



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241544

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 19 10 82
(21) (PV 2518-84)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 22 01 82
(406/82-3) Švýcarsko

(40) Zveřejněno 22 08 85

(45) Vydáno 15 09 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 277/32
C 07 D 277/38
C 07 D 277/34//
A 61 K 31/425

(72)

Autor vynálezu

STORNI ANGELO dr., RHEINFELDEN [Švýcarsko]

(73)

Majitel patentu

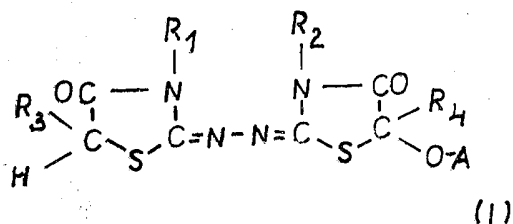
CIBA-GEIGY AG, BASILEJ [Švýcarsko]

(54) Způsob výroby substituovaných thiazolidinylesterů minerálních kyselin

1

Vynález se týká způsobu výroby nových substituovaných thiazolidinylesterů minerálních kyselin a solí těchto sloučenin, kteréžto látky mají cenné farmakologické vlastnosti.

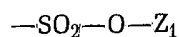
Sloučeniny vyráběné způsobem podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci I



ve kterém

jeden ze symbolů R_1 a R_2 znamená alkylový zbytek se 3 nebo 4 atomy uhlíku, nenasycený v poloze 2, 3 a druhý z těchto symbolů představuje stejný zbytek nebo alkylovou skupinu s nejvýše 7 atomy uhlíku,

R_3 a R_4 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo methylovou skupinu a A představuje zbytek vzorce Ia



(Ia)

2

kde

Z_1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s nejvýše 7 atomy uhlíku.

Do rozsahu vynálezu rovněž spadá způsob výroby solí sloučenin obecného vzorce I, v nichž Z_1 znamená atom vodíku, s bázemi, zejména pak farmaceuticky upotřebitelných solí s bázemi.

Alkylová skupina ve významu symbolu R_1 nebo/a R_2 , nenasycená v poloze 2,3, ve sloučeninách obecného vzorce I obsahuje v poloze 2,3 dvojnou nebo trojnou vazbu. Jako příklady těchto skupin lze uvést skupinu allylovou, 1- či 2-methylallylovou nebo 2-propinylovou. Alkylová skupina ve významu symbolu R_1 nebo R_2 , jakož i popřípadě alkylová skupina ve významu symbolu Z_1 obsahuje s výhodou do 4 atomů uhlíku. Jako příklady těchto skupin lze uvést skupinu pentylovou, isopentylovou, neopentylovou, hexylovou a heptylovou, s výhodou pak skupinu propylovou, isopropylovou, butylovou a isobutylovou, především však skupinu ethylovou a v první řadě skupinu methylovou.

Solemi s bázemi těchto sloučenin obecného vzorce I, které jsou schopny tvořit soli, jsou například soli kovů, jako alkalických kovů, například soli sodné nebo dra-

selné, nebo soli s kovy alkalických zemín, jako soli hořečnaté nebo vápenaté, dále amonné soli a soli s primárními, sekundárními nebo terciárními jednomocnými nebo vícemocnými organickými bázemi, jako je například ethylamin, 2-aminoethanol, diethylamin, iminodiethanol, triethylamin, 2-(diethylamino)ethanol, nitrilotriethanol nebo pyridin, popřípadě 1,2-ethandiamin. Výhodné jsou příslušné farmaceuticky upotřebitelné, netoxické soli.

Sloučeniny obecného vzorce I se mohou vyskytovat ve formě směsí isomerů, například směsí racemátů (směsí diastereomerů) nebo racemátů, nebo ve formě čistých isomerů, například čistých racemátů, popřípadě optických antipodů.

Nové sloučeniny obecného vzorce I a jejich soli mají cenné farmakologické vlastnosti, zejména inhibiční účinnost na růst nádorů. Tuto účinnost je možno prokázat pokusy na zvířatech, například orálním nebo parenterálním, jako intraperitoneálním nebo subkutánním podáním v dávkách mezi 10 a 250 mg/kg v případě Ehrlichova karcinomu u myši [transplantát: 1×10^6 buněk (ascites), intraperitoneální aplikace myším NMRI], Walkerova karcinosarkomu 256 u krysa [transplantát: 0,5 ml suspenze pevného nádoru v Hanksově roztoku, subkutánní nebo intramuskulární aplikace kryším samci (Wistar)], transplantabilního adenokarcinomu mléčné žlázy R 3 230 AC u krysa

[transplantát: 0,5 ml suspenze pevného nádoru v Hanksově roztoku, subkutánní nebo intramuskulární aplikace kryším samcem (Fischer)] a zejména karcinomu mléčné žlázy u krysa, vyvolaného 7,12-dimethylbenz[α]anthracenem [karcinom vyvolán orální aplikací 15 mg 7,12-dimethylbenz[α]anthracenu v 1 ml sesamového oleje kryším samcem (Sprague Dawley) starým 50 dnů; po 6 až 8 týdnech dojde k vzniku řady nádorů].

Tak například byla zjištěna v případě Ehrlichova karcinomu po čtyřnásobném intraperitoneálním podání (4 hodiny po a pak 1, 2 a 3 dny po transplantaci; každá dávka zkoušena vždy na 10 zvířatech; za 10 dnů po transplantaci se zjišťuje množství tekutiny v ml), v případě Walkerova karcinosarkomu 256 po čtyřnásobném orálním nebo intraperitoneálním podání (1, 2, 3 a 4 dny po transplantaci; každá dávka zkoušena vždy na 8 až 10 zvířatech; 10 dnů po transplantaci se zjišťuje hmotnost nádoru v gramech) a v případě adenokarcinomu mléčné žlázy R 3 230 AC po desetinásobném orálním nebo intraperitoneálním podání (pětkrát týdně po dobu 2 týdnů počínajíc za 4 hodiny po transplantaci; každá dávka zkoušena vždy na 10 až 15 zvířatech; za 20 dnů po transplantaci se zjišťuje hmotnost nádoru v gramech) následující inhibice růstu nádorů v porovnání se stavem u neošetřených kontrolních zvířat:

sloučenina (příklad č.)	Ehrlichův ascitický karcinom		Walkerův karcino- sarkom 256		adenokarcinom mléčné žlázy R 3 230 AC	
	dávka (mg/kg)	inhibice růstu nádoru (%)	dávka (mg/kg)	inhibice růstu nádoru (%)	dávka (mg/kg)	inhibice růstu nádoru (%)
1	4 × 50 i. p.	94	4 × 50 i. p.	84	10 × 50 i. p.	62
			4 × 250 p. o.	53	10 × 250 p. o.	43
5	4 × 50 i. p.	42	4 × 50 p. o.	72	—	—

Legenda:

způsob aplikace se označuje následujícími zkratkami:

i. p. intraperitoneální
p. o. orální

V případě karcinomu mléčné žlázy, vyvo-

laného 7,12-dimethylbenz[α]anthracenem, byly po pětítýdenním (25 jednotkových dávek), popřípadě šestítýdenním (30 jednotkových dávek) ošetření zjištěny následující hodnoty inhibice růstu nádorů a ústupu již vyvinutých nádorů (čísla uvedená v následující tabulce znamenají průměrnou velikost všech nádorů u všech pokusných zvířat).

sloučenina (příklad č.)	dávka (mg/kg)	průměrná velikost nádorů (ošetřená/neošetřená pokusná zvířata) ^{a)}	redukce nádorů (%)
1	30 × 10 s. c.	1,13/24,73	95
	30 × 25 p. o.	2,50/20,63	88
5	25 × 25 i. p.	6,31/15,97	61
	25 × 100 p. o.	0,96/19,03	95

Legenda:

Způsob aplikace se označuje následujícími zkratkami:

- s. c. subkutánní
- p. o. orální
- i. p. intraperitoneální

^{a)} uvedená čísla představují průměrnou velikost všech nádorů u všech pokusných zvířat

V porovnání se silnou protinádorovou účinností jsou toxicita a vedlejší účinky sloučenin podle vynálezu velmi malé až mírné (jednorázová, maximální tolerovaná dávka při intraperitoneálním podání se pohybuje mezi 500 a 1250 mg/g, při orálním podání je vyšší než 2500 mg/kg), takže popisované sloučeniny je možno používat jako takové nebo zejména ve formě farmaceutických preparátů k léčbě neoplastických onemocnění teplokrevných živočichů, zejména karcinomů mléčné žlázy. Aplikace se provádí enterálně, zejména orálně, nebo parenterálně, přičemž se aplikují terapeuticky účinné dávky.

Vynález zejména popisuje ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž jeden ze symbolů R_1 a R_2 znamená allylovou nebo 2-methylallylovou skupinu a druhý z těchto symbolů představuje buď některou z těchto skupin, nebo s výhodou skupinu methylovou, a R_3 , R_4 a A mají význam jako v obecném vzorci I, přičemž A představuje zejména zbytek vzorce Ia s vodíkem ve významu symbolu Z_1 , a soli, zejména farmaceuticky upotřebitelné soli s bázemi těchto sloučenin, v nichž Z_1 znamená vodík, například příslušné soli s alkalickými kovy, jako soli sodné.

Vynález především popisuje ty sloučeniny obecného vzorce I, v němž R_1 znamená allylovou nebo 2-methylallylovou skupinu a R_2 představuje některou z těchto skupin nebo výhodně skupinu methylovou, R_3 znamená atom vodíku nebo zejména methylovou skupinu a R_4 představuje atom vodíku, zatímco A má význam uvedený v obecném vzorci I, především však znamená výše jmenovaný výhodný zbytek, a soli, zejména farmaceuticky upotřebitelné soli těchto sloučenin, v nichž Z_1 znamená vodík.

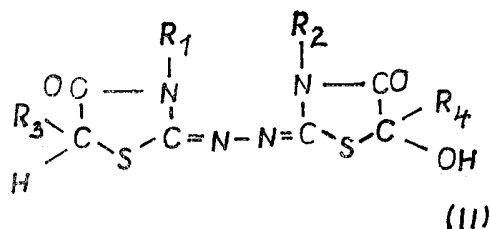
V první řadě pak vynález popisuje v příkladech provedení uvedené sloučeniny a soli, s výhodou farmaceuticky upotřebitelné soli, jako například soli s alkalickými

kovy, odpovídajících solitvorných sloučenin, a zvláště pak

3-methyl-2-[[5-methyl-3-(2-methylallyl)-4-oxo-5-thiazolidinyliden]hydrazono]-4-oxo-5-thiazolidinyl-hydrogensulfát,

a především jeho soli, jako farmaceuticky upotřebitelné soli, například odpovídající soli s alkalickými kovy, jako soli sodné.

Nové sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I je možno připravit o sobě známým způsobem. V souladu s vynálezem se tyto sloučeniny připravují tak, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s kyslíkatou sloučeninou síry vybranou ze skupiny zahrnující oxid siřový nebo jeho komplex s pyridínem, popřípadě sloučeninu obecného vzorce IV



v němž

X_1 představuje reaktivní, funkčně obměněnou hydroxyskupinu, v inertním rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, při teplotě mezi 0 a 100 °C, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo/a se popřípadě získaná sůl převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl, nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Z_1 znamená atom vodíku, převede na sůl, nebo/a se popřípadě získaná směs isomerů rozdělí na jednotlivé isomery.

Reaktivní, funkčně obměněnou hydroxyskupinu ve významu symbolu X_1 ve sloučeninách shora uvedeného obecného vzorce IV, je například hydroxyskupina ester-

fikovaná anorganickou nebo organickou kyselinou, jako halogenovodíkovou nebo aryl- či alkansulfonovou kyselinou, například p-toluensulfonovou kyselinou, methansulfonovou kyselinou nebo ethansulfonovou kyselinou.

Symbol X_1 zejména znamená atom halogenu, jako bromu a především chloru. Jako výchozí látky obecného vzorce IV přicházejí v úvahu například chlorsulfonová kyselina a její nižší alkylestery.

Reakce s oxidem sírovým se s výhodou provádí v inertním rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, přičemž při použití komplexu oxid sírový — pyridin se pracuje například v methylenchloridu nebo dimethylformamidu nebo v jejich směsích s pyridinem, a při použití oxidu sírového se pracuje například v dimethylformamidu. Reakční teploty se pohybují v rozmezí zhruba od 0 °C do 100 °C, přičemž s výhodou se pracuje při teplotě místnosti nebo při teplotě mírně zvýšené. Při použití komplexu oxid sírový — pyridin se jako primární reakční produkt získá pyridinová sůl sloučeniny obecného vzorce I, kterou je možno převést na odpovídající kyselinu nebo s výhodou přímo na jiné soli, například na soli s alkalickými kovy. Při použití oxidu sírového vznikají volné kyseliny, které je popřípadě možno přímo, tzn. bez předchozího zpracování, převádět na soli, například na soli s alkalickými kovy.

Reakce sloučenin obecného vzorce II se sloučeninami obecného vzorce IV se s výhodou provádí v inertním, zejména aprotickém organickém rozpouštědle, například v methylenchloridu, acetonitrilu, dimethylformamidu nebo dimethylsulfoxidu, a s výhodou v přítomnosti činidla vázajícího kyselinu, jako organické báze, například tri(nižší)alkylaminu, jako ethyldiisopropylaminu nebo triethylaminu, dále například pyridinu či imidazolu, nebo nižšího alkoxydu alkalického kovu, například methoxydu či ethoxydu sodného, nebo anorganické báze, například hydroxydu sodného nebo hydroxydu draselného, jakož i bazického iontoměniče.

Pracuje se například při reakční teplotě pohybující se mezi zhruba 0 a 100 °C, s výhodou při teplotě místnosti nebo při mírně zvýšené teplotě a reakci je možno v případě potřeby provádět v uzavřené nádobě nebo/a v atmosféře inertního plynu, jako v dusíkové atmosféře.

Výchozí látky obecného vzorce II jsou známé (viz například DOS č. 2 405 395) nebo je lze připravit analogicky jako sloučeniny známé.

Sloučeniny obecného vzorce I získané způsobem podle vynálezu, je možno o sobě známým způsobem převádět na jiné sloučeniny spadající do rozsahu obecného vzorce I. Tak je možno sloučeniny obecného vzorce I, v němž A znamená zbytek shora uvedeného vzorce Ia a Z_1 představuje shora definovanou alkylovou skupinu, zejména sku-

pinu methylovou, převádět na sloučeniny obecného vzorce I, v nichž A znamená zbytek shora uvedeného vzorce Ia, kde Z_1 představuje atom vodíku.

Přeměnu alkoxy skupiny —OZ₁ na hydroxylovou skupinu lze uskutečnit s výhodou pomocí nukleofilní substituční reakce. Tuto reakci je možno provádět působením vhodného nukleofilního činidla na příslušný produkt obecného vzorce I, přičemž toto činidlo s výhodou obsahuje etherifikovatelnou hydroxylovou nebo zejména merkaptoskupinu, nebo substituovatelnou, včetně kvarternizovatelné, aminoskupinu. Takovými činidly jsou mj. vhodně substituovaný thiofenolátový derivát, jako thiofenol v přítomnosti anorganické nebo organické báze, jako triethylaminu, nebo vhodný derivát močoviny nebo zejména thiomčoviny, jako samotná thiomčovina, dále vhodný, s výhodou stéricky bráněný aminoderivát, jako odpovídající nižší alkylamin, například terc-butylamin, dále tri(nižší)alkylamin, jako trimethylamin, N-(nižší)alkylmorfolin či -thiomorfolin, například N-methylmorfolin, nebo pyridin.

Štěpení alkoxy skupiny —OZ₁ je možno uskutečnit rovněž působením silné anorganické báze, jako hydroxydu alkalického kovu, například hydroxydu sodného nebo hydroxydu draselného, s výhodou v přítomnosti alkoholu, jako nižšího alkanolu, například ethanolu, nebo hydroxydu amonného, nebo působením vhodné neutrální soli, zejména halogenidu nebo thiokyanatanu alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, jako jodidu sodného, jodidu barnatého nebo thiokyanatanu sodného.

Dále je možno ve sloučeninách obecného vzorce I, v němž A znamená zbytek vzorce Ia, kde Z_1 představuje atom vodíku, nahradit tyto atomy vodíku alkylovými skupinami, a to například tak, že se na příslušnou sloučeninu nebo na její sůl působí reaktivním esterem alkanolu se silnou kyselinou, jako příslušným alkyhalogenidem, například -chloridem, -bromidem či -jodidem, nebo příslušným alkylesterem aren- nebo alkansulfonové kyseliny, například alkylesterem p-toluensulfonové kyseliny nebo methansulfonové kyseliny.

Soli solitvorných sloučenin obecného vzorce I, získané způsobem podle vynálezu, je možno o sobě známým způsobem, například působením kyselého činidla, jako kyseliny, převádět na volné sloučeniny, nebo je lze převádět na jiné soli.

Soli sloučenin obecného vzorce I, které jsou vhodné k přípravě solí, zejména pak farmaceuticky upotřebitelné soli takovýchto sloučenin, jako například soli jmenované výše, je možno připravit o sobě známým způsobem, například působením vhodné báze, jako hydroxydu alkalického kovu, amoniaku nebo solitvorného aminu.

Směsi isomerů je možno o sobě známým

způsobem dělit na jednotlivé isomery; směsí racematů mj. fyzikálními dělicími metodami, například frakční krystalizací nebo destilací, nebo chromatografií, mj. vysokotlakou kapalinovou chromatografií, a racemáty mj. přípravou solí s opticky aktivními bázemi a dělením takto získané směsi solí, například frakční krystalizací.

Vynález zahrnuje i ta provedení způsobu podle vynálezu, při nichž se výchozí látka tvoří za reakčních podmínek, nebo při nichž se některá z reakčních komponent popřípadě vyskytuje ve formě soli.

Při provádění reakcí podle vynálezu se účelně používají ty výchozí látky, které vedou ke vzniku shora zvláště vyzdvížených skupin výsledných sloučenin a zejména pak ke vzniku výhodných nebo speciálně popsaných produktů.

Nové látky vyrobené způsobem podle vynálezu je možno používat jako farmakologicky účinné, zejména jako karcinostaticky účinné sloučeniny. Používané denní dávky těchto sloučenin pro savce se, v závislosti na druhu choroby a zvolené účinné látce, na stáří pacienta a na jeho stavu, a na způsobu aplikace, pohybují zhruba od 2 mg do 250 mg, zejména zhruba od 5 mg do 100 mg na kilogram tělesné hmotnosti, přičemž uvnitř tohoto rozmezí se při parenterální aplikaci, například při intramuskulární nebo subkutánní injekční aplikaci, nebo při intravenózní infuzi, obecně používají nižší dávky než při aplikaci enterální, tj. orální nebo rektální. Sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli se orálně nebo rektálně podávají s výhodou v jednotkových dávkovacích formách, jako jsou tablety, dražé nebo kapsle, popřípadě čípky, a parenterálně, zejména ve formě injekčních roztoků, emulzí či suspenzí, nebo infusních roztoků, přičemž jako tyto roztoky přicházejí v první řadě v úvahu roztoky příslušných solí.

Farmaceutické preparáty k enterální, například orální nebo rektální, nebo k parenterální aplikaci, obsahují terapeuticky účinné množství sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky upotřebitelné soli této sloučeniny mající solitvorné vlastnosti, popřípadě společně s farmaceuticky upotřebitelným nosičem nebo směsí nosičů, přičemž tyto nosiče mohou být anorganické nebo organické, pevné nebo kapalné. Příslušné jednotkové dávkovací formy, zejména k orální aplikaci, například dražé, tablety nebo kapsle, obsahují s výhodou zhruba 50 až 500 mg, zejména cca 100 až 400 mg sloučeniny obecného vzorce I nebo farmaceuticky upotřebitelné soli příslušné sloučeniny obecného vzorce I, která je schopna tvořit sůl, společně s farmaceuticky upotřebitelnými nosiči.

Vhodnými nosiči jsou zejména plnidla, jako cukry, například laktosa, sacharosa, mannit nebo sorbit, preparáty celulosy nebo/a vápenaté soli kyseliny fosforečné, na-

příklad fosforečnan vápenatý nebo hydrogenfosforečnan vápenatý, dále pojidla, jako škrobové mazy vyrobené z kukuřičného, pšenického, rýžového nebo bramborového škrobu, želatina, tragant, methylcelulosa nebo/a popřípadě látky způsobující rozpad tablet, jako jsou shora zmíněné škroby, dále karboxymethylškroby, zesítný polyvinylpyrrolidon, agar, alginová kyselina nebo její soli, jako sůl sodná.

Pomocnými látkami jsou v první řadě činnidla k regulaci tekutosti preparátů a kluzné látky, jako jsou například kyselina křemičitá, mastek, kyselina stearová nebo její soli, jako stearat hořečnatý nebo stearat vápenatý, nebo/a polyethylenglykol. Jádra dražé mohou být opatřena vhodnými povlaky, popřípadě rezistentními k žaludečním šťávám. K přípravě těchto povlaků se používají mj. koncentrované cukerné roztoky obsahující popřípadě arabskou gumu, mastek, polyvinylpyrrolidon, polyethylenglykol nebo/a oxid titaničitý, nebo roztoky laků ve vhodných organických rozpouštědlech nebo směsích rozpouštědel, nebo, k přípravě povlaků rezistentních k žaludečním šťávám, roztoky vhodných celulosových preparátů, jako ftalátu acetylcelulosy nebo ftalátu hydroxypropylmethylcelulosy. Tablety nebo povlaky dražé mohou obsahovat barviva nebo pigmenty, například k identifikaci nebo k rozlišení různých dávek účinných látek.

Dalšími farmaceutickými preparáty k orální aplikaci jsou zasouvací kapsle z želatiny, jakož i měkké uzavřené kapsle z želatiny a změkčovadla, jako glycerinu či sorbitu. Zasouvací kapsle mohou obsahovat účinnou látku ve formě granulátu, například ve směsi s plnidly, jako laktosou, pojidly, jako škroby, nebo/a kluznými látkami, jako mastkem nebo stearátem hořečnatým, a popřípadě stabilizátory. V měkkých kapslích je účinná látka s výhodou rozpuštěna nebo suspendována ve vhodných kapalinách, jako jsou mastné oleje, parafinový olej nebo kapalné polyethylenglykoly, přičemž i v tomto případě je možno přidávat stabilizátory.

Jako rektálně aplikovatelné farmaceutické preparáty přicházejí v úvahu například čípky, které sestávají z kombinace účinné látky se základní čípkovou hmotou. Jako základní čípková hmota se hodí například přírodní nebo syntetické triglyceridy, parafinické uhlovodíky, polyethylenglykoly nebo vyšší alkanoly. Dále je možno používat i želatinové rektální kapsle, které obsahují kombinaci účinné látky se základní hmotou. Jako základní hmoty zde přicházejí v úvahu například kapalné triglyceridy, polyethylenglykoly, nebo parafinické uhlovodíky.

K parenterální aplikaci se hodí v první řadě vodné roztoky účinné látky ve vod rozpustné formě, například ve formě soli

rozpustné ve vodě, dále suspenze účinné látky, jako odpovídající olejové injekční suspenze, k jejichž přípravě se používá vhodné lipofilní rozpouštědlo nebo nosič, jako jsou mastné oleje, například sesamový olej, nebo syntetické estery mastných kyselin, například ethyl-oleát, nebo triglyceridy, nebo dále vodné injekční suspenze obsahující látky zvyšující viskozitu, například natriumkarboxymethylcelulosu, sorbit nebo/a dextran a popřípadě stabilizátory.

Farmaceutické preparáty podle vynálezu je možno vyrábět o sobě známým způsobem, například pomocí běžných mísících, granulacích, dražovacích, rozpouštěcích nebo lyofilizačních postupů. Tak je možno farmaceutické preparáty k orálnímu podání získat tak, že se účinná látka smísí s nosnými látkami, získaná směs se popřípadě granuluje a tato směs, popřípadě granulát, se, v případě potřeby po přidání vhodných pomocných látek, zpracuje na tablety nebo jádra dražé.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příklad 1

K roztoku 32,8 g (0,1 mol) 5-hydroxy-3-methyl-2-[[5-methyl-3-(2-methylallyl)-4-oxo-2-thiazolidinyliden]hydrazono]-4-thiazolidinonu v 700 ml methylenchloridu a 200 mililitrech bezvodého pyridinu se přidá 56 gramů (0,35 mol) komplexu oxid sírový — pyridin, směs se 20 hodin míchá při teplotě 20 až 25 °C, pak se přidá 700 ml vody, výsledná směs se míchá dalších 20 minut, načež se obě vrstvy oddělí. Methylenchloridový roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy. K zbytku se přidá 500 ml diethyletheru, vysrážený žlutý reakční produkt se odsaje a promyje se nejprve třikrát acetone a pak diethyletherem. Získaný pyridinium-[3-methyl-2-[[5-methyl-3-(2-methylallyl)-4-oxo-2-thiazolidinyliden]hydrazono]-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfát taje při 187 °C.

K převedení na sodnou sůl se 48,7 g (0,10 mol) shora připravené pyridiniové soli rozpustí v 1 100 ml methylenchloridu a 100 ml methanolu a k roztoku se za intenzivního míchání přikape roztok metoxidu sodného, připravený z 2,3 g (0,10 mol) sodíku a 50 mililitrů methanolu, přičemž se vysráží žádaná sodná sůl. Po přidání 300 ml etheru se tato sůl odsaje, promyje se nejprve dvakrát methylenchloridem, pak jednou směsí diethyletheru a methanolu (4 : 1) a nakonec etherem. Po vysušení ve vysokém vakuu při teplotě 60 °C taje získaný natrium-[3-methyl-2-[[5-methyl-3-(2-methylallyl)-4-oxo-2-thiazolidinyliden]hydrazono]-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfát za rozkladu při 195 stupních Celsia.

Příklad 2

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z 31,4 g (0,10 mol) 5-hydroxy-2-[[3-methyl-4-oxo-2-thiazolidinyliden]hydrazono]-3-(2-methylallyl)-4-thiazolidinonu a 56 g (0,35 mol) komplexu oxid sírový — pyridin připraví pyridinium-2-[[3-methyl-4-oxo-2-thiazolidinyliden]hydrazono]-3-(2-methylallyl)-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfát o teplotě tání 161 až 168 °C.

Rovněž analogickým způsobem jako v příkladu 1 se ze 47,4 g (0,10 mol) shora získané pyridiniové soli v 800 ml methylenchloridu a z roztoku methoxidu sodného, připraveného z 2,3 g (0,10 mol) sodíku a 200 mililitrů methanolu, vyrobí odpovídající sodná sůl tající za rozkladu při 216 °C.

Příklad 3

K roztoku 31,4 g (0,1 mol) 5-hydroxy-2-[[3-methyl-4-oxo-2-thiazolidinyliden]hydrazono]-3-(2-methylallyl)-4-thiazolidinonu v 500 ml methylenchloridu a 100 ml pyridinu se přidá suspenze, která byla předem připravena přikapáním 180 ml pyridinu k roztoku 23,3 g (0,34 mol) chlorsulfonové kyseliny ve 400 ml methylenchloridu v dusíkové atmosféře při teplotě od —10 °C do 0 °C. Reakční směs se 20 hodin míchá při teplotě 20 až 25 °C, pak se k ní přidá 700 mililitrů vody, výsledná směs se míchá ještě 20 minut, načež se obě vrstvy oddělí. Methylenchloridový roztok se vysuší síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu vodní vývěvy.

Takto získaný pyridinium-2-[[3-methyl-4-oxo-2-thiazolidinyliden]hydrazono]-3-(2-methylallyl)-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfát taje při 190 až 191 °C.

K převedení na sodnou sůl se 47,3 g (0,10 mol) shora získané pyridiniové soli rozpustí v 600 ml methylenchloridu a 400 ml dimethylformamidu a k tomuto roztoku se za intenzivního míchání přikape 75 ml 2,95% roztoku methoxidu sodného v methanolu. Přidáním 1 500 ml diethyletheru se vysráží sodná sůl, která se odsaje a promyje se jednou směsí diethyletheru a methanolu (4 : 1) a pak diethyletherem.

Po vysušení ve vysokém vakuu při teplotě 60 °C taje natrium-2-[[3-methyl-4-oxo-2-thiazolidinyliden]hydrazono]-3-(2-methylallyl)-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfát za rozkladu při 216 °C.

Příklad 4

Analogickým postupem jako v příkladu 3 se z 60,1 g (0,20 mol) 3-allyl-5-hydroxy-2-[[3-methyl-4-oxo-2-thiazolidinyliden]hydrazono]-4-thiazolidinonu, 46,6 ml (0,70 mol) kyseliny chlorsulfonové a 250 ml pyridinu v 700 ml methylenchloridu, a za použití 100

mililitrů 3,4% methanolického roztoku methoxidu sodného k přeměně na sodnou sůl, získá natrium-[3-allyl-2-[(3-methyl-4-oxo-2-thiazolidinyliden)hydrazono]-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfát tající za rozkladu při 217 stupních Celsia.

Příklad 5

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z 68 g (0,20 mol) 3-allyl-2-[(3-allyl-5-methyl-4-oxo-2-thiazolidinyliden)hydrazono]-5-hydroxy-4-thiazolidinonu, 81,6 g (0,7 mol) kyseliny chlorsulfonové a 300 ml pyridinu ve 400 ml methylenchloridu, a za použití 50 ml 7,6% methanolického roztoku methoxidu sodného k přeměně na sodnou sůl, získá natrium-[3-allyl-2-[(3-allyl-5-methyl-4-oxo-2-thiazolidinyliden)hydrazono]-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfát tající za rozkladu při 190 °C.

Příklad 6

Lakované tablety s obsahem 300 mg natrium-[3-methyl-2-[(5-methyl-3-/2-methylallyl/-4-oxo-2-thiazolidinyliden)hydrazono]-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfátu je možno připravit následujícím způsobem.

Složení pro 10 000 tablet:

natrium-[3-methyl-2-[(5-methyl-3-/2-methylallyl/-4-oxo-2-thiazolidinyliden)hydrazono]-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfátu	3 000,0 g
kukuřičný škrob	680,0 g
koloidní kyselina křemičitá	200,0 g
stearát hořečnatý	20,0 g
kyselina stearová	50,0 g
natriumkarboxymethylškrob	250,0 g
voda	podle potřeby

Směs natrium-[3-methyl-2-[(5-methyl-3-/2-methylallyl/-4-oxo-2-thiazolidinyliden)-

hydrazono]-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfátu, 50 gramů kukuřičného škrobu a koloidní kyseliny křemičité se za pomoci škrobového mazu připraveného z 250 g kukuřičného škrobu a 2,2 kg demineralizované vody zpracuje na vlhkou hmotu, která se protlačí sítím o velikosti ok 3 mm a pak se 30 minut suší při teplotě 45 °C v sušárně s vířivou vrstvou. Suchý granulát se protluče sítím o velikosti ok 1 mm, smísí se s předem připravenou a prosátou (sítí o velikosti ok 1 mm) směsí 330 g kukuřičného škrobu, stearátu hořečnatého, kyseliny stearové a natriumkarboxymethylškrobu, a z výsledné směsi se vylisují mírně vyklenuté tablety.

Výlisky se v dražovacím bubnu o průměru 45 cm během 30 minut potáhnou rovnoměrným postřikem roztokem 20 g šelaku a 40 g hydroxypropylmethylcelulose (nižší viskozita) ve 110 g methanolu a 1350 g methylenchloridu, přičemž se současně vysuší uváděním vzduchu o teplotě 60 °C.

Namísto shora uvedené účinné látky je možno použít rovněž stejné množství některé jiné účinné látky z předcházejících příkladů, jako natrium-[3-allyl-2-[(3-methyl-4-oxo-2-thiazolidinyliden)hydrazono]-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfátu.

Příklad 7

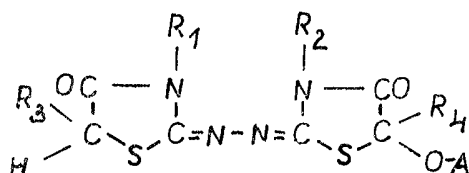
Vždy 300 mg natrium-[3-methyl-2-[(5-methyl-3-/2-methylallyl/-4-oxo-2-thiazolidinyliden)hydrazono]-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfátu ve směsi s 60 mg rýžového škrobu se uzavře do tvrdých želatinových kapslí.

Příklad 8

Ampule se naplní vždy 5 ml sterilního 4% vodného roztoku natrium-[3-methyl-2-[(5-methyl-3-/2-methylallyl/-4-oxo-2-thiazolidinyliden)hydrazono]-4-oxo-5-thiazolidinyl]-sulfátu, pak se uzavřou a jejich těsnost se přezkouší.

PREDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob výroby substituovaných thiazolidinylesterů minerálních kyselin obecného vzorce I



(I)

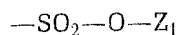
ve kterém

jeden ze symbolů R_1 a R_2 znamená alkylový zbytek se 3 nebo 4 atomy uhlíku, nena-

sycený v poloze 2, 3 a druhý z těchto symbolů představuje stejný zbytek nebo alkylovou skupinu s nejvýše 7 atomy uhlíku,

R_3 a R_4 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo methylovou skupinu a

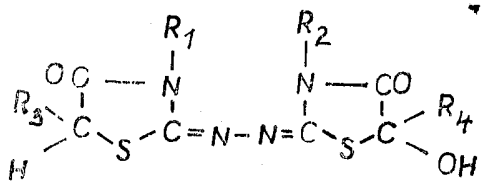
A představuje zbytek vzorce Ia



(Ia)

kde

Z_1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s nejvýše 7 atomy uhlíku, ve formě jednotlivých isomerů nebo jejich směsí, a soli těch shora uvedených sloučenin, v nichž Z_1 znamená vodík, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



(III)

ve kterém

R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s kyslíkatou sloučeninou síry vybranou ze skupiny zahrnující oxid siřový nebo jeho komplex s pyridinem, popřípadě sloučeninu obecného vzorce IV



v němž

X_1 představuje reaktivní, funkčně obměněnou hydroxyskupinu a

Z_1 má shora uvedený význam, v inertním rozpouštědle nebo ve směsi rozpouštědel, při teplotě mezi 0 a 100 °C, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo/a se popřípadě získaná sůl převede na volnou sloučeninu nebo na jinou sůl, nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Z_1 znamená atom vodíku, převede na sůl, nebo/a se popřípadě získaná směs isomerů rozdělí na jednotlivé isomery.

2. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce I podle bodu 1, ve kterém jeden ze symbolů R_1 a R_2 znamená allylovou skupinu, 1-methylallylovou skupinu, 2-methylallylovou skupinu nebo 2-propylovou skupinu a druhý z těchto symbolů představuje rovněž některou z těchto skupin nebo methylovou skupinu, a

R_3 , R_4 a A mají význam jako v bodu 1, ve formě jednotlivých isomerů nebo jejich směsí, a soli těch shora uvedených sloučenin, v nichž Z_1 znamená vodík, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II podle bodu 1, ve kterém R_1 , R_2 , R_3 a R_4 mají shora uvedený význam, nechá reagovat s kyslíkatou sloučeninou síry vybranou ze skupiny zahrnující oxid siřový nebo jeho komplex s pyridinem, popřípadě sloučeninu shora uvedeného obecného vzorce IV, v němž X_1 znamená reaktivní hydroxyskupinu, v inertním rozpouštědle nebo směsi rozpouštědel, při teplotě 0 až 100 °C, načež se popřípadě získaná sloučenina obecného vzorce I převede na jinou sloučeninu obecného vzorce I nebo/a se popřípadě získaná sůl převede na volnou sloučeninu nebo na jinou

sůl, nebo/a se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém Z_1 znamená atom vodíku, převede na sůl, nebo/a se popřípadě získaná směs isomerů rozdělí na jednotlivé isomery.

3. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a A mají význam jako v bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat s oxidem siřovým nebo s jeho komplexem s pyridinem.

4. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a A mají význam jako v bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou shora uvedeného obecného vzorce IV, v němž X_1 znamená reaktivní, funkčně obměněnou hydroxyskupinu.

5. Způsob podle bodu 2, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a A mají význam jako v bodu 2, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou shora uvedeného obecného vzorce IV, v němž X_1 znamená reaktivní, funkčně obměněnou hydroxyskupinu.

6. Způsob podle bodu 1, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a A mají význam jako v bodu 1, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou shora uvedeného obecného vzorce IV, v němž X_1 znamená atom halogenu.

7. Způsob podle bodu 2, k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_1 , R_2 , R_3 , R_4 a A mají význam jako v bodu 2, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II nechá reagovat se sloučeninou shora uvedeného obecného vzorce IV, v němž X_1 znamená atom halogenu.

8. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se ve výsledné sloučenině obecného vzorce I nahradí alkokyskupina vzorce $-\text{O}Z_1$, kde Z_1 znamená shora definovanou alkylovou skupinu, nukleofilní substituční reakcí hydroxyskupinou.

9. Způsob podle bodu 8, vyznačující se tím, že se používá vhodné nukleofilní reakční činidlo, které obsahuje etherifikovatelnou hydroxyskupinu nebo merkaptoskupinu, nebo substituovatelnou aminoskupinu, včetně aminoskupiny kvartérnizovatelné.

10. Způsob podle bodu 9, vyznačující se tím, že se používá vhodný thiofenoxid, vhodná močovina či thiomčovina nebo stéricky bráněná aminosloučenina, nižší trialkylamin, N-(nižší)alkylmorfolin, či -thiomorfolin, nebo pyridin.

11. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se ve výsledné sloučenině obecného vzorce I nahradí alkokyskupina vzorce $-\text{O}Z_1$, kde Z_1 znamená shora definovanou alkylovou skupinu, působením thiofenoxidu hydroxyskupinou.

12. Způsob podle bodu 1, vyznačující se

tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém jeden ze symbolů R_1 a R_2 znamená allylovou nebo 2-methylallylovou skupinu a druhý z těchto symbolů představuje rovněž některou z těchto skupin nebo skupinu methylovou, a

R_3 , R_4 a A mají význam jako v bodu 1, a soli těch shora uvedených sloučenin, v nichž Z_1 znamená vodík.

13. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém jeden ze symbolů R_1 a R_2 znamená allylovou nebo 2-methylallylovou skupinu a druhý z těchto symbolů představuje rovněž některou z těchto skupin nebo skupinu methylovou, a

R_3 , R_4 a A mají význam jako v bodu 1, a soli těch shora uvedených sloučenin, v nichž Z_1 znamená vodík.

14. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém jeden ze symbolů R_1 a R_2 znamená allylovou nebo 2-methylallylovou skupinu a druhý z těchto symbolů představuje rovněž některou z těchto skupin nebo skupinu methylovou,

R_3 a R_4 mají význam jako v bodu 1 a

A představuje zbytek shora uvedeného vzorce Ia s vodíkem ve významu symbolu Z_1 , a jejich soli.

15. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém jeden ze symbolů R_1 a R_2 znamená allylovou nebo 2-methylallylovou skupinu a druhý z těchto symbolů představuje rovněž některou z těchto skupin nebo skupinu methylovou,

R_3 a R_4 mají význam jako v bodu 1 a

A představuje zbytek shora uvedeného vzorce Ia s vodíkem ve významu symbolu Z_1 , a jejich soli.

16. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R_1 znamená allylovou nebo 2-methylallylovou skupinu,

R_2 představuje některou ze skupin uvedených u symbolu R_1 nebo methylovou skupinu,

R_3 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu,

R_4 představuje atom vodíku a

A znamená zbytek vzorce Ia s vodíkem ve významu symbolu Z_1 , a jejich soli.

17. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R_1 znamená allylovou nebo 2-methylallylovou skupinu,

R_2 představuje některou ze skupin uvedených u symbolu R_1 nebo methylovou skupinu,

R_3 znamená atom vodíku nebo methylo-

A znamená zbytek vzorce Ia s vodíkem ve významu symbolu Z_1 , a jejich soli.

18. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 2-[(3-methyl-4-oxo-2-thiazolidinyliden)hydrazono]-3-(2-methylallyl)-4-oxo-5-thiazolidinyl-sulfátu a jeho soli.

19. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 2-[(3-methyl-4-oxo-2-thiazolidinyliden)hydrazono]-3-(2-methylallyl)-4-oxo-5-thiazolidinyl-sulfátu a jeho soli.