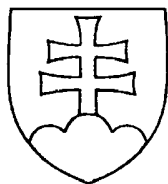


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

**ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA
VYNÁLEZU**

(21) Číslo dokumentu:

1099-93

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁵:

**C 07 D 417/12,
A 61 K 31/44**

- (22) Dátum podania: 11.10.93
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 078836/91
(32) Dátum priority: 11.04.91
(33) Krajina priority: JP
(43) Dátum zverejnenia: 07.12.94
(86) Číslo PCT: PCT/US92/02566, 06.04.92

(71) Prihlasovateľ: The Upjohn Company, Kalamazoo, MI, US;
Takeda Chemical Industries, Ltd., Osaka, JP;

(72) Pôvodca vynálezu: Sohda Takashi, Osaka, JP;
Ikeda Hitoshi, Osaka, JP;
Greenfield John C., Michigan, US;
Colca Jerry R., Michigan, US;
Petzold Edgar N., Michigan, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Deriváty tiazolidindiónu, spôsob ich výroby a použitia**

(57) Anotácia:
Deriváty tiazolidindiónu všeobecného vzorca I, kde X je -CH₂- alebo -CO-, a ak X je -CH₂-, potom Q je CH₃CO-, CH₃CH(OR)- alebo -CH₂COOH, kde R predstavuje atóm vodíka alebo acylovú skupinu, alebo keď X je -CO-, potom Q je CH₃CH₂-, ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ich čisté stereošpecifické formy. Deriváty tiazolidindiónu všeobecného vzorca (I) majú hypoglykemickú a hypolipidemickú aktivitu.

Tento vynález sa tiež týka farmaceutických zmesí na liečenie cukrovky, ktoré obsahujú ako účinnú zložku deriváty tiazolidíndiónu obecného vzorca (I) a ich farmaceuticky prijateľné soli alebo ich čisté stereošpecifické formy.

Príklady acylových skupín predstavovaných ako R v obecnom vzorci (I) zahrňujú formyl, alkylkarbonylovú skupinu, ktorá obsahuje 2 až 6 uhlíkových atómov (ako napríklad acetyl, propionyl, izobutyryl, pentanoyl, izopentanoyl, hexanoyl, atď.), aralkylkarbonylovú skupinu, ktorá obsahuje 8 až 9 uhlíkových atómov (ako napríklad fenacetyl, fenypropionyl, atď.), arylkarbonylovú skupinu, ktorá obsahuje 7 až 8 uhlíkových atómov (ako napríklad benzoyl, p-toluyl, atď.) a podobne. Aralkylkarbonylová a arylkarbonylová skupina môže mať jeden alebo viacero substituentov, ako je halogén (fluór, chlór, bróm, atď.), nižšia alkoxylová skupina, ktorá má 1 až 4 uhlíkové atómy (metoxy, etoxy, atď.), trifluórmetyl a podobne.

Derivát tiazolidíndiónu obecného vzorca (I) (ďalej označovaný ako zlúčenina (I)) má kyslý dusíkový atóm v tiazolidínovom kruhu a bázičný dusíkový atóm v pyridínovom kruhu. Preto zlúčenina (I) podľa tohto vynálezu môže existovať ako kyslá i bázičná soľ. Príklady kyslých solí zahrňujú soli s anorganickými kyselinami ako je kyselina chlorovodíková, kyselina bromovodíková, kyselina sírová, kyselina fosforečná a podobne, a soli s organickými kyselinami ako je metánsulfónová kyselina, kyselina p-toluénsulfónová, kyselina šťavelová, kyselina malónová, kyselina maleínová, kyselina fumárová, kyselina jantárová, kyselina vinná, kyselina jablčná a podobne. Príklady bázičných solí zahrňujú farmaceuticky prijateľné soli ako je sodná soľ, draselná soľ, hlinitá soľ, horečnatá soľ, vápenatá soľ a podobne.

Špecifické príklady zlúčeniny (I) sú nasledovné:

5-(4-(2-(5-acetyl-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión,
5-(4-(2-(5-(1-hydroxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión,
5-(4-(2-(5-(1-acetoxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión,

5-(4-(2-(5-(1-propionyloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión,

5-(4-(2-(5-(1-butyryloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión,

5-(4-(2-(5-(1-izobutyryloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión,

5-(4-(2-(5-(1-valeroyloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión,

5-(4-(2-(5-(1-izovaleroyloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión,

5-(4-(2-(5-(1-pivaloyloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión,

5-(4-(2-(5-(1-benzoyloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión,

5-(4-(2-(5-karboxymetyl-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión a

5-(4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)-2-oxoetoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión.

Zlúčenina (I), jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej čistá stereošpecifická forma, má hypoglykemickú a hypolipidemickú aktivitu. Okrem toho má zlúčenina (I), jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej čistá stereošpecifická forma nízku toxicitu. Napríklad, aj keď zlúčeniny získané v príkladoch 1 alebo 2 alebo ďalších príkladoch boli podávané orálne myšiam v dávke 300 mg/kg, nepozorovalo sa žiadne úmrtie. Zlúčenina (I), jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej čistá stereošpecifická forma sa dá teda používať na liečenie cukrovky cicavcov, včítane človeka samotná, alebo v kombinácii s farmaceuticky prijateľným nosičom, nastavovadlom, plnivom a podobne.

Zlúčenina (I), jej farmaceuticky prijateľná soľ alebo jej čistá stereošpecifická forma sa dá normálne podávať orálne, napríklad vo forme tabletiiek, kapslí, včítane mäkkých kapslí a mikrokapslí, práškov, granuli a podobne. V prípade potreby ju možno podávať parenterálne vo forme injekčných roztokov, čapíkov, piluliek a podobne. V prípade orálneho podávania sa

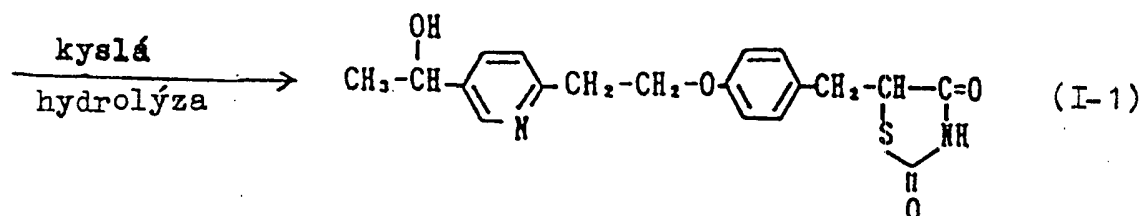
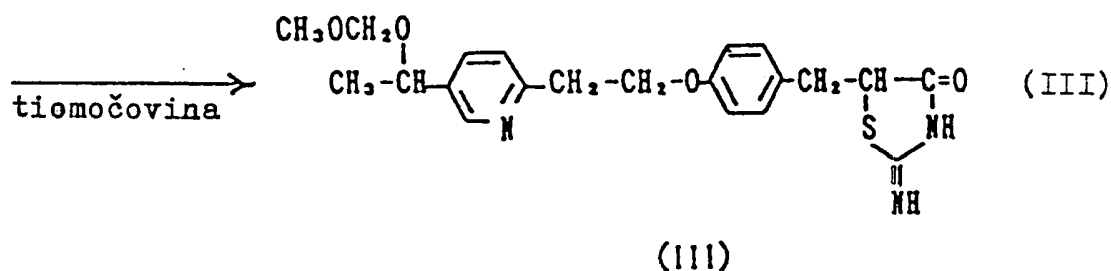
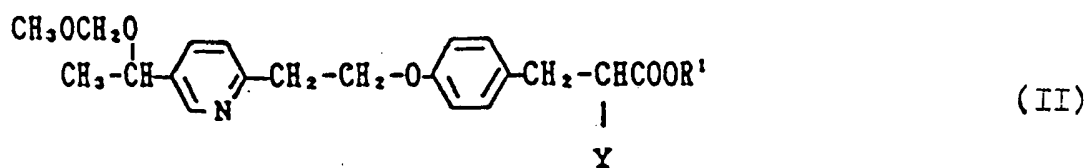
používa jeden až trikrát denne v dávke od 0.05 do 10 mg/kg.

Zlúčeninu (I) a jej soľ možno podľa tohto vynálezu pripraviť nasledujúcimi spôsobmi.

(1) Priprava zlúčeniny (I) kde X je -CH₂- a Q je CH₃CH(OH)-

Túto zlúčeninu (I-1) možno pripraviť podľa schémy 1:

Schéma 1



kde R¹ je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina a Y je odstupujúca skupina.

Príklady nižších alkylových skupín, ktoré sú prezentované ako R¹ zahrňujú také, ktoré majú 1 až 4 uhlíkové atómy, ako je metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl a podobne. Prednosť sa dáva hlavne nižším alkylovým skupinám, ktoré majú 1 až 3 uhlíkové atómy. Príklady odstupujúcich skupín, ktoré sú prezentované ako Y, zahrňujú halogénové atómy (napríklad chlór, bróm, jód) a podobne.

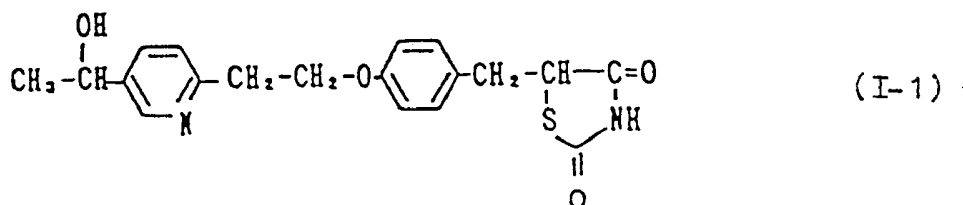
Reakcia zlúčeniny (II) s tiomočovinou sa normálne

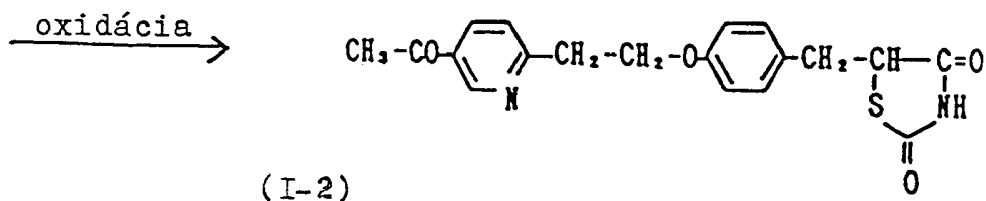
uskutočňuje v rozpúšťadle, ako sú alkoholy (napríklad metanol, etanol, propanol, 2-propanol, butanol, izobutanol, 2-metoxyetanol a podobne), dimetylsulfoxid, sulfolan a podobne. Reakčná teplota je spravidla 20 až 180 °C, s výhodou 50 až 150 °C. Množstvo použitej tiomočoviny je 1 až 2 móly na 1 mól zlúčeniny (II). V priebehu tejto reakcie vzniká ako vedľajší produkt bromovodík. Preto možno uskutočňovať reakciu v prítomnosti bázičného činidla, ako je octan sodný, octan draselný a podobne, aby sa zachytil bromovodík. Bázičné činidlo sa normálne používa v množstve 1 až 1,5 mólu na 1 mól zlúčeniny (II). Pri tejto reakcii sa získa zlúčenina (III). Zlúčeninu (III) je možné prípadne izolovať, ale dá sa tiež použiť bez izolácie v ďalšom kroku kyslej hydrolýzy.

Hydrolýza zlúčeniny (III) sa normálne uskutočňuje vo vhodnom rozpúšťadle v prítomnosti vody a minerálnej kyseliny. Príklady minerálnych kyselín zahŕňujú kyselinu chlorovodíkovú, kyselinu bromovodíkovú, kyselinu sírovú a podobne. Množstvo minerálnej kyseliny, ktorá sa má použiť je od 0.1 do 20 mólov, s výhodou 0.2 až 10 mólov na 1 mól zlúčeniny (III). Voda sa spravidla pridáva vo veľkom prebytku. Táto reakcia sa bežne uskutočňuje za prívodu tepla. Reakčná teplota je spravidla 60 až 150 °C. Doba zahrievania je obyčajne niekoľko hodín, až dvadsať a viac hodín.

(2) Príprava zlúčeniny (I) kde X je -CH₂- a Q je CH₃CO-

Túto zlúčeninu (I-2) možno pripraviť podľa schémy 2:
Schéma 2





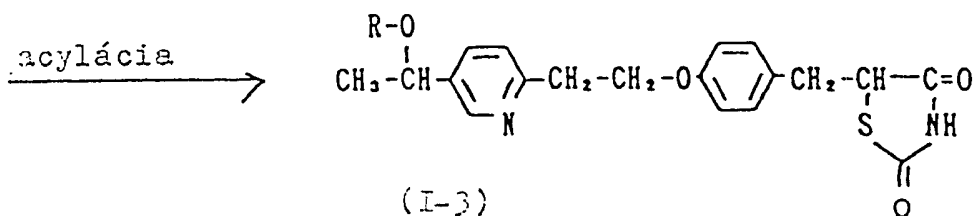
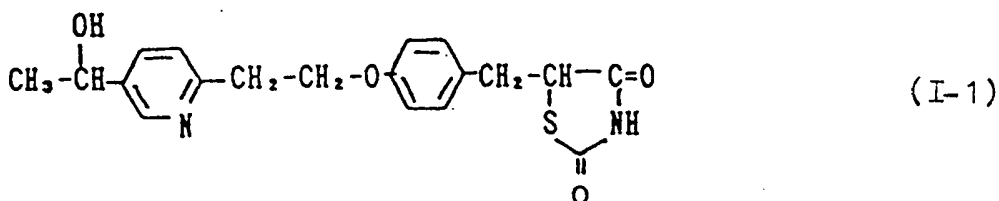
Oxidáciu možno uskutočňovať známymi spôsobmi. Ich príklady zahrňujú oxidáciu oxidom manganičitým, oxidáciu kyselinou chrómovou (napríklad komplexom oxidu chrómového s pyridínom), oxidáciu dimetylsulfoxidom a podobne (viď Shin Jikken Kagaku Koza, Vol. 15 (I-1), (I-2), vydané Japonskou Chemickou spoločnosťou, Maruzen Shuppan, 1976).

Napríklad pri oxidácii dimetylsulfoxidom sa oxidácia normálne uskutočňuje v inertnom rozpúšťadle, ako je chloroform, dichlórmetán, benzén, toluén a podobne. Dimetylsulfoxid tiež možno použiť ako rozpúšťadlo. Oxidácia sa uskutočňuje v prítomnosti elektrofilného činidla, ako je acetanhydrid, anhydrid kyseliny fosforečnej, dicyklokarbodiimid, chlór a podobne. Táto reakcia sa bežne uskutočňuje v rozmedzí teplôt od -100 do 60 °C. Doba reakcie je asi 0.5 až 50 hodín.

(3) Príprava zlúčeniny (I) kde X je -CH₂- a Q je CH₃CH(OR)- a R je iné ako atóm vodíka.

Túto zlúčeninu (I-3) možno pripraviť podľa schémy 3:

Schéma 3



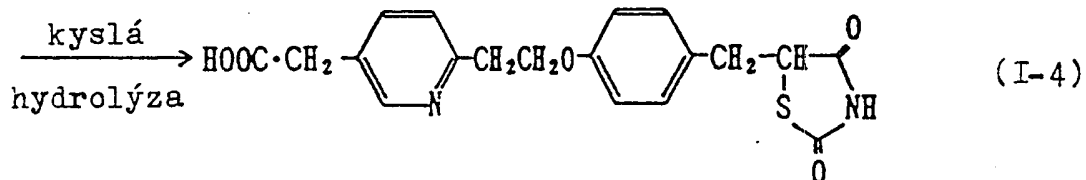
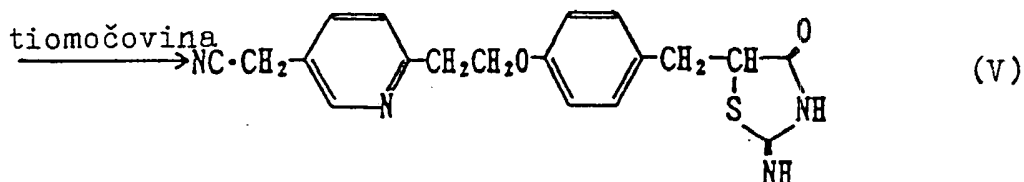
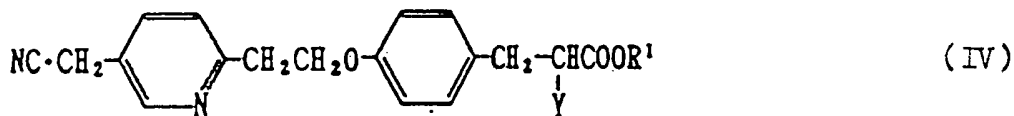
Táto acylácia sa normálne uskutočňuje reakciou zlúčeniny (I-1) s acylačným činidlom vo vhodnom rozpúšťadle v prítomnosti bázy. Príklady rozpúšťadiel zahrňujú estery, ako je etylacetát a podobne, aromatické uhlovodíky, ako je benzén, toluén, xylén a podobne, étery, ako je dietyléter, diizopropyléter, dioxán a podobne, ketóny, ako je acetón, metyletylketón a podobne, chlórované uhlovodíky, ako je chloroform, dichlórmetán, tetrachlórmetán, a podobne, dimetylformamid a podobne. Príklady acylačných činidiel zahrňujú kyselinu mravčiu, anhydridy kyselín a halogenidy kyselín odvodené od alifatických, arylalifatických a aromatických karboxylových kyselín. Príklady alifatických karboxylových kyselín zahrňujú tie, ktoré majú 2 až 6 uhlíkových atómov, ako je kyselina octová, kyselina propiónová, kyselina maslová, kyselina izomaslová, kyselina hexánová a podobne. Príklady arylalifatických karboxylových kyselín zahrňujú tie, ktoré majú 8 až 9 uhlíkových atómov, ako je kyselina fenylacetová, kyselina fenylpropiónová a podobne. Príklady aromatických karboxylových kyselín zahrňujú tie, ktoré majú 7 až 8 uhlíkových atómov, ako je kyselina benzoová a podobne. Ich aromatické kruhy môžu byť substituované jedným alebo viacerými substituentami, ako je halogénový atóm (fluór, chlór, bróm atď.), nižší alkoxy majúci 1 až 4 uhlíkové atómy (napríklad metoxy, etoxy atď.), trifluórmetyl a podobne.

Množstvo acylačného činidla, ktoré sa normálne užíva, je 1 až 10 mólov, s výhodou 1 až 2 móly na 1 mól zlúčeniny (I-1). Príklady báz zahrňujú amíny, ako je pyridín, trietylamín a podobne, uhličitan a kyslé uhličitan, ako je uhličitan sodný, uhličitan draselný, kyslý uhličitan sodný, kyslý uhličitan draselný a podobne. Báza sa normálne používa v rovnakom množstve ako acylačné činidlo, alebo vo veľkom prebytku. Pokiaľ sa použije ako báza pyridín, možno využiť pyridín vo veľkom prebytku ako rozpúšťadlo. Táto reakcia sa uskutočňuje v rozmedzí teplôt od -20 do $+40$ °C. Doba reakcie je normálne 10 minút až 24 hodín.

(4) Príprava zlúčeniny (I) kde X je $-\text{CH}_2-$ a Q je $-\text{CH}_2\text{COOH}$.

Túto zlúčeninu (I-4) možno pripraviť podľa schémy 4:

Schéma 4



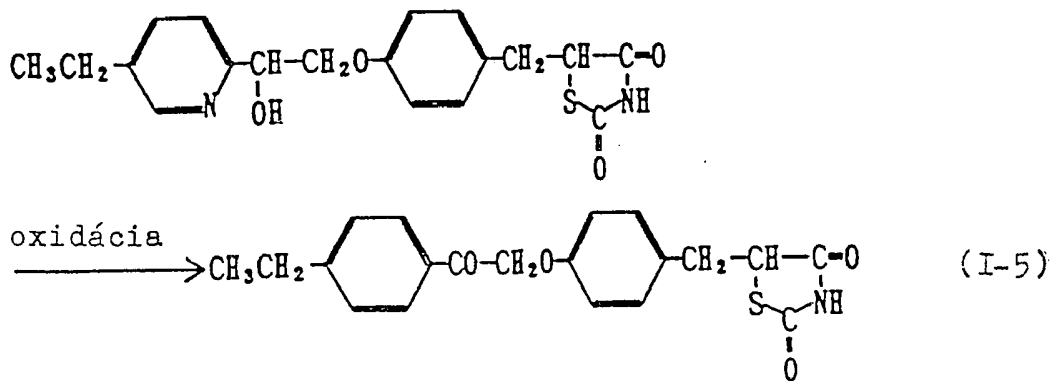
kde Y bol definovaný v predchádzajúcej časti.

Reakciu zlúčeniny (IV) s tiomočovinou možno normálne uskutočňovať rovnakým spôsobom, aký bol popísaný pre reakciu zlúčeniny (II) s tiomočovinou. Získa sa zlúčenina (V). Kyslú hydrolýzu zlúčeniny (V) možno uskutočňovať rovnakým spôsobom, aký bol popísaný pre hydrolýzu zlúčeniny (III).

(5) Príprava zlúčeniny (I) kde X je -CO- a Q je CH₃CH₂-

Túto zlúčeninu (I-5) možno pripraviť podľa schémy 5:

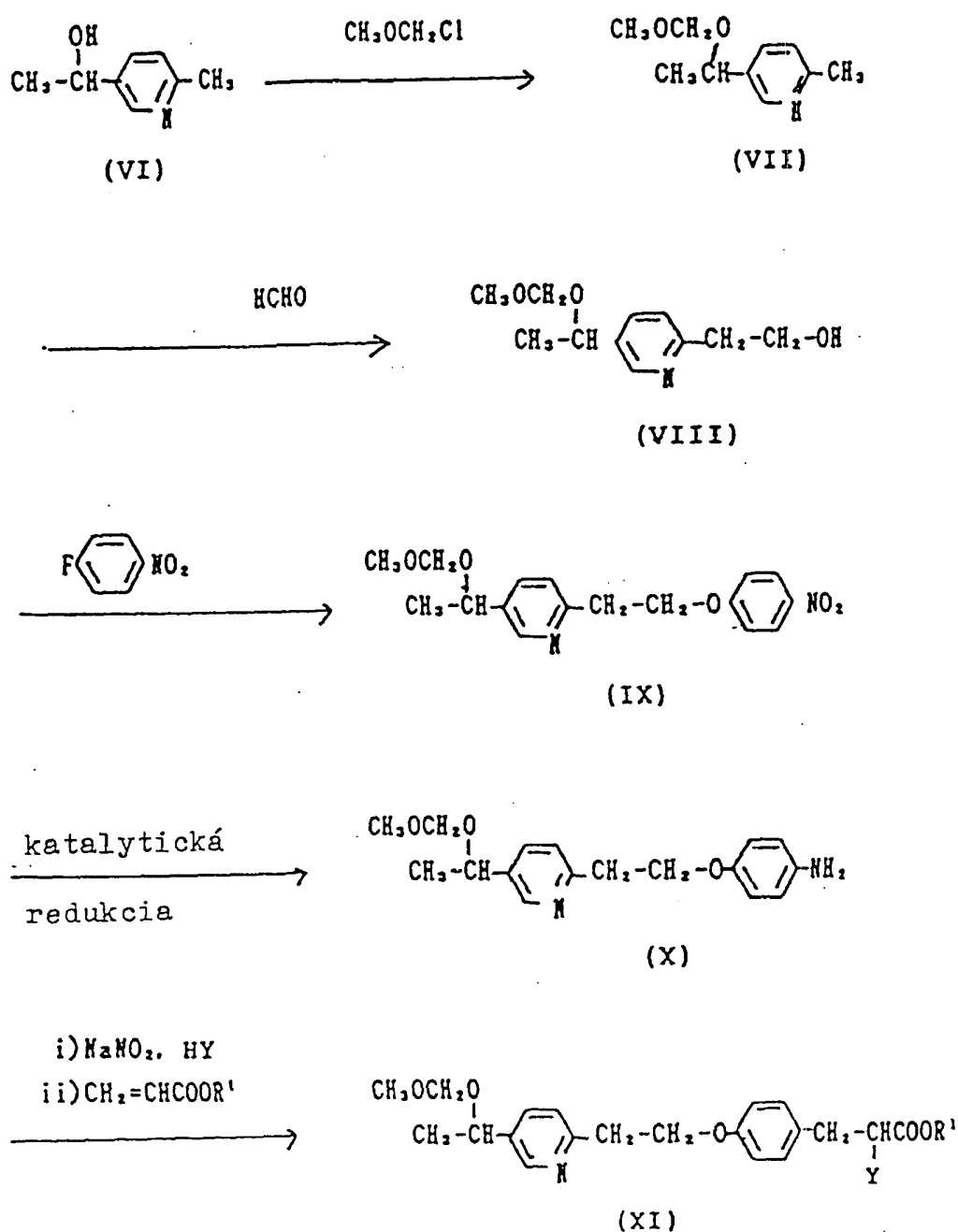
Schéma 5



Oxidáciu možno uskutočňovať rovnakým spôsobom, aký bol popísaný pre oxidáciu zlúčeniny (I-1) na zlúčeninu (I-2).

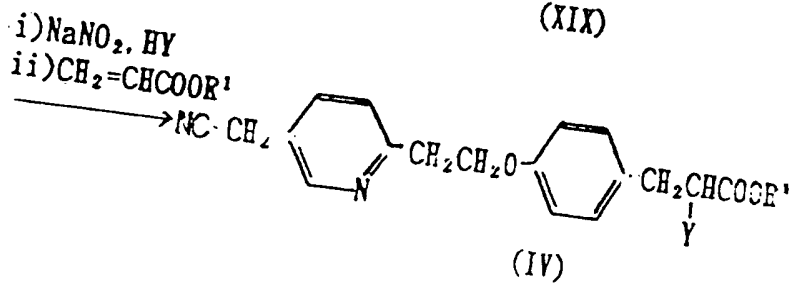
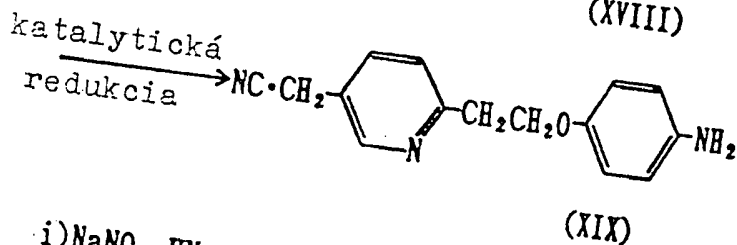
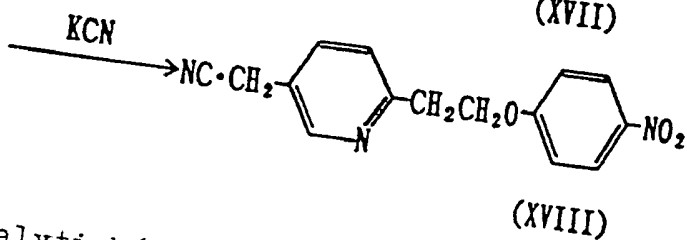
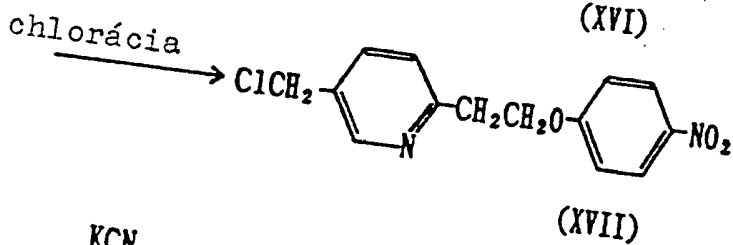
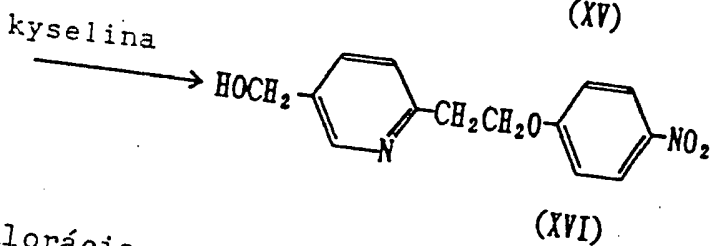
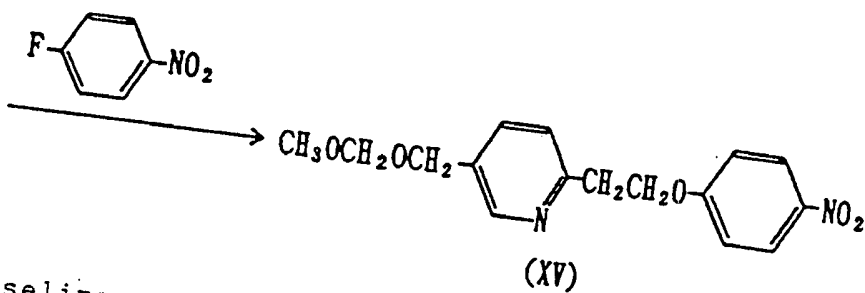
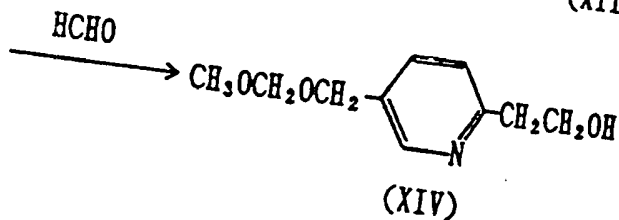
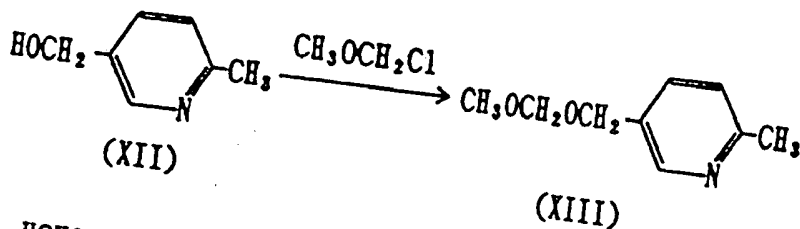
Takto získanú zlúčeninu (I), jej soľ či stereospecifickú formu možno izolovať a čistiť známymi izolačnými a čistiacimi technikami, ako je zahusťovanie, zahusťovanie za zníženého tlaku, kryštalizácia, rekryštalizácia, rozpúšťanie v inom rozpúšťadle, chromatografia a podobne.

Východzí materiál (II) možno vyrobiť podľa schémy 6:
Schéma 6



kde Y bol definovaný v predchádzajúcej časti.

Konverzia zlúčeniny (VI) na zlúčeninu (VII) sa uskutočňuje reakciou zlúčeniny (VI) s chlórmetyl metyléterom za prítomnosti hydridu sodného, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného a podobne. Reakciu možno uskutočniť v rozpúšťadle, ako je dimetylsulfoxid, dimetylformamid, tetrahydrofurán a podobne pri -20 až 60 °C. Potom sa zlúčenina (VII) nechá reagovať s formaldehydom pri 100 až 180 °C, aby vznikla zlúčenina (VIII). Konverzia zlúčeniny (VIII) na zlúčeninu (IX) sa uskutočňuje reakciou zlúčeniny (VIII) s 4-fluórnitrobenzénom za prítomnosti hydridu sodného, hydroxidu sodného, hydroxidu draselného a podobne. Reakciu možno uskutočniť v rozpúšťadle, ako je dimetylsulfoxid, dimetylformamid, tetrahydrofurán a podobne pri -20 až 60 °C. Katalytická hydrogenácia zlúčeniny (IX) sa uskutočňuje napríklad pomocou katalyzátora paládia na uhlíku konvenčným spôsobom, aby sa získala zlúčenina (X). Konverzia zlúčeniny (X) na zlúčeninu (XI) sa uskutočňuje tak, že sa zlúčenina (X) podrobí diazotácii za prítomnosti halogénvodíka s nasledujúcou tzv. Meerweinovou aryláciou, keď diazo zlúčenina reaguje s kyselinou akrylovou za prítomnosti medeného katalyzátora (napríklad oxidu meďného, oxidu meďnatého, chloridu meďného, chloridu meďnatého, bromidu meďného, bromidu meďnatého, atď.). Zlúčeninu (IV) možno pripraviť podľa schémy 7.



V tomto procese zlúčenina (XV), ktorá sa pripraví rovnakým spôsobom, aký bol popísaný pre prípravu zlúčeniny (IX), reaguje s kyselinou, pričom sa získa zlúčenina (XVI). Túto reakciu možno uskutočniť za prítomnosti kyseliny, ako je kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a podobne, v rozpúšťadle obsahujúcom vodu pri 0 až 100 °C. Zlúčenina (XVI) sa chlórjuje tionylchloridom, pričom sa získa zlúčenina (XVII). Zlúčenina (XVII) reaguje s kyanidom draselným (alebo s kyanidom sodným) v rozpúšťadle ako je acetón, dioxan, dimetylsulfoxid, N,N-dimetylformamid a podobne pri 0 až 100 °C, pričom sa získa zlúčenina (XVIII). Zlúčenina (XVIII) sa podrobí katalytickej redukcii rovnakým spôsobom, aký bol popísaný pre zlúčeninu (IX), pričom sa získa zlúčenina (IV).

Východzí materiál uvedený v predchádzajúcej časti v Schéme 5 je známy a popísaný v US patente číslo 4,582,839.

Nasledujúci pokus ukazuje, že zlúčenina (I) má podľa tohto vynálezu vynikajúcu hypoglykemickú a hypolipidemickú aktivitu.

Pokus: Hypoglykemická a hypolipidemická aktivita u myši.

Testované zlúčeniny sa zmiešali s psou diétou (CE-2, Clea Japan Inc., Tokyo, Japonsko) v množstve 0.005 váhového %. Diétna zmes sa voľne podávala 4 dni KKAY- myšiam (samci, starí 9-10 týždňov). Počas testu sa voda podávala v neobmedzenom množstve. Krv sa odoberala z orbitálnej venous plexus. Hladina krvného cukru sa určila podľa metódy oxidázy glukózy. Hladina plazmových lipidov sa určila enzymaticky pomocou súpravy Cleantech TG-S (Iatron, Tokyo, Japonsko). Výsledky sú ukázané v Tabuľke 1. Hodnoty predstavujú percentuálne zníženie v porovnaní s kontrolnou skupinou.

Tabuľka 1

Zlúčenina (číslo príkladu)	Hypoglykemická aktivita %	Hypolipidemická aktivita %
1	46	5
2	56	43

Ako je z Tabuľky 1 zrejme, zlúčenina (I) má podľa tohoto vynálezu vynikajúcu hypoglykemickú a hypolipidemickú aktivitu a je použiteľná ako terapeutické činidlo pre liečenie cukrovky, hyperlipémie a podobne.

Okrem toho zlúčenina (I) nespôsobuje podľa tohto vynálezu ani laktickú acidózu, ani vážnu hypoglykémiu.

Ako je popísané v predchádzajúcej časti, podľa tohto vynálezu sa získali nové deriváty tiazolidindiónu alebo jeho solí, ktoré majú vynikajúcu hypoglykemickú a hypolipidemickú aktivitu a nespôsobujú ani laktickú acidózu ani hypoglykémiu.

Príklady

Nasledujúce príklady a porovnávacie príklady tento vynález ďalej podrobne vysvetľujú, bez toho, aby obmedzovali jeho rozsah.

Príklad 1

Zmes metyl 2-bróm-3-(4-(2-(5-(1-metoxymetoxetyl)-2-pyridyl)etoxy)fenyl)propionátu (27.0 g), tiomočoviny (4.6 g), octanu sodného (4.9 g) a etanolu (250 ml) sa zahrievala pod spätným chladičom 4 hodiny. K reakčnej zmesi sa potom pridalo 250 ml 2N kyseliny chlorovodíkovej. Zmes sa ďalej zahrievala pod spätným chladičom 20 hodín a koncentrovala sa za zníženého tlaku. Zbytok sa neutralizoval nasýteným vodným roztokom kyslého uhličitanu sodného a extrahoval etylacetátom. Etylacetátová vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom horečnatým a koncentrovala sa za zníženého tlaku. Takto získaný olejovitý zbytok sa podrobil stĺpcovej chromatografii na silikagéli. Frakcia, ktorá sa vyeluovala zmesou chloroform-metanol (40:1 objemovo) bol 5-(4-(2-(5-(1-hydroxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidindión (výťažok 14.8 g, 66 %). Tento surový produkt sa rekryštalizoval z etanolu a získali sa bezfarebné kryštály, t.t. 155-156 °C.

Elementárna analýza pre C₁₉H₂₀N₂O₄S. * C₂H₅OH

Vypočítané: C, 61.00; H, 5.64; N, 7.30

Nájdene: C, 60.87; H, 5.70; N, 7.31

Príklad 2

Anhydrid kyseliny octovej (25 ml) sa pridal do roztoku 5-(4-(2-(5-(1-hydroxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndiónu (8.7 g) v dimetylsulfoxide (100 ml). Zmes sa nechala stáť pri izbovej teplote 4 dni. Reakčná zmes sa potom vyliala do vody a extrahovala etylacetátom. Etylacetátová vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom horečnatým a koncentrovala sa za zníženého tlaku. Olejovitý zbytok sa podrobil stĺpcovej chromatografii na silikagéli. Frakcia, ktorá sa vyeluovala zmesou chloroform-metanol (100:1 objemove) bol 5-(4-(2-(5-acetyl-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión. Táto zlúčenina sa prekryštalizovala z etanolu a získali sa bezfarebné kryštály, t.t. 114-115 °C.

Elementárna analýza pre $C_{19}H_{18}N_2O_4S \cdot \frac{1}{2} C_2H_5OH$

Vypočítané: C, 61.32; H, 5.15; N, 7.33

Nájdené: C, 61.40; H, 5.08; N, 7.43

Príklad 3

5-(4-(2-(5-(1-Hydroxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión (0.3 g) sa rozpustil v roztoku chlorovodíka v etanole (25 %, 1 ml). Tento roztok sa miešal pri izbovej teplote 30 minút a vyzrážané kryštály sa odfiltrovali. Kryštály sa prekryštalizovali z etanolu a získal sa 5-(4-(2-(5-(1-hydroxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión hydrochlorid (0.21 g, 62 % výťažok), ako bezfarebné kryštály, t.t. 212 - 213 °C.

Elementárna analýza pre $C_{19}H_{20}N_2O_4S \cdot HCl \cdot \frac{1}{2} C_2H_5OH$

Vypočítané: C, 55.71; H, 5.39; N, 6.66

Nájdené: C, 55.75; H, 5.36; N, 6.77

Príklad 4

Zmes 5-(4-(2-(5-(1-hydroxyetyl)-2-pyridyl)benzyl)-2,4-tiazolidíndiónu * & etanol (384 mg), anhydridu kyseliny octovej (0.5 ml) a pyridínu (5 ml) sa miešala pri izbovej teplote. Po pridaní vody (5 ml) sa reakčná zmes koncentrovala za zníženého tlaku a získané kryštály sa odfiltrovali. Kryštály sa prekryštalizovali zo zmesi etylacetát-hexán a získal sa 5-(4-(2-(5-(1-acetoxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-

2,4-tiazolidindión (345 mg, 83 % výťažok) ako bezfarebné kryštály, t.t. 143-144 °C.

Elementárna analýza pre $C_{21}H_{22}N_2O_5S$

Vypočítané: C, 60.85; H, 5.35; N, 6.76

Nájdene: C, 60.73; H, 5.45; N, 6.79

Príklad 5

Zmes 5-(4-(2-(5-kyanometyl-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2-imino-4-tiazolidinónu (2.3 g) a 4N kyseliny chlorovodíkovej (100 ml) sa zahrievala 24 hodín pri teplote spätného toku a koncentrovala sa za zníženého tlaku. Zbytok sa neutralizoval nasýteným vodným roztokom kyslého uhličitanu sodného a okyslil pridaním kyseliny octovej. Vyvrážené kryštály sa odfiltrovali a rozpustili v zmesi etylacetát (200 ml) -metanol (200 ml). Vzniknutý roztok sa premyl vodou a vysušil síranom horečnatým. Rozpúšťadlo sa oddestilovalo a získal sa 5-(4-(2-(5-karboxymetyl-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidindión (1.9 g, 79 % výťažok). Táto zlúčenina sa prekryštalizovala z etanolu a získali sa bezfarebné kryštály, t.t. 144-145 °C.

Elementárna analýza pre $C_{19}H_{18}N_2O_5S$

Vypočítané: C, 59.06; H, 4.70; N, 7.25

Nájdene: C, 58.89; H, 4.69; N, 7.08

Príklad 6

Zmes 5-(4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)-2-hydroxyetoxy)benzyl)-2,4-tiazolidindiónu . ½ C_2H_5OH (396 mg), anhydridu kyseliny octovej (1.5 ml) a dimetylsulfoxidu (4 ml) sa miešala pri izbovej teplote 5 hodín a potom sa vyliala do vody. Zmes sa extrahovala etylacetátom. Etylacetátová vrstva sa premyla vodou, vysušila síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo. Olejovitý zbytok sa podrobil chromatografii na silikagéli. Frakcia, ktorá sa vyeluovala zmesou chloroform-metanol (100:1 objemove) bola 5-(4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)-2-oxoetoxy)benzyl)-2,4-tiazolidindión (75 mg, 20 % výťažok). Táto zlúčenina sa prekryštalizovala zo zmesi etylacetát-hexán a získali sa bezfarebné kryštály, t.t. 148-149 °C.

Elementárna analýza pre C₁₉H₁₈N₂O₄S

Vypočítané: C, 61.61; H, 4.90; N, 7.56

Nájdené: C, 61.39; H, 4.91; N, 7.37

Príklad 7

Príprava tabliet

Tablety sa pripravujú podľa nasledovného predpisu:

(1) 5-(4-(2-(5-(1-hydroxyetyl)- 2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4 -tiazolidíndión . * etanol	100 g
(2) laktóza	50 g
(3) kukuričný škrob	15 g
(4) vápenatá soľ karboxymetylcelulózy	44 g
(5) stearát horečnatý	1 g

1000 tabliet 210 g

Celé množstvo zložiek (1), (2) a (3) a 30 g zložky (4) sa hnietlo s vodou. Zmes sa vysušila za zníženého tlaku a potom granulovala. Granule sa zmiešali so 14 g zložky (4) a 1 g zložky (5). Výsledná zmes sa lisovala do tabliet na tabletovacom stroji, pričom sa vyrobilo 1000 tabliet o priemere 8 mm, ktoré obsahovali 100 mg zložky (1) v jednej tablete.

Porovnávací príklad 1

Suspenzia hydridu sodného v oleji (60 %, 7.0 g) sa pridala za chladenia ľadom k roztoku 5-(1-hydroxyetyl)-2-metylpyridínu (20 g) v N,N-dimetylformamide (120 ml). Zmes sa miešala 15 minút. Potom sa prikvapkal pri rovnakej teplote chlórmetyl metyléter (14.1 g). Reakčná zmes sa ďalej miešala za chladenia ľadom 30 minút. Potom sa zmes vyliala do vody a extrahovala etylacetátom. Etylacetátová vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom horečnatým a podrobila destilácii za zníženého tlaku. Získal sa 5-(1-metoxymetoxetyl)-2-metylpyridín (výťažok 21.5 g, 81 %), teplota varu 78-80 °C pri 0.107 kPa.

Porovnávací príklad 2

Zmes 5-(1-metoxymetoxyetyl)-2-metylpyridínu (21.0 g) a formaldehydu (37 % vodný HCHO, 14.1 g) sa zahrievala 8 hodín na 150-160 °C v zatavenej trubici. Reakčná zmes sa koncentrovala za zníženého tlaku a zbytok sa potom podrobil stĺpcovej chromatografii na silikagéli. Frakcia, ktorá sa vyeluovala zmesou chloroform-metanol (25:1 objemove) bola 2-(5-(1-metoxymetoxyetyl)-2-pyridyl)etanol (výťažok 7.8 g, 32 %), ktorý sa získal vo forme oleja.

NMR (δ ppm v CDCl_3): 1.49 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.01 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.36 (3H, s), 4.03 (2H, t, $J=6$ Hz), 4.53 (1H, d, $J=7$ Hz), 4.61 (1H, d, $J=7$ Hz), 4.77 (1H, d, $J=7$ Hz), 7.15 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.62 (1H, dd, $J=8$ a 2 Hz), 8.46 (1H, d, $J=2$ Hz).

Porovnávací príklad 3

Suspenzia hydridu sodného v oleji (60 %, 1.6 g) sa pridala v malých dávkach za chladenia ľadom k roztoku 2-(5-(1-metoxymetoxyetyl)-2-pyridyl)etanolu (7.5 g) a 4-fluoronitrobenzénu (5.0 g) v *N,N*-dimetylformamide (50 ml). Reakčná zmes sa miešala za chladenia ľadom ďalšiu jednu hodinu, vyliala do vody a extrahovala etylacetátom. Etylacetátová vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom horečnatým a koncentrovala za zníženého tlaku. Olejovitý zbytok sa podrobil stĺpcovej chromatografii na silikagéli. Frakcia, ktorá sa vyeluovala zmesou chloroform-metanol (40:1 objemove) bola 5-(1-metoxymetoxyetyl)-2-(2-(4-nitrofenoxy)etyl)pyridín (výťažok 8.4 g, 71 %), ktorý sa získal vo forme oleja.

NMR (δ ppm v CDCl_3): 1.49 (3H, d, $J=7$ Hz), 3.30 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.36 (3H, s), 4.48 (2H, t, $J=6$ Hz), 4.52 (1H, d, $J=7$ Hz), 4.62 (1H, d, $J=7$ Hz), 4.79 (1H, d, $J=7$ Hz), 6.97 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.25 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=8$ a 2 Hz), 8.18 (2H, d, $J=9$ Hz), 8.53 (1H, d, $J=2$ Hz).

Porovnávací príklad 4

Zmes 5-(1-metoxymetoxyetyl)-2-(2-(4-nitrofenoxy)etyl)pyridínu (8.2 g), 5 % paládium na uhľiku (50 % vlhké, 0.8 g) a etylacetát (100 ml) sa podrobila katalytickej redukcii pri izbovej teplote a tlaku 0.1 MPa. Katalyzátor sa odfiltroval a

filtrát sa koncentroval za zníženého tlaku. Olejovitý zbytok sa rozpustil v zmesi acetón (80 ml)-kyselina bromovodíková (47 %, 16.9 g). Roztok dusitanu sodného (1.9 g) vo vode (5 ml) sa prikvapkal v rozmedzí teplôt 0-5 °C. Reakčná zmes sa ďalej miešala 20 minút pri 5 °C. Potom sa pridal metylakrylát (12.7 g) a vzniknutá zmes sa ohriala na 37 °C. Kým sa táto zmes intenzívne miešala, pridal sa v malých dávkach k zmesi oxid meďný (0.3 g). Po uvoľnení plynného dusíka sa reakčná zmes zahustila za zníženého tlaku. Zbytok sa zalkalizoval koncentrovaným roztokom NH₄OH a extrahoval etylacetátom. Etylacetátová vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom horečnatým a koncentrovala za zníženého tlaku. Takto získaný olejovitý zbytok sa podrobil stĺpcovej chromatografii na silikagéli. Frakcia, ktorá sa vyeluovala zmesou éter-hexán-trietylamin (25:25:1 objemove) bola metyl 2-bromo-3-(4-(2-(5-(1-metoxymetoxetyl)-2-pyridyl)etoxy)fenyl)propionát (výťažok 5.6 g, 50 %), ktorý sa získal vo forme oleja.

NMR (δ ppm v CDCl₃): 1.48 (3H, d, J=7 Hz), 3.1-3.4 (2H, m), 3.24 (2H, t, J=6 Hz), 3.36 (3H, s), 3.71 (3H, s), 4.33 (2H, t, J=6 Hz), 4.53 (1H, d, J=7 Hz), 4.61 (1H, d, J=7 Hz), 4.5-4.7 (1H, m), 4.77 (1H, q, J=6 Hz), 6.83 (2H, d, J=9 Hz), 7.09 (2H, d, J=9 Hz), 7.245 (1H, d, J=8 Hz), 7.61 (1H, dd, J=8 a 2 Hz), 8.50 (1H, d, J=2 Hz).

Porovnávací príklad 5

Roztok metyl 6-metylnikotínátu (45.4 g) v tetrahydrofuráne (50 ml) sa prikvapkal k suspenzii hydridohlinitanu lítneho (LiAlH₄, 5.7 g) v tetrahydrofuráne (250 ml) pri izbovej teplote. Zmes sa miešala ďalšiu hodinu pri izbovej teplote a potom sa prikvapkala voda (30 ml) za chladenia ľadom. Nerozpustné materiály sa odfiltrovali a filtrát sa koncentroval. Zbytok sa destiloval za zníženého tlaku. Získal sa 6-metyl-3-pyridylmetanol (výťažok 31 g, 84 %) s teplotou varu 98-100 °C pri tlaku 0.067 kPa.

Porovnáací príklad 6

6-Metyl-3-pyridylmetanol (30.8 g) sa rozpustil v tetrahydrofuráne (200 ml) a pridala sa suspenzia hydridu sodného v

oleji (60 %, 11 g). Zmes sa miešala 30 minút za chladenia ľadom. Potom sa prikvapkal za chladenia ľadom chlórmetyl metyléter (22.1 g) a zmes sa ďalej miešala 1 hodinu. Zmes sa vyliala do vody a extrahovala etylacetátom. Etylacetátová vrstva sa premyla vodou, vysušila síranom horečnatým a rozpúšťadlo sa oddestilovalo za zníženého tlaku. Získal sa 5-metoxymetoxymetyl-2-metylpyridín (výťažok 31 g, 74 %) s teplotou varu 85-87 °C pri tlaku 0.067 kPa.

Porovnávací príklad 7

Zmes 5-metoxymetoxymetyl-2-metylpyridínu (30.5 g) a formaldehydu (37 % vodný HCHO, 22.2 g) sa zahrievala v zatavenej trubici 8 hodín pri teplote 150 až 160 °C. Reakčná zmes sa koncentrovala za zníženého tlaku a olejovitý zbytok sa podrobil stĺpcovej chromatografii na silikagéli. Frakcia, ktorá sa vyeluovala zmesou chloroform-metanol (20:1 objemove) bola 2-(5-metoxymetoxymetyl-2-pyridyl)etanol (výťažok 11.8 g, 33 %), ktorý sa získal vo forme oleja.

NMR (δ ppm v CDCl_3): 3.02 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.41 (3H, s), 4.02 (2H, t, $J=6$ Hz), 4.59 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.16 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.64 (1H, dd, $J=8$ a 2 Hz), 8.48 (1H, d, $J=2$ Hz).

Porovnávací príklad 8

K roztoku 2-(5-metoxymetoxymetyl-2-pyridyl)etanolu (11.6 g) a 4-fluoronitrobenzénu (8.5 g) v N,N-dimetylformamide (100 ml) sa pridala v malých dávkach za chladenia ľadom suspenzia hydridu sodného v oleji (60 %, 2.8 g). Reakčná zmes sa miešala za chladenia ľadom ďalšiu jednu hodinu, vyliala do vody a extrahovala etylacetátom. Etylacetátová vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom horečnatým a koncentrovala za zníženého tlaku. Olejovitý zbytok sa podrobil stĺpcovej chromatografii na silikagéli. Frakcia, ktorá sa vyeluovala zmesou chloroform-metanol (40:1 objemove) bola 5-metoxymetoxymetyl-2-(2-(4-nitrofenoxy)etyl)pyridín (výťažok 14.7 g, 79 %), ktorý sa získal vo forme oleja.

NMR (δ ppm v CDCl_3): 3.30 (2H, t, $J=6$ Hz), 3.41 (3H, s), 4.47 (2H, t, $J=6$ Hz), 4.60 (2H, s), 4.71 (2H, s), 6.94 (2H, d, $J=9$ Hz), 7.26 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.66 (1H, dd, $J=8$ a 2 Hz), 8.17 (2H, d, $J=9$ Hz), 8.54 (1H, d, $J=2$ Hz).

Porovnávací príklad 9

Zmes 5-metoxymetoxymetyl-2-(2-(4-nitrofenoxy)etyl)pyridínu (14.5 g), 2N kyseliny chlorovodíkovej (50 ml) a metanolu (50 ml) sa zahrievala pod spätným chladičom 2 hodiny. Zmes sa koncentrovala a zbytok sa neutralizoval nasýteným vodným roztokom kyslého uhličitanu sodného a extrahoval etylacetátom. Etylacetátová vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom horečnatým a koncentrovala za zníženého tlaku. Získal sa 5-hydroxymetyl-2-(2-(4-nitrofenoxy)etyl)pyridín (výťažok 9.7 g, 88 %). Táto zlúčenina sa rekryštalizovala z etylacetátu, aby sa získali bezfarebné kryštály, t.t. 144-145 °C.

Elementárna analýza pre $C_{14}H_{14}N_2O_4$

Vypočítané: C, 61.31; H, 5.14; N, 10.21

Nájdené: C, 61.01; H, 5.14; N, 10.13

Porovnávací príklad 10

K roztoku 5-hydroxymetyl-2-(2-(4-nitrofenoxy)etyl)pyridínu (9.4 g) v chloroforme (100 ml) sa pridal tionylchlorid (7.0 g) a zmes sa miešala 30 minút pri teplote spätného toku. Po ochladení sa reakčná zmes premyla nasýteným vodným roztokom kyslého uhličitanu sodného a potom vodou, vysušila bezvodým síranom horečnatým a koncentrovala za zníženého tlaku. Získal sa 5-chlórmetyl-2-(2-(4-nitrofenoxy)etyl)pyridín (výťažok 9.7 g, 85 %). Táto zlúčenina sa rekryštalizovala z etylacetátu, aby sa získali bezfarebné kryštály, t.t. 77-78 °C.

Elementárna analýza pre $C_{14}H_{13}N_2O_3Cl$

Vypočítané: C, 57.44; H, 4.48; N, 9.57

Nájdené: C, 57.07; H, 4.42; N, 9.46

Porovnávací príklad 11

Zmes 5-chlórmetyl-2-(2-(4-nitrofenoxy)etyl)pyridínu (9.5 g), kyanidu draselného (3.2 g) a N,N-dimetylformamidu (100 ml) sa miešala pri 60 °C 2 hodiny. Reakčná zmes sa potom vyliala do vody a extrahovala etylacetátom. Etylacetátová vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom horečnatým a koncentrovala za zníženého tlaku. Získal sa 5-kyanometyl-2-(2-(4-nitrofenoxy)etyl)pyridín (výťažok 9.0 g, 98 %). Táto

zlúčenina sa rekryštalizovala z etylacetát-hexánu, aby sa získali bezfarebné kryštály, t.t. 94-95 °C.

Elementárna analýza pre C₁₅H₁₃N₃O₃

Vypočítané: C, 63.60; H, 4.63; N, 14.83

Nájdené: C, 63.19; H, 4.63; N, 14.41

Porovnávací príklad 12

Zmes 5-kyanometyl-2-(2-(4-nitrofenoxy)etyl)pyridínu (8.8 g), 5 % paládia na uhlíku (50 % vlhké, 1.0 g) a etylacetátu (100 ml) sa podrobila katalytickej redukcii pri izbovej teplote a tlaku 0.1 MPa. Katalyzátor sa odfiltroval a filtrát sa koncentroval za zníženého tlaku. Olejovitý zbytok sa rozpustil v acetóne (80 ml) a kyseline bromovodíkovej (47 %, 21.4 g). Roztok sa prikvapkal do roztoku dusitanu sodného (2.4 g) vo vode (5 ml) pri 0 až 5 °C. Reakčná zmes sa ďalej miešala 20 minút pri 5 °C. Potom sa pridal metylakrylát (16.1 g) a vzniknutá zmes sa ohriala na 37 °C. Kým sa táto zmes intenzívne miešala, pridal sa v malých dávkach ku zmesi oxid meďný (0.3 g). Po ukončení uvoľňovania plynného dusíka sa reakčná zmes zahustila za vákuá. Zbytok sa zalkalizoval koncentrovaným roztokom NH₄OH a extrahoval etylacetátom. Etylacetátová vrstva sa premyla vodou, vysušila bezvodým síranom horečnatým a zahustila za zníženého tlaku. Takto získaný olejovitý zbytok sa podrobil stĺpcovej chromatografii na silikagéli. Frakcia, ktorá sa vyeluovala zmesou éter-hexán-trietylamin (25:25:1 objemove) bola metyl 2-bróm-3-(4-(2-(5-kyanometyl-2-pyridyl)etoxy)fenyl)propionát (výťažok 7.3 g, 58 %), ktorý sa získal vo forme oleja.

NMR (δ ppm v CDCl₃) 3.1-3.4 (2H, m), 3.26 (2H, t, J=6 Hz), 3.71 (2H, s), 3.74 (3H, s), 4.3-4.4 (1H, m), 4.33 (2H, t, J=6 Hz), 6.76 (2H, d, J=9 Hz), 7.2-7.4 (3H, m), 7.65 (1H, dd, J=8 a 2 Hz), 8.50 (1H, d, J=2 Hz).

Porovnávací príklad 13

Zmes metyl 2-bróm-3-(4-(2-(5-kyanometyl-2-pyridyl)etoxy)fenyl)propionátu (7.2 g), tiomočoviny (1.2 g), octanu sodného (1.3 g) a etanolu (80 ml) sa zahrievala pri teplote spätného toku 5 hodín a potom sa koncentrovala za zníženého tlaku. K

zbytku sa pridal nasýtený vodný roztok kyslého uhličitanu sodného (100 ml) a éter (50 ml) a zmes sa miešala 15 minút. Vyzrážané kryštály sa odfiltrovali a získal sa 5-(4-(2-(5-kyanometyl-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2-imino-4-tiazolidinón (výťažok 2.5 g, 38 %). Táto zlúčenina sa prekryštalizovala zo zmesi chloroform-metanol. Získali sa bezfarebné kryštály s t.t. 211-212 °C.

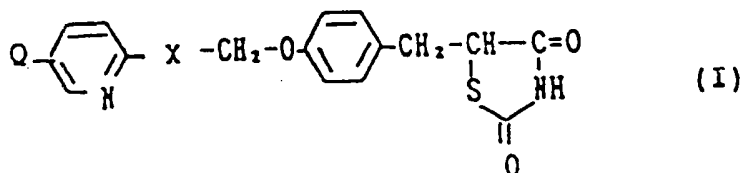
Elementárna analýza pre $C_{19}H_{18}N_4O_2S$

Vypočítané: C, 62.28 H, 4.95 N, 15.29

Nájdené: C, 62.21 H, 4.89 N, 15.15

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Derivát tiazolidíndiónu všeobecného vzorca (I)



kde X je $-\text{CH}_2-$ alebo $-\text{CO}-$, a ak X je $-\text{CH}_2-$, potom Q je $\text{CH}_3\text{CO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OR})-$ alebo $-\text{CH}_2\text{COOH}$, kde R predstavuje atóm vodíka alebo acylovú skupinu, alebo keď X je $-\text{CO}-$, potom Q je CH_3CH_2- , jeho farmaceuticky prijateľné soli alebo jeho čisté stereošpecifické formy.

2. Derivát tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 1, ktorý sa vyznačuje tým, že X je $-\text{CH}_2-$ alebo $-\text{CO}-$, a ak X je $-\text{CH}_2-$, potom Q je $\text{CH}_3\text{CO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OR})-$, kde R je acylová skupina, alebo keď X je $-\text{CO}-$, potom Q je CH_3CH_2- .

3. Derivát tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 1, ktorý sa vyznačuje tým, že X je $-\text{CH}_2-$ a Q je $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-$ alebo $-\text{CH}_2\text{COOH}$.

4. Derivát tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 1, ktorým je 5-(4-(2-(5-acetyl-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión alebo jeho soľ.

5. Derivát tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 1, ktorým je 5-(4-(2-(5-(1-hydroxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión alebo jeho soľ.

6. Derivát tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 1, ktorým je 5-(4-(2-(5-(1-acetoxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión alebo jeho soľ.

7. Derivát tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 1, ktorým je 5-(4-(2-(5-(1-propionyloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndión alebo jeho soľ.

8. Derivát tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 1, ktorým je 5-(4-(2-(5-(1-butyroyloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)-

benzyl)-2,4-tiazolidíndiÓN alebo jeho soľ.

9. Derivát tiazolidíndiÓnu podľa patentového nároku 1, ktorým je 5-(4-(2-(5-(1-izobutyroyloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)-benzyl)-2,4-tiazolidíndiÓN alebo jeho soľ.

10. Derivát tiazolidíndiÓnu podľa patentového nároku 1, ktorým je 5-(4-(2-(5-(1-valeroyloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)-benzyl)-2,4-tiazolidíndiÓN alebo jeho soľ.

11. Derivát tiazolidíndiÓnu podľa patentového nároku 1, ktorým je 5-(4-(2-(5-(1-izovaleroyloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)-benzyl)-2,4-tiazolidíndiÓN alebo jeho soľ.

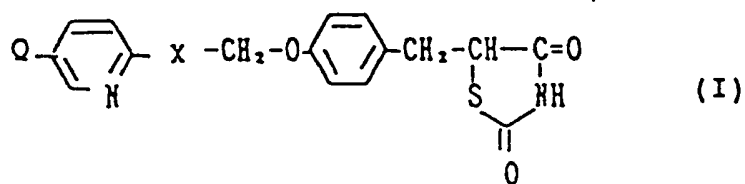
12. Derivát tiazolidíndiÓnu podľa patentového nároku 1, ktorým je 5-(4-(2-(5-(1-pivaloyloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)-benzyl)-2,4-tiazolidíndiÓN alebo jeho soľ.

13. Derivát tiazolidíndiÓnu podľa patentového nároku 1, ktorým je 5-(4-(2-(5-(1-benzoyloxyetyl)-2-pyridyl)etoxy)-benzyl)-2,4-tiazolidíndiÓN alebo jeho soľ.

14. Derivát tiazolidíndiÓnu podľa patentového nároku 1, ktorým je 5-(4-(2-(5-karboxymetyl-2-pyridyl)etoxy)benzyl)-2,4-tiazolidíndiÓN alebo jeho soľ.

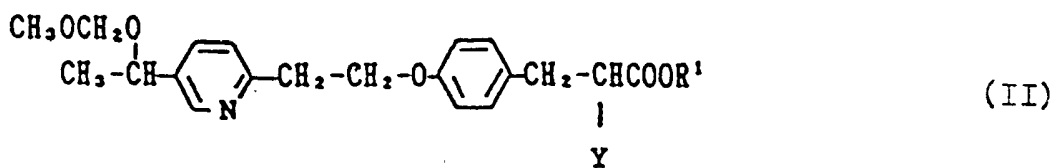
15. Derivát tiazolidíndiÓnu podľa patentového nároku 1, ktorým je 5-(4-(2-(5-etyl-2-pyridyl)-2-oxoetoxy)-benzyl)-2,4-tiazolidíndiÓN alebo jeho soľ.

16. Spôsob výroby derivátu tiazolidíndiÓnu všeobecného vzorca (I)

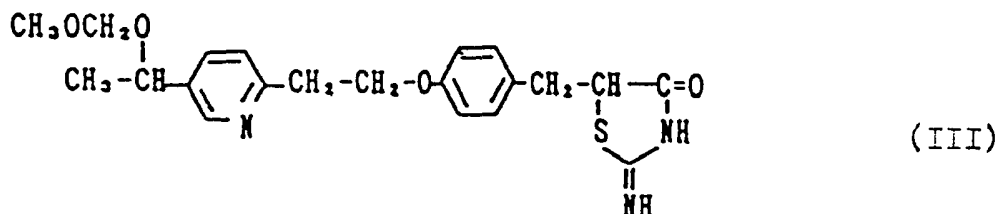


kde X je $-\text{CH}_2-$ alebo $-\text{CO}-$, a ak X je $-\text{CH}_2-$, potom Q je $\text{CH}_3\text{CO}-$, $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OR})$ alebo $-\text{CH}_2\text{COOH}$, kde R predstavuje atóm vodíka alebo acylovú skupinu, alebo keď X je $-\text{CO}-$, potom Q je CH_3CH_2- , jeho farmaceuticky prijateľné soli alebo jeho čisté stereošpecifické formy, ktorý zahŕňa nasledujúce kroky:

(a) výrobu derivátu všeobecného vzorca (I), kde X je $-\text{CH}_2-$ a Q je $\text{CH}_3\text{CH}(\text{OH})-$ reakciou zlúčeniny vzorca (II)



kde R¹ je atóm vodíka alebo nižšia alkylová skupina a Y je odstupujúca skupina, s tiomočovínou, a následnou kyslou hydrolýzou vzniknutej zlúčeniny vzorca (III)

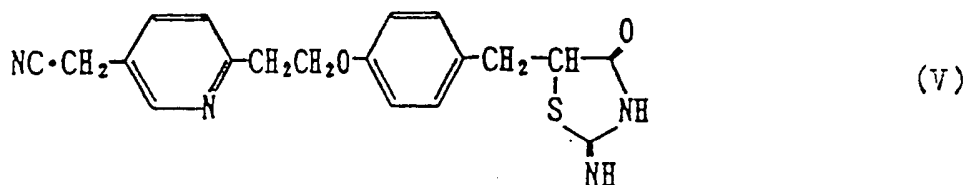


alebo

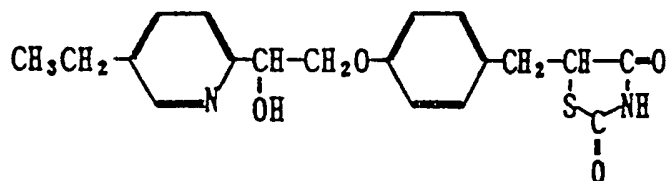
(b) výrobu derivátu všeobecného vzorca (I), kde X je -CH₂- a Q je CH₃CO-, oxidáciou zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde Q je CH₃CH(OH)-; alebo

(c) výrobu derivátu všeobecného vzorca (I), kde X je -CH₂- a Q je CH₃CH(OR)-, pričom R nie je vodíkový atóm acyláciou zlúčeniny všeobecného vzorca (I), kde Q je CH₃CH(OH)-; alebo

(d) výrobu derivátu všeobecného vzorca (I), kde X je -CH₂- a Q je -CH₂COOH, kyslou hydrolýzou zlúčeniny vzorca (V)



(e) výrobu derivátu všeobecného vzorca (I), kde X je -CO- a Q je CH₃CH₂-, oxidáciou zlúčeniny vzorca



a potom prípadne konverziou vzniknutého derivátu na jeho sol.

17. Spôsob prípravy podľa patentového nároku 16, ktorý sa vyznačuje tým, že žiadaná zlúčenina je derivát tiazolidíndiónu, v ktorom X je -CH₂- alebo -CO-, a ak X je -CH₂-, potom Q je CH₃CO-, CH₃CH(OR)-, kde R je acylová skupina, alebo keď X je -CO-, potom Q je CH₃CH₂-.

18. Spôsob prípravy podľa patentového nároku 16, ktorý sa vyznačuje tým, že žiadaná zlúčenina je derivát tiazolidíndiónu, v ktorom X je -CH₂- a Q je CH₃CH(OH)- alebo -CH₂COOH.

19. Farmaceutická zmes na liečenie cukrovky, ktorá sa vyznačuje tým, že obsahuje derivát tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 1, a farmaceuticky prijateľný nosič, nastavovadlo alebo rozpúšťadlo.

20. Farmaceutická zmes na liečenie cukrovky, ktorá sa vyznačuje tým, že obsahuje derivát tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 2, a farmaceuticky prijateľný nosič, nastavovadlo alebo rozpúšťadlo.

21. Farmaceutická zmes pre liečenie cukrovky, ktorá sa vyznačuje tým, že obsahuje derivát tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 3, a farmaceuticky prijateľný nosič, nastavovadlo alebo rozpúšťadlo.

22. Spôsob liečenia cukrovky, ktorý sa vyznačuje tým, že zahrňuje podávanie účinného množstva derivátu tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 1, prípadne spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom, nastavovadlom alebo rozpúšťadlom pacientovi, ktorý potrebuje takéto liečenie.

23. Spôsob liečenia cukrovky, ktorý sa vyznačuje tým, že zahrňuje podávanie účinného množstva derivátu tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 2, prípadne spolu s farmaceuticky

prijateľným nosičom, nastavovadlom alebo rozpúšťadlom pacientovi, ktorý potrebuje takéto liečenie.

24. Spôsob liečenia cukrovky, ktorý sa vyznačuje tým, že zahrňuje podávanie účinného množstva derivátu tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 3, prípadne spolu s farmaceuticky prijateľným nosičom, nastavovadlom alebo rozpúšťadlom pacientovi, ktorý potrebuje takéto liečenie.

25. Použitie derivátu tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 1 na prípravu farmaceutickej zmesi na liečenie cukrovky.

26. Použitie derivátu tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 2 na prípravu farmaceutickej zmesi na liečenie cukrovky.

27. Použitie derivátu tiazolidíndiónu podľa patentového nároku 3 na prípravu farmaceutickej zmesi na liečenie cukrovky.