время реакции - от 0,5 до 50 час.

Полученное таким образом производное 2,4-тиазолидиниона (I-1) может быть выделено и очищено известными способами разделения и очистки, такими как упаривание при обычном давлении, упаривание при пониженном давлении, экстракция растворителями, кристаллизации, перекристаллизации, переосаждение и хроматография.

Производное пиридиальдегида (III), которое используется в настоящем способе, может быть, например, получено по следующей схеме:



В формуле (XII) Q является атомом хлора, брома или иода, значение остальных символов определено ранее.

В этом методе вначале подвергают соединение (VI) известным превращениям по реакции Зандмейера и получают галогенпроизводное (VII). В ходе указанной реакции соединение (VI) diazotируют

медленным прибавлением водного раствора нитрита натрия в подходящем растворителе в присутствии соляной кислоты, бромистоводородной кислоты или иодистоводородной кислоты с последующим взаимодействием с раствором галогенида натрия или галогенида калия и получают соединение (XII).

Примером указанного растворителя являются спирты, такие как метанол, этанол, пропанол, изо-пропанол и 2-метоксиэтанол, кетоны, такие как ацетон и 2-бутанон; диоксан и тетрагидрофуран, и смеси указанных растворителей. Температура процесса обычно составляет от -50 до 100 °C, преимущественно от -20 до 60°C, время проведения процесса составляет от 0,5 до 50 час. Затем соединение (XII) обрабатывают бутиллитием, втор-бутиллитием, трет-бутиллитием, метиллитием, фениллитием, фенилмагнийбромидом и т.п., после чего оно взаимодействует с N,N-диметилформамидом (ДМФА) с образованием соединения (III). Эту реакцию также проводят в среде растворителя известными способами. В качестве примеров растворителя можно назвать простые эфиры, такие как этиловый эфир, изо-пропиловый эфир, диоксан или тетрагидрофуран. Количество используемого ДМФА составляет от 1 до 3 моль, преимущественно от 1 до 2 моль на 1 моль соединения (XII). Температура реакции составляет от -80 до 50 °C, преимущественно от -80 до 20°C, время проведения реакции - от 0,5 до 50 час.

Полученное таким образом производное пиридиальдегида (III) может быть выделено и очищено известными способами разделения и очистки, такими как упаривание при обычном давлении, упаривание при пониженном давлении, экстракция растворителями, кристаллизация, перекристаллизация, переосаждение и хроматография.

Исследование гипогликемического и гиполипемического действия на мышах.

Исследуемое соединение при содержании от 0,01% до 0,001% в порошкообразной пище (CE-2, Clea Taran) дают мышам ККА^V (в возрасте от 10 до 14 недель) в течение 4 дней. Животных не ограничивают в воде. Берут кровь из глазничного скопления вен и проводят анализ на содержание в плазме глюкозы и триглицеридов ферментативными методами с использованием наборов реактивов Iatrochem - GLU (A) и Iotro - MA701 TG (фирма "Iatron"). Для каждого соединения определяется уменьшение его содержания в процентах по сравнению с контрольной группой, которая не получала испытуемого вещества. Результаты приведены в табл. 1, где

(1) содержание испытуемого соединения в питании,

(2) снижение содержания триглицеридов.

Как уже указывалось ранее, тиазолидинионовые соединения (I) по настоящему изобретению обладают превосходным гипогликемическим и гиполипемическим воздействием и обладают полезными фармакологическими свойствами в качестве терапевтического средства при сахарном диабете, гиперлипемии и гипертензии.

C1
5
3
5
3
2
9
5
1
?

RU

R
U
2
1
2
9
5
5
3

Пример 1. Смесь 2-амино-5-[[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-5-пиридинил]метил-4-тиазолидинона (0,76 г), 1 н. раствора HCl (10 мл) и этанола (10 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 20 час, а затем упаривают при пониженном давлении. Образовавшиеся кристаллы отделяют фильтрованием, промывают водой и перекристаллизовывают из смеси этанол-хлороформ, получая 5-[[2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-5-пиридинил]метил]-2,4-тиазолидинон (0,45 г, 59%) в виде бесцветных кристаллов. Т.пл.: 191-192,0 °C.

Элементный анализ (для C₂₁H₁₉N₃O₄S):

Вычислено: С 61,60; Н 4,68; N 10,26

Найдено: С 61,20; Н 4,66; N 10,08

Пример 2.

5-[[2-[2-(5-Метил-2-(2-тиенил)-4-оксазолил)этокси]-5-пиридинил]метил]-2,4-тиазолидинон получают аналогично примеру 1 (перекристаллизовывают из смеси этанол-хлороформ) в виде бесцветных кристаллов. Т.пл.: 174-176°C.

Пример 3. Смесь метилового эфира 2-бром-3-[[2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-5-пиридинил]пропионовой кислоты (1,40 г), тиомочевины (0,25 г) и этанола (20 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 4,5 час, прибавляют 2 н. раствор соляной кислоты (20 мл) и вновь кипятят с обратным холодильником в течение 18 час. Выливают реакционную смесь в воду и экстрагируют дихлорметаном. Слой дихлорметана промывают водой и сушат над сульфатом магния, затем растворитель отгоняют. Полученные кристаллы перекристаллизовывают из смеси этанол-хлороформ и получают 5-[[2-[2-(5-метил-2-фенил-4-тиазолил)этокси]-5-пиридинил]метил]-2,4-тиазолидинон (0,66 г, 51%) в виде бесцветных кристаллов. Т.пл. 195,0 - 197,0°C.

Пример 4.

5-[[2-[2-(2-Фурил)-5-метил-4-оксазолил]этокси]-5-пиридинил]метил-2,4-тиазолидинон получают аналогично примеру 3 (перекристаллизовывают из смеси этанол-хлороформ) в виде бесцветных кристаллов. Т.пл. 160,5 - 162°C.

Примеры 5-15. Аналогично примеру 3 получены соединения, представленные в табл. 2.

Пример 16.

5-[[2-[2-(4-Бензил-5-метил-2-оксазолил)этокси]-5-пиридинил]метил]-2,4-тиазолидинон, полученный по методике, аналогичной примеру 1, перекристаллизовывают затем из смеси этилацетат - гексан - изо-пропиловый эфир и получают бесцветные кристаллы. Т. пл.: 110 - 111°C.

Пример 17. Смесь 5-формил-2-[[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-5-пиридинина] (0,6 г), 2,4-тиазолидинона (0,235 г), пиперидина (0,066 мл) и этанола (20 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 9 час. Реакционную смесь выливают в воду, выделившиеся кристаллы, которые отделяют фильтрованием, затем перекристаллизовывают из смеси этанол-хлороформ и получают 5-[[2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]

-5-пиридинил]метилиден]-2,4-тиазолидинон (0,232 г, 29%) в виде кристаллов желтого цвета. Т. пл.: 195 - 196°C.

Пример 18. Смесь 2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)-5-пиридинкарбоксальдегида (1,20 г), 2,4-тиазолидинона (720 мг), пиперидина (175 мг) и этанола (30 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 10 час. К реакционной смеси прибавляют воду и выпавшие кристаллы отделяют фильтрованием и промывают этанолом, получая

5-[[2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)-5-пиридинил]метилиден]-2,4-тиазолидинон (1,35 г, 85%). После перекристаллизации из смеси дихлорметан-метанол получают бесцветные иглы. Т. пл.: 225 - 226°C.

Элементный анализ (для C₂₀H₁₅N₃O₄S):

Вычислено: С 61,06; Н 3,84; N 10,68

Найдено: С 60,82; Н 3,72; N 10,76

Пример 19. Смесь

5-[[2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)-5-пиридинил]метилиден]-2,4-тиазолидинона (1,00 г), палладия на угле (5%, 1,00 г) и тетрагидрофурана (80 мл) подвергают каталитическому восстановлению при комнатной температуре под давлением 1 атм в течение 6 час. Катализатор отфильтровывают, прибавляют палладий на угле (2,00 г) и смесь подвергают далее каталитическому восстановлению при комнатной температуре под давлением 1 атм в течение 6 час. Катализатор отфильтровывают. Фильтрат упаривают при пониженном давлении и остаток очищают колоночной хроматографией на силикагеле. Из фракции, которую элюируют смесью 2% метанол-хлороформ, выделяют кристаллы 5-[[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)-5-пиридинил]метил]-2,4-тиазолидинона (520 мг, 52%). После перекристаллизации из смеси дихлорметан - изо-пропиловый эфир получают бесцветные призмы. Т. пл.: 151 - 152°C.

Элементный анализ (для C₂₀H₁₇N₃O₄S):

Вычислено: С 60,75; Н 4,33; N 10,63

Найдено: С 60,52; Н 4,36; N 10,48

Пример 20. По методике, аналогичной приведенной в примере 3, получают 5-[[2-[2-(2-хлорфенил)-5-метил-4-оксазолил]этокси]-5-пиридинил]метил]-2,4-тиазолидинон.

Перекристаллизация из смеси метанол-дихлорэтандиэтиловый эфир дает бесцветные кристаллы. Т. пл.: 176 - 177°C.

Справочный пример 1. К раствору 2-хлор-5-нитропиридинина (25 г) и 2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этанола (32,1 г) в ТГФ (250 мл) прибавляют порциями гидрид натрия в масле (60%, 6,92 г) при перемешивании и охлаждении в бане со льдом. Реакционную смесь перемешивают при комнатной температуре еще в течение 15 час, после чего к ней прибавляют воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат (над сульфатом магния) и упаривают при пониженном давлении. Образовавшиеся кристаллы отделяют фильтрованием и перекристаллизовывают из этанола, получая 2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-5-нитропиридин (25,4 г, 49%) в виде кристаллов желто-коричневого цвета. Т. пл.:

110,5 - 111,5°C.

Элементный анализ (для C₁₇H₁₅N₃O₄):

Вычислено: С 62,76; Н 4,65; N 12,92

Найдено: С 62,80; Н 4,58; N 12,96

Справочный пример 2.

2-[2-(5-Метил-2-(2-тиенил)-4-оксазолил)этокси]-5-нитропиридин получают аналогично справочному примеру 1 (перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан) в виде кристаллов светло-желтого цвета. Т. пл.: 125,5 - 126°C.

Справочный пример 3.

2-[2-(2-(2-фурил)-5-метил-4-оксазолил)этокси]-5-нитропиридин получают аналогично справочному примеру 1 (перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан) в виде кристаллов светло-желтого цвета. Т. пл.: 120,0 - 121,5°C.

Справочный пример 4.

2-[2-(5-Метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-5-нитропиридин получают аналогично справочному примеру 1 (перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан) в виде кристаллов светло-желтого цвета. Т. пл.: 131,0 - 132°C.

Справочный пример 5. Смесь 2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-5-нитропиридинина (13,4 г), палладия на угле (5%, 1,5 г), этилацетата (200 мл) и метанола (150 мл) восстанавливают каталитически при комнатной температуре под давлением 1 атм. По окончании процесса катализатор отфильтровывают, фильтрат упаривают при пониженном давлении, образовавшиеся кристаллы отфильтровывают и перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая 5-амино-2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]пиридин (116 г, 93%) в виде коричневых кристаллов. Т. пл.: 107,0 - 108,0°C.

Элементный анализ (для C₁₇H₁₇N₃O₂):

Вычислено: С 69,14; Н 5,80; N 14,23

Найдено: С 69,01; Н 5,94; N 13,99

Справочный пример 6.

5-Амино-2-[2-(5-метил-2-(2-тиенил)-4-оксазодил)этокси]пиридин получают аналогично справочному примеру 5 (перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан) в виде кристаллов светло-коричневого цвета. Т. пл.: 120 - 122°C.

Справочный пример 7.

5-Амино-2-[2-(5-метил-2-(2-фурил)-4-оксазолил)этокси]пиридин получают аналогично справочному примеру 5 (перекристаллизовывают из смеси этилацетат-эфир-гексан) в виде кристаллов светло-коричневого цвета. Т. пл.: 88,0 - 90,0 °C.

Справочный пример 8.

5-Амино-2-[2-(5-метил-2-фенил-4-тиазолил)этокси] пиридин получают аналогично справочному примеру 5 (перекристаллизовывают из смеси этилацетат-эфир-гексан) в виде кристаллов светло-коричневого цвета. Т. пл.: 89,0 - 91,0 °C.

Справочный пример 9. К смеси 5-амино-2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси] пиридина (4,5 г), водного раствора НBr (47%, 7,1 мл) и ацетона (70 мл) прибавляют по каплям при температуре не более 10 °C раствор нитрита натрия (1,17 г) в воде (5 мл). После перемешивания при температуре 10°C в течение 30 минут температуру

повышают до 30°C и прибавляют метилацрилат (8,3 мл). Затем при энергичном перемешивании понемногу прибавляют к смеси закись меди (0,1 г) и реакционную смесь перемешивают при температуре 40 - 45 °C еще в течение 1 час, а затем упаривают при пониженном давлении. После подщелачивания концентрированным водным раствором аммиака остаток экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат (над сульфатом магния) и растворитель упаривают при пониженном давлении. Образовавшееся масло очищают колоночной хроматографией. Из фракции, которую элюируют смесью этилацетат-гексан (2: 1, об/об), выделяют метиловый эфир 2-бром-3-[2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-5-пиридинил]пропионовой кислоты (4,7 г, 68%).

Спектр ЯМР (δ м.д. в CDCl₃): 2,34 (3H, синглет), 2,98 (2H, тройплет, J = 6,7 Гц), 3,16 (1H, дублет дублетов, J = 7,0 Гц и 14,5 Гц), 3,37 (1H, дублет дублетов, J = 7,0 Гц и 14,5 Гц), 3,74 (3H, синглет), 4,31 (1H, дублет дублетов, J = 8,0 Гц и 7,0 Гц), 4,55 (2H, тройплет, J = 6,7 Гц), 6,67 (1H, дублет, J = 8,6 Гц), 7,35 - 7,50 (4H, мультиплет), 7,91 - 8,05 (3H, мультиплет).

Справочный пример 10. Метиловый эфир 2-бром-3-[2-[2-(5-метил-2-(2-тиенил)-4-оксазолил)этокси]-5-пиридинил]пропионовой кислоты получают аналогично справочному примеру 9.

Спектр ЯМР (δ м.д. в CDCl₃): 2,31 (3H, синглет), 2,95 (2H, тройплет, J = 6,7 Гц), 3,16 (1H, дублет дублетов, J = 7,2 Гц и 14,4 Гц), 3,37 (1H, дублет дублетов, J = 8,2 Гц и 14,5 Гц), 3,74 (3H, синглет), 4,32 (1H, дублет дублетов, J = 8,0 Гц и 7,2 Гц), 4,52 (2H, тройплет, J = 6,8 Гц), 6,66 (1H, дублет, J = 8,4 Гц), 7,07 (1H, дублет дублетов, J = 5,0 и 3,6 Гц), 7,36 (1H, дублет дублетов, J = 5,0 и 1,2 Гц), 7,42 (1H, дублет дублетов, J = 8,4 и 2,6 Гц), 7,58 (1H, дублет дублетов, J = 3,7 и 1,1 Гц), 7,99 (1H, дублет, J = 2,2 Гц).

Справочный пример 11. Метиловый эфир 2-бром-3-[2-[2-(2-фурил)-5-метил-4-оксазолил]этокси]-5-пиридинил]пропионовой кислоты получают аналогично справочному примеру 9.

Спектр ЯМР (δ м.д. в CDCl₃): 2,32 (3H, синглет), 2,96 (2H, тройплет, J = 63,7 Гц), 3,16 (1H, дублет дублетов, J = 7,4 Гц и 14,4 Гц), 3,37 (1H, дублет дублетов, J = 8,1 Гц и 14,6 Гц), 3,74 (3H, синглет), 4,32 (1H, дублет дублетов, J = 8,2 Гц и 7,2 Гц), 4,54 (2H, тройплет, J = 6,7 Гц), 6,51 (1H, дублет дублетов, J = 3,4 и 1,8 Гц), 6,66 (1H, дублет, J = 8,4 Гц), 6,92 (1H, дублет, J = 3,6 Гц), 7,43 (1H, дублет дублетов, J = 8,5 и 2,5 Гц), 7,52 (1H, дублет, J = 1,8 Гц), 8,00 (1H, дублет, J = 2,6 Гц).

Справочный пример 12. Метиловый эфир 2-бром-3-[2-[2-(5-метил-2-фенил-4-тиазолил)этокси]-5-пиридинил]пропионовой кислоты получают аналогично справочному примеру 9.

Спектр ЯМР (δ м.д. в CDCl₃): 2,43 (3H, синглет), 3,16 (1H, дублет дублетов, J = 7,1 Гц и 14,5 Гц), 3,37 (1H, дублет дублетов, J = 8,1 Гц и 14,3 Гц), 3,74 (3H, синглет), 4,32 (1H, дублет дублетов, J = 8,1 Гц и 7,2 Гц), 4,63 (2H, тройплет, J = 7,0 Гц), 6,67 (1H, дублет, J = 8,4 Гц), 7,34 - 7,47 (4H, мультиплет), 7,83 - 7,93 (2H, мультиплет), 8,01 (1H, дублет, J = 2,6 Гц).

Справочный пример 13. Смесь метилового эфира 2-бром-3-[2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-5-пиридинил] пропионовой кислоты (1,07 г), тиомочевины (0,2 г), ацетата натрия (0,22 г) и этанола (25 мл) кипятят с обратным холодильником в течение 2,5 час. Прибавляют к реакционной смеси насыщенный водный раствор бикарбоната натрия и эфир и образовавшееся кристаллическое вещество отделяют фильтрованием, получая 2-имино-5-[2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-5-пиридинил]-4-тиазолидинон (0,86 г, 88%) (перекристаллизовывают из смеси хлороформ-метанол в виде бесцветных кристаллов. Т. пл. 213 - 214°C).

Элементный анализ (для $C_{21}H_{20}N_4O_3S$):

Вычислено: С 61,75, Н 4,94; N 13,72

Найдено: С 61,76; Н 5,00; N 13,89

Справочный пример 14.

2-Имино-5-[2-[2-[5-метил-2-(2-тиенил)-4-оксазолил]этокси]-5-пиридинил]-4-тиазолидинон получают аналогично справочному примеру 13 (перекристаллизовывают из смеси этанол-хлороформ) в виде бесцветных кристаллов. Т. пл.: 193 - 194,5°C.

Справочный пример 15. Аналогично справочному примеру 13 получают 5-[2-2-[4-бензил-5-метил-2-оксазолил]этокси]-5-пиридинил метил -2-имино-4-тиазолидинон. Перекристаллизация из смеси метанол-хлороформ эфир дает бесцветные кристаллы. Т. пл.: 135 - 136°C.

Справочные примеры 16 - 27. Аналогично методике, приведенной в справочном примере 1, получены соединения, представленные в табл. 3 и 4, где

1) очищают колоночной хроматографией на силикагеле.

Спектр ЯМР (δ м.д. в $CDCl_3$): 2,20 (3Н, синглет), 3,20 (2Н, триплет, $J = 6,7$ Гц), 3,77 (2Н, синглет), 4,79 (2Н, триплет, $J = 6,8$ Гц), 6,80 (1Н, дублет, $J = 9,2$ Гц), 7,10 - 7,37 (5Н, мультиплет), 8,33 (1Н, дублет дублетов, $J = 2,8$ и 9,2 Гц), 9,04 (1Н, дублет, $J = 3,0$ Гц).

Справочные примеры 28 - 39. Аналогично методике, приведенной в справочном примере 5, получены соединения, представленные в табл. 5 и 6.

1) Спектр ЯМР (δ м.д. в $CDCl_3$): 2,50 (3Н, синглет), 3,23 (2Н, триплет, $J = 6,8$ Гц), 4,62 (2Н, триплет, $J = 6,9$ Гц), 6,60 (1Н, дублет, $J = 8,8$ Гц), 7,02 (1Н, дублет дублетов, $J = 2,8$ и 8,6 Гц), 7,22 - 7,46 (3Н, мультиплет), 7,58 - 7,68 (3Н, мультиплет).

2) Спектр ЯМР (δ м.д. в $CDCl_3$): 2,03 - 2,23 (2Н, мультиплет), 2,82 (3Н, синглет), 2,67 (2Н, триплет, $J = 7,4$ Гц), 4,21 (2Н, триплет, $J = 6,3$ Гц), 6,60 (1Н, дублет, $J = 8,8$ Гц), 7,03 (1Н, дублет дублетов, $J = 3,0$ и 8,6 Гц), 7,37 - 7,49 (3Н, мультиплет), 7,64 (1Н, дублет, $J = 3,0$ Гц), 7,92 - 8,03 (2Н, мультиплет).

3) Спектр ЯМР (δ м.д. в $CDCl_3$): 1,17 - 1,93 (8Н, мультиплет), 1,93 - 2,13 (2Н, мультиплет), 2,20 (3Н, синглет), 2,59 - 2,77 (1Н, мультиплет), 2,85 (2Н, триплет, $J = 6,9$ Гц), 4,38 (2Н, триплет, $J = 6,9$ Гц), 6,57 (1Н, дублет, $J = 8,6$ Гц), 7,03 (1Н, дублет дублетов, $J = 3,0$ и 8,6 Гц), 7,64 (1Н, дублет, $J = 3,0$ Гц).

4) Спектр ЯМР (δ м.д. в $CDCl_3$): 2,20 (3Н,

синглет), 3,37 (2Н, триплет, $J = 6,8$ Гц), 4,39 (2Н, триплет, $J = 6,8$ Гц), 6,56 (1Н, дублет, $J = 8,8$ Гц), 7,02 (1Н, дублет дублетов, $J = 2,8$ и 8,8 Гц), 7,64 (1Н, дублет, $J = 2,8$ Гц).

5) Спектр ЯМР (δ м.д. в $CDCl_3$): 1,29 (3Н, триплет, $J = 7,6$ Гц), 2,20 (3Н, синглет), 2,69 (2Н, квартет, $J = 7,6$ Гц), 2,84 (2Н, триплет, $J = 6,9$ Гц), 4,39 (2Н, триплет, $J = 6,9$ Гц), 6,55 (1Н, дублет, $J = 8,6$ Гц), 7,01 (1Н, дублет дублетов, $J = 3,0$ и 8,6 Гц), 7,63 (1Н, дублет, $J = 3,0$ Гц).

6) Спектр ЯМР (δ м.д. в $CDCl_3$): 0,97 (3Н, триплет, $J = 7,3$ Гц), 1,64 - 1,85 (2Н, мультиплет), 2,20 (3Н, синглет), 2,64 (2Н, триплет, $J = 7,5$ Гц), 2,84 (2Н, триплет, $J = 7,0$ Гц), 4,39 (2Н, триплет, $J = 6,9$ Гц), 6,56 (1Н, дублет, $J = 8,8$ Гц), 7,02 (1Н, дублет дублетов, $J = 3,0$ и 8,8 Гц), 7,64 (1Н, дублет, $J = 3,0$ Гц).

7) Спектр ЯМР (δ м.д. в $CDCl_3$): 2,18 (3Н, синглет), 3,14 (2Н, триплет, $J = 6,9$ Гц), 3,77 (2Н, синглет), 4,55 (2Н, триплет, $J = 6,9$ Гц), 6,57 (1Н, дублет, $J = 8,4$ Гц), 7,00 (1Н, дублет дублетов, $J = 3,0$ и 8,6 Гц), 7,14 - 7,33 (5Н, мультиплет), 7,62 (1Н, дублет, $J = 3,0$ Гц).

Справочные примеры 40 - 51. Аналогично методике, приведенной в справочном примере 9, получены в виде маслянистых веществ соединения, представленные в табл. 7 - 9.

Справочный пример 52. К смеси 5-амино-2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси] пиридина (10,0 г) концентрированной HCl (8,47 мл) и ацетона (100 мл), прибавляют по каплям, следя за тем, чтобы температура не поднималась выше 10°C, раствор нитрита натрия (2,46 г) в воде (10 мл). Смесь перемешивают при 10 °C в течение 30 минут и прибавляют к ней по каплям раствор иодида калия (2,46 г) в воде (10 мл). Перемешивают полученную смесь при температуре 30 - 35°C в течение часа, а затем еще 1 час при температуре 35 - 40°C, после чего смесь упаривают при пониженном давлении. Остаток выливают в воду и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат (над сульфатом магния) и упаривают при пониженном давлении. Образовавшееся маслянистое вещество очищают хроматографически на силикагеле. Из фракции, которая элюируется смесью этилацетат-гексан (1:3, об/об), получают 5-иод-2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси] пиридин (7,22 г, 52%), который далее перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан и получают бесцветные кристаллы. Т. пл. 105 - 106°C.

Справочный пример 53. К раствору 5-иод-2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]пиридина (2,5 г) в тетрагидрофуране (40 мл) при -65°C в токе азота прибавляют по каплям раствор н-бутиллития в гексане (1,6 М, 4,61 мл). Перемешивают смесь при указанной температуре еще в течение 15 минут и по каплям прибавляют N,N-диметилформамид (0,71 мл). Охлаждающую баню удаляют и смесь перемешивают еще в течение 30 минут, а затем прибавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония (6 мл). Выливают реакционную смесь в воду и экстрагируют

C1 C5 C3 C5 C3 C1 RU

этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат (над сульфатом магния) и растворитель удаляют в вакууме, получая 5-формил-2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси] пиридин (1,5 г, 79%), который далее перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан и выделяют бесцветные кристаллы. Т.пл. 99 - 100°C.

Справочный пример 54. Смесь N-карбобензоксифенилаланина (40 г), уксусного ангидрида (54,7 г) и 4-(N,N-диметиламино)пиридина (1,0 г) перемешивают в течение 2 час при нагревании до 80°C. Выливают реакционную смесь в воду, перемешивают в течение 2 час и экстрагируют этилацетатом. Органический слой последовательно моют 2 н. раствором HCl, водой, насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, снова водой и сушат (над сульфатом магния). Растворитель упаривают при пониженном давлении и получают 3-ацетамино-4-фенил-2-бутанон (13,5 г, 49%), который перекристаллизовывают из смеси этилацетат-изо-пропилового эфира и выделяют бесцветные кристаллы. Т.пл.: 96 - 97°C.

Справочный пример 55. Смесь 3-ацетамино-4-фенил-2-бутанона (12,5 г), 6 н. раствора HCl (50 мл) и этанола (50 мл) кипятят при перемешивании с обратным холодильником в течение 18 час. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении и получают гидрохлорид 3-амино-4-фенил-2-бутанона (9,8 г, 91%).

Справочный пример 56. Смесь гидрохлорида 3-амино-4-фенил-2-бутанона (9,56 г), этилмалонилхлорида (7,72 г) и бензола (40 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 4 час. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, получая этиловый эфир N-(1-бензил-2-оксопропил)малонамидной кислоты (7,45 г, 56%), который затем перекристаллизовывают из смеси этилацетата и изо-пропилового эфира, выделяя бесцветные кристаллы. Т.пл.: 68 - 69 °C.

Справочный пример 57. Смесь этилового эфира N-(1-бензил-2-оксопропил)малонамидной кислоты (7,0 г), хлороокси фосфора (5,8 г) и толуола (40 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 1 час. Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении; остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат (над сульфатом магния), упаривают при пониженном давлении и остаток очищают хроматографически на силикагеле. Из фракции, которая элюируется смесь гексан-этилацетат (1:3, об/об), выделяют этиловый эфир 2-(4-бензил-5-метил-2-оксазолил)уксусной кислоты (4,76 г, 63%) в виде масла.

Спектр ЯМР (δ м.д. в CDCl₃): 1,26 (3H, тройной, J=7,1 Гц), 2,21 (3H, синглет), 3,75

(2H, синглет), 3,79 (2H, синглет), 4,19 (2H, квартет, J=7,1 Гц), 7,13 - 7,34 (5H, мультиплет).

Справочный пример 58. К суспензии литийалюминогидрида (0,7 г) в эфире (40 мл) прибавляют по каплям при охлаждении в бане со льдом раствор этилового эфира 2-(4-бензил-5-метил-2-оксазолил)уксусной кислоты (4,76 г) в этиловом эфире (60 мл), а затем перемешивают в течение 1 час. После этого прибавляют по каплям воду (5 мл), нерастворившиеся вещества отфильтровывают, а фильтрат упаривают при пониженном давлении. Остаток подвергают хроматографической очистке на силикагеле. Из фракции, которая элюируется смесь хлороформ-этилацетат (2: 1, об/об), в виде масла выделяют 2-(4-бензил-5-метил-2-оксазолил)этанол (3,0 г, 75%).

Спектр ЯМР (δ м.д. в CDCl₃): 2,19 (3H, синглет), 2,88 (2H, тройной, J= 5,7 Гц), 3,75 (2H, синглет), 3,94 (2H, тройной, J=5,8 Гц), 7,13 - 7,36 (5H, мультиплет).

Справочный пример 59. К охлаждающему в бане со льдом раствору гидрохлорида метилбензимидата [C₆H₅C(=NH)OC₂H₅•HCl] (13,0 г) в метаноле (80 мл) постепенно прибавляют метилгидразин (3,5 г), а затем перемешивают в тех же условиях еще в течение 3 час. Выделившиеся кристаллы отделяют фильтрованием и получают гидрохлорид 2-метил-3-фениламидоразона (10,9 г), который затем перекристаллизовывают из смеси метанол-эфир. Т.пл.: 197 - 198°C.

Справочный пример 60. Смесь гидрохлорида 2-метио-3-фениламидоразона (60 г), этилмалонилхлорида (5,1 г) и бензола (40 мл) перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 6 час.

35 Реакционную смесь упаривают при пониженном давлении, к остатку прибавляют уксусную кислоту (30 мл) и перемешивают при кипячении с обратным холодильником в течение 3 час. Полученную смесь упаривают при пониженном давлении; остаток нейтрализуют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат (над сульфатом магния), упаривают при пониженном давлении и остаток очищают хроматографически на силикагеле. Из фракции, которая элюируется смесь хлороформ-этилацетат (4:1, об/об), выделяют этиловый эфир

40 1-метил-5-фенил-1Н-1,2,4-триазол-3-илу-уксной кислоты (6,2 г, 78%), который далее перекристаллизовывают из смеси эфир-изо-пропилового эфира, выделяя бесцветные призмы. Т.пл: 82 - 83°C.

Справочный пример 61. К смеси бета-метилового эфира аспарагиновой кислоты (20 г), бикарбоната натрия (24,0 г), этилового эфира (50 мл) и воды (200 мл) при охлаждении в бане со льдом прибавляют по каплям 2-нафтоилхлорид (25,9 г). Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 час и отделяют органический слой. Водный слой подкисляют 2 н. раствором соляной кислоты и экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат (над сульфатом магния) и упаривают при пониженном давлении, получая продукт в

R U ? 1 2 9 5 5 3 C 1

виде масла.

Полученное маслянистое вещество прибавляют к смеси уксусного ангидрида (69,5 г), 4-(N,N-диметиламино)пиридина (0,5 г) и пиридина (64 мл) и перемешивают при температуре 90°C в течение 1 час. Реакционную смесь выливают в воду и перемешивают в течение 2 час, после чего экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, последовательно моют насыщенным водным раствором бикарбоната натрия, разбавленным водным раствором фосфорной кислоты и водой, сушат (над сульфатом магния) и упаривают при пониженном давлении, получая продукт в виде масла.

Полученное масло растворяют в уксусном ангидриде (40 мл) и по каплям при комнатной температуре прибавляют концентрированную серную кислоту (4,0 мл). Смесь перемешивают при нагревании до 90°C в течение 1 час, а затем упаривают при пониженном давлении. Остаток выливают в воду, нейтрализуют водную фазу насыщенным водным раствором бикарбоната натрия и экстрагируют этилацетатом. Органический слой отделяют, промывают водой, сушат (над сульфатом натрия) и упаривают при пониженном давлении, получая метиловый эфир 5-метило-2-(2-нафтил)-4-оксазолуксусной кислоты (31 г, 81%), который затем перекристаллизовывают из смеси дихлорметан-изо-пропиловый эфир, выделяя продукт в виде бесцветных призм. Т.пл.: 86 - 87°C.

Справочный пример 62. Метиловый эфир 5-метил-2-(4-метилфенил)-4-оксазолуксусной кислоты получают аналогично методике, приведенной в справочном примере 61, и перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, выделяя бесцветные кристаллы с т.пл. 59 - 60°C.

Справочный пример 63. Метиловый эфир 5-изо-пропил-2-фенил-4-оксазолуксусной кислоты получают аналогично методике, приведенной в справочном примере 61.

Спектр ЯМР (δ м.д. в CDCl_3): 1,33 (6Н, дублет, $J=7$ Гц), 3,0 - 3,2 (1Н, мультиплет), 3,61 (2Н, синглет), 3,73 (3Н, синглет), 7,35 - 7,50 (3Н, мультиплет), 7,95 - 8,05 (2Н, мультиплет).

Справочные примеры 64 - 67. Аналогично методике, приведенной в справочном примере 58, получены соединения, представленные в табл. 10.

Справочный пример 68. Аналогично методике, приведенной в справочном примере 1, получают 2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)-5-нитропиридин. Перекристаллизацией из смеси дихлорметан-изо-пропиловый эфир получают бесцветные призмы с т.кип. 142 - 143°C.

Справочный пример 69. Аналогично методике, приведенной в справочном примере 5, получают 5-амино-2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)пиридин. Перекристаллизацией из смеси метанол-изо-пропиловый эфир получают бесцветные призмы с т.кип. 106 - 107°C.

Справочный пример 70. К раствору 5-амино-2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)пиридина (7,10 г) в смеси ацетон (200 мл) - вода (50 мл) прибавляют по каплям при

охлаждении в бане со льдом концентрированную соляную кислоту (7,46 г), а затем по каплям насыщенный раствор нитрита натрия (1,83 г) в воде (10 мл). Смесь перемешивают в течение 10 минут. К полученной смеси при охлаждении в бане со льдом прибавляют раствор иодида натрия (4,40 г) в воде (20 мл). Смесь перемешивают при температуре 15 - 20°C еще в течение 2 час. Разбавляют полученную смесь водой и нейтрализуют раствором бикарбоната натрия. Экстрагируют этилацетатом, органические вытяжки промывают водой и сушат над сульфатом магния. Растворитель упаривают при пониженном давлении, а остаток очищают хроматографически на силикагеле. Из фракции, которая элюируется смесью этилацетат-гексан (1: 9, об/об), выделяют кристаллы 5-иод-2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)пиридина (6,65 г, 67%). Перекристаллизовывают из смеси этилацетат-гексан, получая бесцветные призмы с т. пл. 129 - 130°C.

Элементный анализ (для $C_{16}H_{13}IN_2O_2$):

Вычислено: С 49,00; Н 3,34; N 7,14

Найдено: С 48,87; Н 3,10; N 7,22

Справочный пример 71. К раствору 5-иод-2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)пиридина (6,53 г) в тетрагидрофуране (60 мл) при -65°C прибавляют по каплям 1,6 М раствора н-бутиллития в гексане (1,6 М, 10,9 мл) и перемешивают смесь при указанной температуре еще в течение 20 минут. Прибавляют N,N-диметилформамид (2,43 г) и дают смеси нагреться до комнатной температуры. Прибавляют насыщенный водный раствор хлорида аммония и экстрагируют этилацетатом. Органический слой промывают водой, сушат над сульфатом магния, растворитель отгоняют при пониженном давлении и остаток очищают хроматографически на силикагеле. Из фракции, которая элюируется смесью этилацетат-гексан (1:3, об/об), выделяют кристаллы 2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолилметокси)-5-пиридинкарбоксиальдегида (2,80 г, 57%). Перекристаллизацией из смеси этилацетат-гексан выделяют бесцветные призмы с т.пл. 116 - 117°C.

Элементный анализ: (для $C_{17}H_{14}N_2O_3$):

Вычислено: С 69,38; Н 4,79; N 9,52

Найдено: С 69,47; Н 4,75; N 9,60

Справочный пример 72. Аналогично методике, приведенной в справочном примере 1, получают 2-[2-[5-метил-2-(2-хлорфенил)-4-оксазолил]этокси]-5-нитропиридин. Перекристаллизацией из смеси этилацетат-диэтиловый эфир получают кристаллы бледно-желтого цвета; т.кип. 100 - 101°C.

Справочный пример 73. Смесь 2-[2-[5-метил-2-(2-хлорфенил)-4-оксазолил]этокси]-5-нитропиридина (1,69 г), мелкодисперсного порошка железа (787 мг), уксусной кислоты (25 мл) и воды (8 мл) перемешивают при температуре 65-70°C в течение 3 ч. Нерастворившиеся вещества отделяют фильтрованием и фильтрат упаривают при пониженном давлении. К остатку прибавляют воду и экстрагируют полученную смесь этилацетатом. Органический слой промывают водой и сушат

RU 2 1 2 9 5 5 3 C1

R
U
2
1
2
9
5
5
3
C
1

над сульфатом магния. Растворитель упаривают и остаток очищают хроматографически на силикагеле. Из фракции, которая элюируется смесью метанол-хлороформ (1: 25, об/об), выделяют 5-амино-2-[2-[5-метил-2-(2-хлорфенил)-4-окса золил]этоксилиридин (1,50 г, 97%).

Спектр ЯМР (δ м. д. в $CDCl_3$): 2,36 (2H, тройчатка, $J=6,7$ Гц), 2,99 (2H, тройчатка, $J=6,7$ Гц), 4,48 (2H, тройчатка, $J=6,7$ Гц), 6,59 (1H, двойник, $J=8,6$ Гц), 7,03 (1H, двойник, $J=3,0$ и 9,0 Гц), 7,26 - 7,53 (3H, мультиплет), 7,66 (1H, двойник, $J=3,0$ Гц), 7,88 - 8,03 (2H, мультиплет).

Справочный пример 74. Аналогично методике, приведенной в справочном примере 9, получают метиловый эфир 2-бром-3-[2-[2-[2-(2-хлорфенил)-5-метил-4-оксазолил]этокси]-5-пиридинил]пропиловой кислоты.

Спектр ЯМР (δ м. д. в $CDCl_3$): 2,35 (2H, тройчатка, $J=6,7$ Гц), 3,01 (2H, тройчатка, $J=6,6$ Гц), 3,16 (1H, двойник, $J=7,3$ и 14,5 Гц), 3,37 (1H, двойник, $J=8,1$ и 14,5 Гц), 3,74 (3H, синглет), 4,33 (1H, двойник, $J=7,3$ и 8,1 Гц), 4,56 (2H, тройчатка, $J=6,6$ Гц), 6,67 (1H, двойник, $J=8,4$ Гц), 7,26 - 7,51 (4H, мультиплет), 7,87 - 8,03 (2H, мультиплет).

Пример состава 1.

Приготовление таблеток, мг:

1) Соединение, полученное по примеру 1 - 30

2) Лактоза - 133,4

3) Кукурузный крахмал - 30

4) Оксипропилцеллюлоза - 6

5) Вода, мл - 0,03

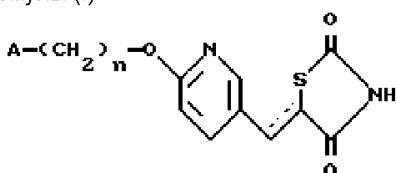
6) Стеарат магния - 0,6

Всего - 200

Указанные выше компоненты (1), (2), (3) и (4) смешивают, а затем замешивают с водой, после чего сушат в вакууме при температуре 40°C в течение 16 час. Полученный продукт растирают в ступке и просеивают через сито 16 меш для получения гранул. После прибавления компонента (6) гранулы таблетизируют на соответствующей машине (фирма "Kikusui SeisaKusho"), получая таблетки с массой 200 мг.

Формула изобретения:

1. Производное тиазолидиниона общего формулы (I)



где $n = 1, 2, 3$;

А является фрагментом 5-членного ароматического гетероцикла, содержащим по крайней мере один атом азота, который присоединяется через атом углерода, соседний с атомом азота в гетероцикле, и который может быть замещен низшим алкилом, C_3 - C_6 -циклоалкилом, фенилом, (низший алкил)-фенилом, фенил-(низший алкилом), галоидфенилом, нафтилом или ароматическим 5-членным гетероциклом, содержащим атом кислорода или атом серы;

--- является простой или двойной

связью,

или его фармакологически приемлемая

соль.

2. Соединение по п.1, где $n = 2$.

3. Соединение по п.1, где --- является простой связью.

4. Соединение по п.1, где --- является двойной связью.

5. Соединение по п.1, представляющее собой

5-[[2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-5-пиридинил]метил]-2,4-тиазолидинион.

6. Соединение по п.1, представляющее собой

5-[[2-[2-(5-метил-2-(2-нафтил)-4-оксазолил)этокси]-5-пиридинил]метил]-2,4-тиазолидинион.

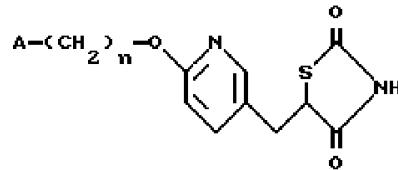
7. Соединение по п.1, представляющее собой

5-[[2-[2-(5-метил-2-фенил-4-оксазолил)этокси]-5-пиридинил]метилиден]-2,4-тиазолидинион.

8. Фармацевтическая композиция, обладающая гипогликемической и гиполипидемической активностью, содержащая активный ингредиент и фармакологически приемлемый носитель или разбавитель, отличающаяся тем, что содержит в качестве активного ингредиента эффективное количество производного тиазолидиниона общего формулы (I) по п.1 или его фармакологически приемлемой соли.

9. Композиция по п.8, отличающаяся тем, что она является терапевтическим средством при диабете и гиперлипидемии.

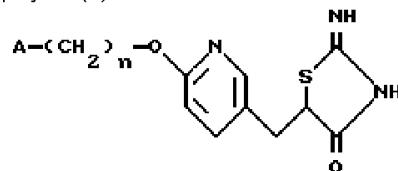
10. Способ получения производного тиазолидиниона общего формулы (I-1)



где $n = 1, 2, 3$;

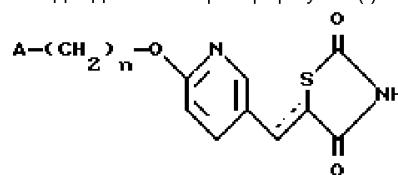
А является фрагментом 5-членного ароматического гетероцикла, содержащим по крайней мере один атом азота, присоединенный через атом углерода, соседний с атомом азота в гетероцикле, и который может быть замещен низшим алкилом, C_3 - C_6 -циклоалкилом, фенилом, (низший алкил)-фенилом, фенил-(низший алкилом), галоидфенилом, нафтилом или ароматическим 5-членным гетероциклом, содержащим атом кислорода или атом серы;

отличающийся тем, что проводят гидролиз соединения иминотиазолидиона общего формулы (II)



где значения символов указаны ранее.

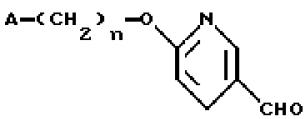
11. Способ получения производного тиазолидиниона общего формулы (I)



где $n = 1, 2, 3$;

А является фрагментом 5-членного

R U ? 1 2 9 5 5 3 C 1



ароматического гетероцикла, содержащим по крайней мере один атом азота, который присоединяется через атом углерода, соседний с атомом азота в гетероцикле, и который может быть замещен низшим алкилом, $C_3\text{-}C_6$ -циклоалкилом, фенилом, (низший алкил)-фенилом, фенил-(низшим алкилом), галоидфенилом, нафтилом или ароматическим 5-членным гетероциклом, содержащим атом кислорода или атом серы;
—— является простой или двойной

связью,
отличающейся тем, что осуществляют конденсацию соединения формулы (III)

5 где значения символов указаны ранее,
с 2,4-тиазолидиндиона и в случае необходимости полученное соединение восстанавливают.

10 Приоритет по пунктам и признакам:
28.12.92 по пп. 1 и 8 для соединения формулы I, где —— представляет простую

связь, и по п.10;

22.07.93 по пп. 1 и 8 для соединения формулы I, где —— представляет простую и

15 двойную связь, и по пп.10 и 11.

20

25

30

35

40

45

50

55

60

R U 2 1 2 9 5 5 3 C 1

Таблица 1

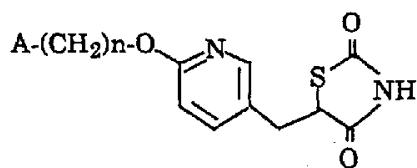
Соединение (Пример №.)	Доза (1) (%)	Гипогликемическое действие (%)	Гиполипемическое(2) действие (%)
I	0,01	56	85
2	0,001	58	51
3	0,001	52	60
4	0,001	31	34
6	0,001	62	71
7	0,001	17	29
8	0,001	17	24
10	0,001	29	14
17	0,001	45	43

R U ? 1 2 9 5 5 C 1

R U 2 1 2 9 5 5 C 1

Таблица 2

RU 2129553 C1



Пример №.	A	n	Выход (%)	T.пл., °C	Растворитель для перекристаллизации
5		2	55	141-142	этилацетат-эфир- гексан
6		2	52	135-136	этанол-хлороформ- этилацетат
7		2	4	101-102	этанол-хлороформ- этилацетат
8		3	36	134-136	этилацетат-гексан- изо-пропиловый эфир
9		2	42	113-114	эфир-гексан
10		2	11	212-213	этанол-хлороформ- эфир
11		2	39	182-183	метанол- дихлорметан- эфир
12		2	34	185-186	метанол-хлороформ- эфир

RU 2129553 C1

Таблица 2 продолжение

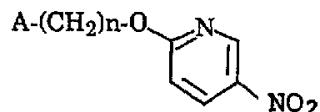
Пример №.	A	n	Выход (%)	т.пл.	Растворитель для перекристаллизации
13		2	53	127-128	метанол-хлороформ- эфир
14		2	41	175-176	метанол-хлороформ- эфир
15		2	59	178-179	метанол-хлороформ- эфир

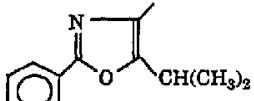
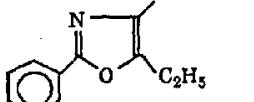
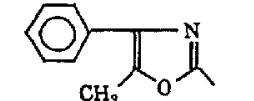
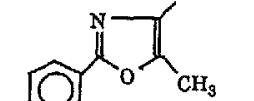
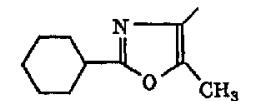
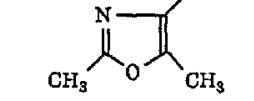
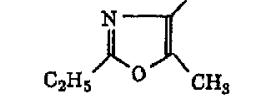
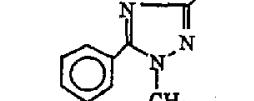
C 1

R U

RU 2129553 C 1

Таблица 3



Справочный пример №.	A	n	Выход (%)	Т.пл.	Растворитель для перекристаллизации
16		2	53	91-92	этилацетат-гексан
17		2	64	100-101	этилацетат-гексан
18		2	70	119-120	этилацетат-гексан
19		3	58	103-104	этилацетат-гексан-изо-пропиловый эфир
20		2	86	70-71	этилацетат-гексан
21		2	82	83-84	эфир-гексан
22		2	55	85-86	эфир-гексан
23		2	71	152-153	этилацетат-эфир

RU 2129553 C1

Таблица 4

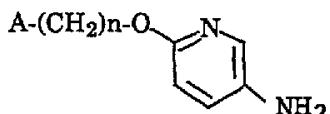
Справочный пример №.	A	n	Выход (%)	т.пл.;	Растворитель для перекристаллизации
24		2	65	63-64	эфир-гексан
25		2	59	122-123	этилацетат- изо-пропиловый эфир
26		2	80	127-128	этилацетат- гексан
27		2	83	oil 1)	

C 1

R U

RU 2129553 C 1

Таблица 5



Справочный пример №.	A	n	Выход (%)	т.пл.	Растворитель для перекристаллизации
28		2	93	125-126	этилацетат-гексан-изо-пропиловый эфир
29		2	91	114-115	этилацетат-гексан-изо-пропиловый эфир
30		2	quant.	oil 1)	
31		3	92	oil 2)	
32		2	95	oil 3)	
33		2	99	oil 4)	
34		2	quant.	oil 5)	
35		2	98	160-161	метанол изо-пропиловый эфир

R U 2 1 2 9 5 5 C 1

R U 2 1 2 9 5 5 C 1

Таблица 6 продолжение

Справочный пример №.	A	n	Выход (%)	т.пл.	Растворитель для перекристаллизации
36		2	99	oil 6)	
37		2	85	131-132	этилацетат- изо-пропиловый эфир
38		2	89	137-138	этилацетат-гексан- изо-пропиловый эфир
39		2	98	oil 7)	

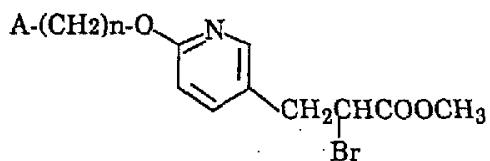
C 1

R U

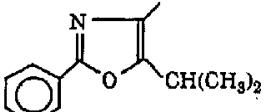
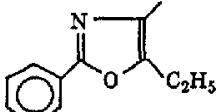
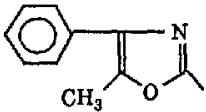
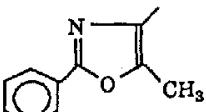
? 1 2 9 5 5 3

R U 2 1 2 9 5 5 3 C 1

Таблица 7



Справочный
пример №.

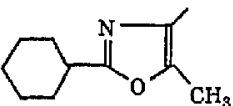
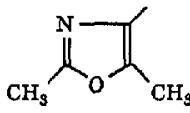
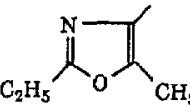
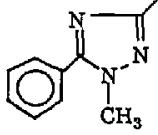
	A	n	Выход (%)	NMR (δ ppm in CDCl_3)
40		2	53	1.32(6H,d, $J=7\text{Hz}$), 2.96-3.21(4H,m), 3.37(1H,dd, $J=8.1\&14.3\text{Hz}$), 4.31(1H,dd, $J=8.1\&7.0\text{Hz}$), 4.55(2H,t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.66(1H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.37-7.49(4H,m), 7.95-8.40(3H,m).
41		2	56	1.27(3H,t, $J=7.5\text{Hz}$), 2.70(2H,q, $J=7.5\text{Hz}$), 2.98(2H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 3.16(1H,dd, $J=7.2\&14.4\text{Hz}$), 3.37(1H,dd, $J=8.2\&14.4\text{Hz}$), 3.74(3H,s), 4.31(1H,dd, $J=8.2\&7.2\text{Hz}$), 4.54(2H,t, $J=6.7\text{Hz}$), 6.66(1H,d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.36-7.48(4H,m), 7.92-8.02(3H,m).
42		2	53	2.50(3H,s), 3.10-3.45(4H,m), 3.75(3H,s), 4.32(1H,dd, $J=8.0\&7.2\text{Hz}$), 4.70(2H,t, $J=6.8\text{Hz}$), 6.70(1H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.23-7.48(4H,m), 7.59-7.68(2H,m), 8.00(1H,d, $J=2.6\text{Hz}$).
43		3	36	2.05-2.25(2H,m), 2.29(3H,s), 2.67(2H,q, $J=7.3\text{Hz}$), 3.16(1H,dd, $J=7.2\&14.4\text{Hz}$), 3.38(1H,d, $J=8.0\&14.4\text{Hz}$), 3.75(3H,s), 4.24-4.38(3H,m), 6.70(1H,d, $J=8.4\text{Hz}$), 7.36-7.49(4H,m), 7.92-8.04(3H,m).

R U ? 1 2 9 5 5 C 1

R U 2 1 2 9 5 5 3

C 1

Таблица 8

Справочный пример №.	A	n	Выход (%)	NMR (δ ppm in CDCl_3)
44		2	44	1.21-2.18(10H,m),2.21(3H,s), 2.60-2.78(1H,m),2.87(2H,t, J =6.9Hz),3.16(1H,dd, J =7.2&14.4Hz),3.37(1H,dd, J =8.1&14.3Hz),3.74(3H,s),4.32(1H,dd,8.0&7.2Hz),4.45(2H,t, J =6.9Hz),6.66(1H,d, J =8.4Hz),7.42(1H,dd, J =2.5&8.5Hz),7.98(1H,dd, J =2.4Hz).
45		2	34	2.20(3H,s),2.37(3H,s),2.85(2H,t, J =6.8Hz),3.16(1H,dd, J =7.1&14.3Hz),3.37(1H,dd, J =8.0&14.4Hz),3.75(3H,s),4.32(1H,dd, J =7.2&8.2Hz),4.47(2H,t, J =6.8Hz),6.65(1H,d, J =8.6Hz),7.42(1H,dd, J =2.6&8.4Hz),7.99(1H,d, J =2.4Hz)
46		2	51	1.29(3H,t, J =7.7Hz),2.21(3H,s),2.70(2H,q, J =7.6Hz),2.87(2H,t, J =6.9Hz),3.16(1H,dd, J =7.1&14.3Hz),3.37(1H,dd, J =8.1&14.3Hz),3.75(3H,s),4.32(1H,dd, J =7.2&8.1Hz),4.46(2H,t, J =6.8Hz),6.66(1H,d, J =8.4Hz),7.42(1H,dd, J =2.5&8.5Hz),7.99(1H,d, J =2.6Hz).
47		2	45	3.10-3.46(4H,m),3.74(3H,s),3.92(3H,s),4.32(1H,t, J =7.5Hz),4.70(2H,t, J =6.6Hz),6.67(1H,d, J =8.4Hz),7.30-7.50(4H,m),7.97-8.12(3H,m).

R U 2 1 2 9 5 5 3 C 1

R U ? 1 2 9 5 5 3 C 1

Таблица 9

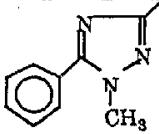
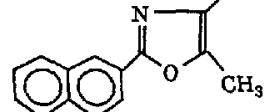
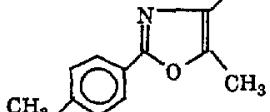
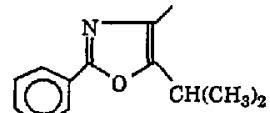
R U ? 1 2 9 5 5 3 C 1

Справочный пример №.	A	n	Выход (%)	NMR (δ ppm in CDCl_3)
48		2	32	0.97(3H,t, J =7.3Hz),1.64-1.85(2H,m),2.21(3H,s),2.64(2H,t, J =7.5Hz),2.87(2H,t, J =6.9Hz),3.16(1H,dd, J =7.2&14.4Hz),3.37(1H,dd, J =8.1&14.5Hz),3.75(3H,s),4.32(1H,dd, J =7.2&8.2Hz),4.46(2H,t, J =6.8Hz),6.66(1H,d, J =8.4Hz),7.42(1H,dd, J =2.6&8.4Hz),7.99(1H,d, J =2.6Hz).
49		2	28	2.38(3H,s),3.02(2H,t, J =6.0Hz),3.16(1H,dd, J =7.2&14.4Hz),3.37(1H,dd, J =8.0&14.2Hz),3.74(3H,s),4.32(1H,dd, J =7.1&8.1Hz),4.58(2H,t, J =6.8Hz),6.68(1H,d, J =8.4Hz),7.38-7.57(3H,m),7.79-7.96(3H,m),8.08(1H,dd, J =1.7&8.7Hz),8.10(1H,d, J =2.6Hz),8.47(1H,s)
50		2	36	2.32(3H,s),2.38(3H,s),2.97(2H,t, J =6.8Hz),3.16(1H,dd, J =7.2&14.4Hz),3.37(1H,dd, J =8.0&14.4Hz),3.74(3H,s),4.32(1H,dd, J =7.3&8.2Hz),4.54(2H,t, J =6.8Hz),6.67(1H,d, J =8.4Hz),7.23(1H,d, J =8.0Hz),7.43(1H,dd, J =2.6&8.4Hz),7.87(2H,d, J =8.2Hz),8.00(1H,d, J =2.6Hz).
51		2	45	2.18(3H,s),3.08-3.23(3H,m),3.37(1H,dd, J =8.1&14.5Hz),3.75(3H,s),3.77(2H,s),4.32(1H,dd, J =8.0&7.2Hz),4.63(2H,t, J =6.9Hz),6.67(1H,d, J =8.4Hz),7.13-7.34(5H,m),7.42(1H,dd, J =2.5&8.5Hz),7.98(1H,d, J =2.2Hz)

R U 2 1 2 9 5 5 3 C 1

Таблица 10

A-CH₂CH₂OH

Справочный пример №.	A	Выход (%)	Т.пл.	Растворитель для перекристаллизации
64		52	110-111	ацетон- изо-пропиловый эфир
65		86	89 - 90	эфир- изо-пропиловый эфир
66		88	58 - 59	изо-пропиловый эфир-гексан
67		87	47 - 48	гексан

RU 2129553 C1

RU 2129553 C1