

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

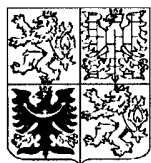
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

1439-89

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07. 03. 89**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **08.03.88**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **88/8800733**

(33) Země priority: **WO**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **16. 06. 99**
(Věstník č. 6/99)

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 417/10
C 07 D 417/14
C 07 D 417/06
C 07 D 277/34
A 61 K 31/425
A 61 K 31/44

(71) Přihlášovatel:

PFIZER Inc., New York, NY, US;

(72) Původce:

Clark David Alan, East Lyme, CT, US;

Goldstein Steven Wayne, Mystic, CT, US;

Hulin Bernard, Clinton, CT, US;

(74) Zástupce:

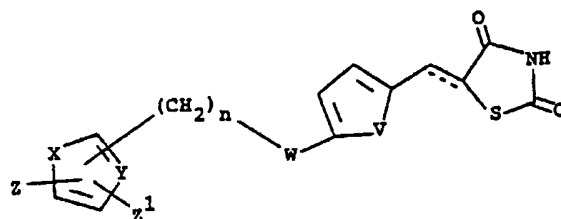
Zelený Pavel JUDr., Praha 1;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Thiazolidindionové deriváty a způsob jejich přípravy

(57) Anotace:

Thiadiazolidindionové deriváty obecného vzorce I, ve kterém znamená V skupiny -CH=CH-, -N=CH-, -CH=N- nebo S; W znamená CH₂, CHOH, CO, C=NOR nebo CH=CH; X je S, O, NR¹, -CH=N nebo -N=CH-; Y znamená CH nebo N; Z má specifický význam; Z¹ znamená vodík nebo C₁₋₃ alkylovou skupinu; R a R¹ každý nezávisle představuje vodík nebo methylovou skupinu, a n je 1, 2 nebo 3, přičemž přerušovaná čára znamená, případně přítomnou vazbu. Tyto látky představují hypoglykemická a hypocholesterolemická činidla, přičemž je jich možno použít pro tato účely buďto jako samostatné látky nebo ve formě farmaceutických prostředků. Do rozsahu řešení rovněž náleží postup přípravy těchto sloučenin.



Thiazolidindionové deriváty a způsob jejich přípravy

Oblast vynálezu

Vynález se týká thiazolidindionových derivátů dále uvedeného obecného vzorce I a způsobu přípravy těchto sloučenin. Konkrétně je možno uvést, že se vynález týká určitých thiazolidindionových derivátů, které je možno používat jako hypoglykemická a hypocholesterolemická činidla.

Dosavadní stav techniky

I přes historicky významný objev inzulínu a jeho následné dalekosáhlé používání k léčbě diabetu a přes pozdější objevení a používání sulfonylmočovín (například chloropropamidu, tolbutamidu, acetoexamidu, tolazamidu) a biguanidových sloučenin (například phenforminu) jako orálně aplikovatelných hypoglykemicky působících látek, je léčba diabetu stále neuspokojivá. Používání inzulínu, které je nutné zhruba u 10% diabetických pacientů, u nichž jsou syntetická hypoglykemická činidla neúčinná (diabetes typu I; diabetes mellitus závislý na insulínu), vyžaduje několikanásobnou aplikaci denně, kterou si obvykle pacient provádí injekčně sám. Stanovení správného dávkování inzulínu vyžaduje časté zjišťování hladiny cukru v moči nebo krvi. Aplikace nadměrné dávky inzulínu způsobuje hypoglykémii projevující se různým způsobem od mírných abnormalit pokud se týče obsahu cukru v krvi až ke kómatu nebo dokonce i smrti. Léčba diabetes mellitus nezávislého na insulínu (diabetes typu II) obvykle zahrnuje kombinaci diety, cvičení, orálně účinných látek, například

sulfonylmočovinových sloučenin, a v těžších případech insulinu. Klinicky používaná hypoglykemika však bohužel mají různé toxické účinky, které jejich používání limitují. Platí ovšem, že v individuálním případě, ve kterých některé z těchto léčiv selhává, může být jiné činidlo účinné. Je tedy zřejmá neustálá potřeba hypoglykemických činidel, která by byla méně toxická nebo účinná v případech, kdy jiné látky tohoto typu selhávají.

Dále bylo zjištěno, že ateroskleróza, což je cévní choroba, je hlavní příčinou úmrtnosti ve Spojených státech amerických a v západní Evropě. Patologický vývoj vedoucí k ateroskleróze a okluzivní chorobě srdeční je detailně popsán v publikaci : *Ross a Glomset, New England Journal of Medicine* 295, 369 - 377 (1976). Nejranějším stadiem tohoto vývoje je tvorba tak zvaných "tukových skvrn" v krkavici, koronárních a cerebrálních cévách a v aortě. Tyto leze jsou žlutě zbarveny v důsledku přítomnosti usazených lipidů nacházejících se hlavně v hladkém svalstvu cév a v makrofázích intimy vrstev v aortě a arteriích. Hlavní součástí těchto lipidů jsou cholesterol a cholesterylestery. Dále se předpokládá, že většina cholesterolu přítomného v tukových skvrnách byla přejata z plazmy. Zmíněné tukové skvrny vedou ke vzniku "fibrozních destiček", které sestávají z nahromaděných buněk hladkého svalstva intimy naplněných lipidy a obklopených mimobuněčnými lipidy, kolagenem, elastinem a proteoglykany. Tyto buňky a matrice tvoří fibrózní uzávěr, který překrývá hlubší vrstvy buněčné drti a dalších mimobuněčných lipidů. Lipidy jsou primárně tvořeny volným a esterifikovaným cholesterolem. Fibrózní destičky se tvoří pomalu a časem mají sklon ke kalcifikaci a nekrotizaci, což vede ke "komplikovaným lézím", které se podílejí na uzávěrech arterií a na nástěnných thrombozách

a spazmech svaloviny arterií, charakteristických pro pokročilou aterosklerozu.

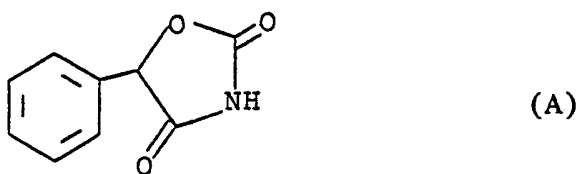
Epidemiologické údaje bezpečně potvrdily, že hyperlipidemie je hlavním rizikovým faktorem způsobujícím kardiovaskulární onemocnění v důsledku aterosklerozy. V poslední době přední odborníci v medicíně znovu kladou důraz na snižování cholesterolu v plazmě, zejména lipoproteinového cholesterolu o nízké hustotě, jako základní opatření při prevenci kardiovaskulárních chorob. Nyní je známo, že horní hranice "normálu" je výrazně nižší než se až dosud uvažovalo. V důsledku toho se tedy nyní ví, že velké skupiny obyvatelstva na Západě jsou vzhledem k tomuto faktoru vystaveny vysokému riziku vzniku nebo progresu kardiovaskulárních chorob. Jedinci, u nichž se kromě hyperlipidemie vyskytují ještě další rizikové faktory, jsou vystaveny zvláště vysokému riziku. Mezi tyto další rizikové faktory náleží intolerance glukózy, hypertrofická hypertenze levé komory a příslušnost k mužskému pohlaví. Kardiovaskulární onemocnění je zvláště časté u diabetiků, na čemž se alespoň zčásti podílí existence četných dalších rizikových faktorů. Úspěšná léčba hyperlipidemie u obyvatelstva obecně a u diabetiků zvláště je proto z lékařského hlediska mimořádně důležitá.

Prvním stupněm doporučené léčby hyperlipidemie je dietní zásah. I když i jen samotná dieta u některých jedinců vyvolá žádanou odpověď, jsou četné další osoby stále ještě vystaveny vysokému riziku a je třeba je kromě toho léčit farmakologickými prostředky. Pro značný počet osob vystavených vysokému riziku vzniku kardiovaskulárního onemocnění mají tedy nové preparáty pro léčbu hyperlipidemie velký význam. Zvláště žádoucí je dále možnost úspěšné léčby

jak hyperlipidemie tak hyperglykemie spojené s diabetem za použití jediného léčiva.

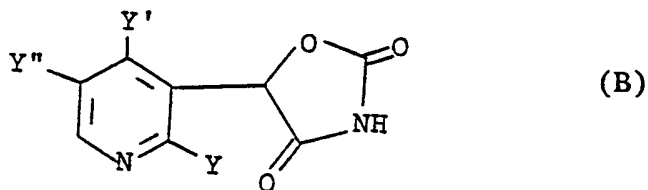
Kromě shora zmíněných hypoglykemických činidel byla již popsána řada dalších sloučenin vykazujících účinnost tohoto typu, jak bylo přehledně shrnuto v publikaci: *Blank, Burger's Medicinal Chemistry, 4. vydání, část II, John Wiley and Sons, N.Y. (1979), str. 1057 - 1080.*

V patentu Spojených států amerických č. 4 367 234 (autor Schnur) se popisují hypoglykemicky účinné oxazolidindiony odpovídající strukturnímu vzorci (A)



ve kterém je fenylový kruh obecně monosubstituován nebo vícenásobně substituován v polohách ortho a meta. Zajímavé je, že s výjimkou 4-fluorfenylderivátu jsou para-substituované deriváty buď neúčinné nebo vykazují jen nízkou hypoglykemickou účinnost.

V patentu Spojených států amerických č. 4 342 771 (autor Schnur) se popisují hypoglykemicky účinné oxazolidindiony obecného vzorce (B)



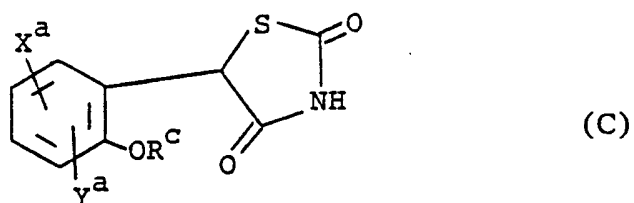
ve kterém :

Y znamená atom vodíku nebo alkoxyskupinu,

Y' představuje atom vodíku nebo alkylovou skupinu, a

Y'' znamená atom vodíku nebo halogenu.

V patentu Spojených států amerických č. 4 617 312 (autor Schnur) se popisují hypoglykemicky účinné thiazolidindiony obecného vzorce (C)



ve kterém :

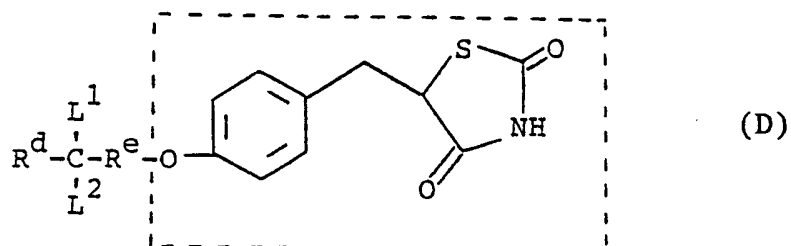
R^C znamená nižší alkylovou skupinu,

X^a představuje atom fluoru, chromu nebo bromu,

Y^a znamená atom vodíku, atom chloru, nižší alkylovou skupinu nebo nižší alkoxyskupinu.

Tyto sloučeniny vyžadují substituci alkoxyskupinou v ortho-poloze a substituce do para-polozy je omezena na vodík nebo halogen.

V patentu Spojených států amerických č. 4 340 605 (autor Kawamatsu a kol.) se popisují hypoglykemicky účinné sloučeniny obecného vzorce (D)

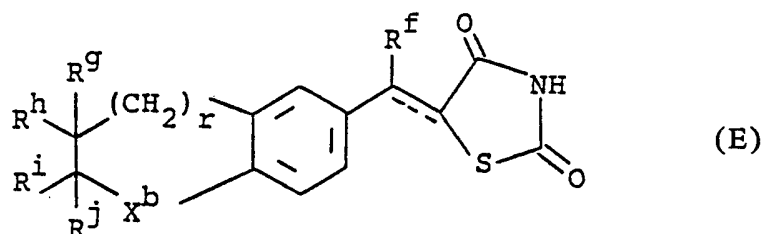


ve kterém :

R^e představuje vazbu nebo nižší alkylenovou skupinu, a pokud R^d znamená popřípadě substituovanou pěti- nebo šestičlennou heterocyklickou skupinu obsahující jeden nebo dva heteroatomy vybrané z dusíku, kyslíku a síry, potom je možno L^1 a L^2 definovat každý jako atom vodíku.

Vzhledem k tomu, že určité ne-etherové analogy postrádají hypoglykemickou účinnost a účinnost týkající se snižování hladiny triglyceridů v plazmě, byl učiněn závěr, že orámovaná část shora uvedeného strukturního vzorce, včetně etherového kyslíku, představuje základní strukturní znak využitelné aktivity v této skupině sloučenin [viz. publikace *Sohda a kol.*, *Chem. Pharm. Bull. Japan*, sv. 30, str. 3580 - 3600 (1982)].

V patentu Spojených států amerických č. 4 703 052 (autor Egger a kol.) se popisují hypoglykemicky účinné thiazolidindiony obecného vzorce (E)



ve kterém :

přerušovaná čára představuje případnou vazbu,
 R^f znamená atom vodíku, methylovou nebo ethylovou skupinu,

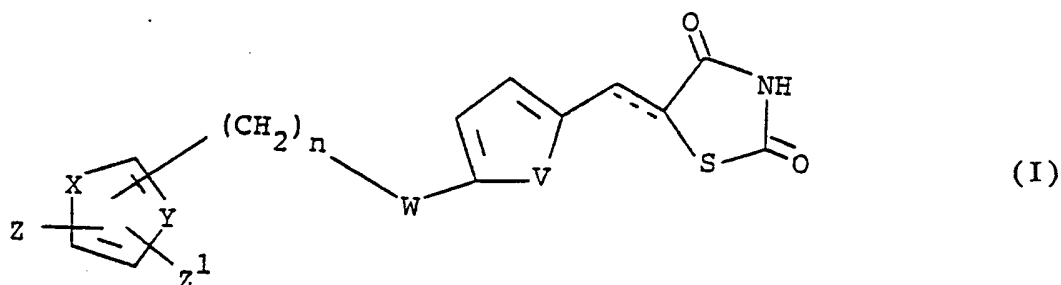
X^b představuje kyslík, síru, skupinu SO, SO₂, CH₂, CO, CHOH nebo NR^k,

kde R^k znamená atom vodíku nebo acylovou skupinu, a

z celé řady významů uvedených v tomto patentu pro symboly R^g , R^h , R^i a R^j je možno uvést pro R^g , R^h a R^i atom vodíku nebo methylovou skupinu a pro R^j popřípadě substituovanou fenylovou, benzylovou, fenethylovou nebo styrylovou skupinu.

Podstata vynálezu

Podstatu předmětného vynálezu tvoří thiazolidindionové deriváty obecného vzorce I



ve kterém znamená:

V skupiny $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ nebo S,

W znamená CH_2 , CHOH , CO , $\text{C}=\text{NOR}$ nebo $\text{CH}=\text{CH}$;

X je S, O, NR^1 , $-\text{CH}=\text{N}-$ nebo $-\text{N}=\text{CH}-$;

Y znamená CH nebo N;

Z je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíků, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo fenylová skupina monosubstituovaná stejnými nebo různými skupinami vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny obsahující

1 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, alkoxy skupiny obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru a bromu;

Z^1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R a R^1 každý nezávisle představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

n je 1, 2 nebo 3, přičemž

přerušovaná čára znamená, případně přítomnou vazbu,

a dále farmaceuticky přijatelné kationtové soli odvozené od těchto sloučenin a v případě, že tyto sloučeniny obsahují bazický dusík i farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od těchto sloučenin.

Výhodné jsou thiazolidindionové deriváty, definované výše, ve kterých vazba označená přerušovanou čarou není přítomna, a substituent V znamená CO nebo CHOH.

Dále jsou výhodné thiazolidindionové deriváty, definované výše ve kterých substituent V představuje skupiny -CH=CH-, -CH=N- nebo S a n je 2.

Rovněž jsou výhodné thiazolidindionové deriváty, definované výše, ve kterých substituent X je O a substituent Y je N tvořící oxazol-4-ylovou skupinu, Z je (2-thienylová) skupina, (2-furylová) skupina, fenylová skupina, substituovaná fenylová skupina nebo naftylová skupina a Z^1 je 5-methylová skupina.

Dále jsou výhodné thiazolidindionové deriváty, definované výše, ve kterých substituent V znamená $-\text{CH}=\text{N}-$ nebo S a substituent Z znamená 2-fenylovou skupinu.

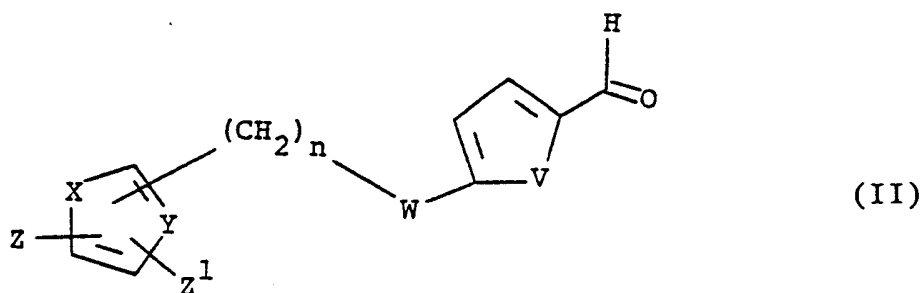
Rovněž jsou výhodné thiazolidindionové deriváty, definované výše, ve kterých substituent V je $-\text{CH}=\text{CH}-$ skupina, substituent W je CO a Z představuje 2-(2-furylovou) skupinu, 2-fenylovou skupinu, 2-(4-methylfenylovou) skupinu nebo 2-(2-naftylovou) skupinu.

Dále jsou výhodné thiazolidindionové deriváty, definované výše, ve kterých substituent X znamená O nebo S a substituent Y je dusík tvořící oxazol-5-ylovou skupinu, thiazol-4-ylovou skupinu nebo thiazol-5-ylovou skupinu.

Dále jsou výhodné thiazolidindionové deriváty, definované výše, ve kterých substituent X znamená skupinu $-\text{CH}=\text{N}-$ a substituent Y je CH tvořící 2-pyridilovou skupinu nebo substituent X je kyslík a Y je CH tvořící 2-furylovou skupinu.

Do rozsahu předmětného vynálezu rovněž náleží postup přípravy těchto thiazolidindionových derivátů obecného vzorce I, jejich farmaceuticky přijatelných kationtových solí a farmaceuticky přijatelných adičních solí těchto sloučenin, které obsahují bazický dusík, s kyselinami, jehož podstata spočívá v následujících provedeních :

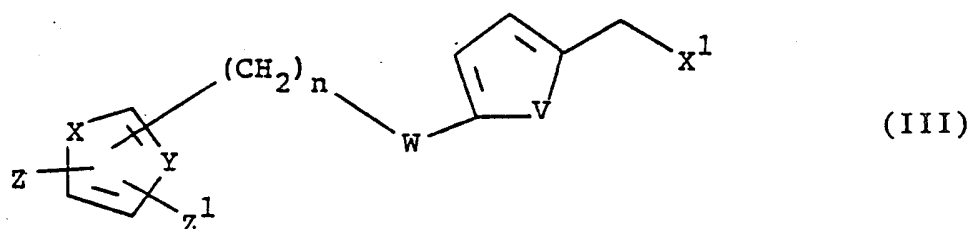
(a) při výrobě sloučenin obecného vzorce I, v nichž je přítomna vazba označená přerušovanou čarou, kondenzuje thiazolidin-2,4-dion s aldehydem obecného vzorce II



v němž mají jednotlivé obecné symboly stejný význam jako v nároku 1, přičemž tato sloučenina, v případě, že W znamená skupinu CHOH, je chráněna ve formě silyletheru, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve které je přítomna vazba označená přerušovanou čarou a ostatní symboly mají stejný význam jako bylo uvedeno výše,

(b) při výrobě sloučenin obecného vzorce I, v nichž není přítomna vazba označená přerušovanou čarou, se takto vyrobená sloučenina obecného vzorce I, v nichž je přítomna vazba označená přerušovanou čarou, podrobí redukci, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterých není přítomna vazba označená přerušovanou čarou a ostatní symboly mají stejný význam bylo uvedeno výše, nebo se

(c) při výrobě sloučenin obecného vzorce I, v nichž není přítomna vazba označená přerušovanou čarou, nechá thiazolidin-2,4-dion reagovat se sloučeninou obecného vzorce III :



v němž mají jednotlivé obecné symboly shora uvedený význam a X^1 představuje nukleofilní odštěpitelnou skupinu, jako chloridový, bromidový, jodidový nebo mesylátový zbytek, a získají se sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých není přítomna vazba označená přerušovanou čarou a ostatní symboly mají stejný význam jako bylo uvedeno výše, načež se popřípadě

(d) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, definovaná výše, převede na farmaceuticky přijatelnou kationtovou sůl, nebo se

(e) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, definovaná výše a obsahující bazický dusík, převede na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, nebo se

(f) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž W představuje skupinu CO nebo CHOH, a ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1, podrobí redukci za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v níž W představuje skupinu CHOH nebo CH_2 , a ostatní symboly mají stejný význam jako bylo definováno výše, nebo se

(g) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž W představuje skupinu CHOH a ostatní symboly mají stejný význam jako bylo uvedeno výše, oxiduje za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v níž W znamená skupiny CO a ostatní symboly mají stejný význam jako bylo uvedeno výše, nebo se

(h) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž W představuje skupiny CHOH a n má hodnotu 2 nebo 3, přičemž ostatní symboly mají stejný význam jako bylo definováno

výše, dehydratuje na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém W znamená skupinu $\text{CH}=\text{CH}$ a $\underline{n}$ má hodnotu 1 nebo 2 a ostatní symboly mají stejný význam jako bylo definováno výše, nebo se

(i) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém W představuje skupinu CO, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce H_2NOR , za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v němž W představuje zbytek $\text{C}=\text{NOR}$ a ostatní symboly mají stejný význam jako bylo definováno výše.

Obecně je tedy možno uvést, že výhodné jsou ty sloučeniny výše uvedeného obecného vzorce I podle vynálezu, v nichž přerušovaná čára neznamena vazbu, zejména pak v případě, že W představuje skupinu CO nebo CHOH. Ještě výhodnější pak jsou ty sloučeniny, v nichž V znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ nebo $-\text{S}-$ a $\underline{n}$ má hodnotu 2, zvláště pak ty, v nichž X představuje kyslík a Y dusík nebo v nichž X představuje síru a Y dusík nebo v nichž X znamená síru a Y skupinu CH nebo v nichž X znamená skupinu $-\text{CH}=\text{N}-$ a Y skupinu CH. V nejvýhodnějších sloučeninách představuje X kyslík nebo síru a Y znamená dusík, čímž vzniká oxazol-4-ylová, oxazol-5-ylová, thiazol-4-ylová nebo thiazol-5-ylová skupina, zejména pak 2-[(2-thienyl)ová skupina, (2-furyl)ová skupina, fenylová skupina nebo substituovaná fenyl]-5-methyl-4-oxazolylová skupina.

Vzhledem k jejich snadné přípravě a k jejich účinnosti jsou nejvýhodnějšími sloučeninami podle vynálezu následující látky:

5-[4-[3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propionyl]benzyl]-

thiazolidin-2,4-dion,

5-[[5-(1-hydroxy-3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propyl)-
-2-pyridyl]methyl]thiazolidin-2,4-dion

5-[[5-(3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propionyl)-2-thienyl]-
methyl]thiazolidin-2,4-dion, a

5-[[5-(1-hydroxy-3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propyl)-
-2-thienyl]methyl]thiazolidin-2,4-dion.

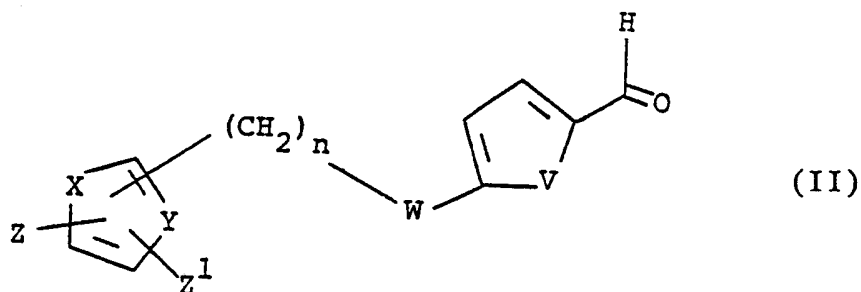
Termínem "farmaceuticky přijatelné kationtové soli" se míní (bez jakéhokoli omezování pouze na tyto případy) například soli s alkalickými kovy (například sodné a draselné soli), soli s kovy alkalických zemin (například soli vápenaté a hořečnaté), soli hlinité, amonné soli a soli s organickými aminy jako jsou benzathin (N,N'-di-benzylethylendiamin), cholin, diethanolamin, ethylendiamin, meglumin (N-methylglukamin), benethamin (N-benzyl-fenethylamin), diethylamin, piperazin, tromethamin (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiol) a prokain. Zvlášť výhodnou solí tohoto typu je sůl sodná.

Termínem "farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami" se míní (bez jakéhokoli omezování pouze na tyto příklady) například hydrochloridy, hydrobromidy, sulfáty, hydrogensulfáty, fosfáty, monohydrogenfosfáty, dihydrogenfosfáty, acetáty, sukcináty, citráty, methansulfonáty (mesyláty) a p-toulensulfonáty (tosyláty).

Dalším aspektem předmětného vynálezu jsou rovněž farmaceutické prostředky pro použití k léčbě hyperglykemie nebo hypercholesterolemie u savců, které obsahují kromě

farmaceuticky upotřebitelné nosičové látky příslušné účinné množství sloučeniny obecného vzorce I snižujícího hladinu glukózy nebo cholesterolu v krvi. Sloučeniny podle předmětného vynálezu je možno použít ke snižování obsahu glukózy v krvi hyperglykemických savců, přičemž tento postup spočívá v aplikaci sloučeniny obecného vzorce I v množství účinně snižujícím hladinu glukózy v krvi, a rovněž tak ke snižování obsahu cholesterolu v krvi hypercholesterolemických savců, přičemž tento postup spočívá v aplikaci sloučeniny obecného vzorce I v množství účinně snižujícím hladinu cholesterolu v krvi.

Příprava sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu probíhá snadným způsobem. Nejobvykleji se sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém přerušovaná čára představuje vazbu, připravují reakcí thiazolidin-2,4-dionu s aldehydem obecného vzorce II



ve kterém :

V, W, X, Y, Z, Z¹ a n mají shora uvedený význam.

Při provádění tohoto postupu se reakční složky zahrívají v přítomnosti slabého bazického činidla za vzniku olefinu obecného vzorce I, ve kterém přerušovaná čára

představuje vazbu. Obvykle se při provádění tohoto postupu, z toho důvodu aby reakce proběhla úplně a v přiměřené době, používá 10 až 50% molárního nadbytku některé z obou výše uvedených reakčních složek. V daném případě se obecně dává přednost použití přebytkového množství snadněji dostupného thiazolidin-2,4-dionu. Ve výhodném provedení tohoto postupu se aldehyd obecného vzorce II a thiazolidindion uvádějí do styku v přítomnosti katalytického množství sekundárního aminu, výhodně pyrrolidinu nebo piperidinu, používaného obvykle v množství zhruba od 0,05 do 0,20 molárního ekvivalentu, v inertním rozpouštědle, jako je například nižší alkanol, například methanol, ethanol, n-propanol nebo isopropanol. Reakční teplota nehraje zvlášť rozhodující úlohu, obvykle se však tento postup provádí při teplotě nad teplotou místnosti, aby reakce probíhala přiměřenou rychlostí, ale pod 100 °C, aby se omezil na minimum průběh vedlejších reakcí. Zvlášť vhodné je provádění tohoto postupu při teplotě varu nižšího alkanolového rozpouštědla pod zpětným chladičem.

Při shora popsaném postupu je popřípadě možno, v případě, že W znamená skupinu CHOH, používat k reakci tento výchozí alkohol v chráněné formě (například ve formě dimethyl-terc-butyl-silyloxyetherového derivátu), a v případě, že W znamená skupinu CO, je možno tento výchozí keton rovněž používat v chráněné formě (například ve formě cyklického ketalu s ethylenglykolem). Chránicí skupina se později odstraňuje běžným způsobem, například kysele katalyzovanou hydrolýzou. Obecně se takovéto chránicí skupiny používají pouze tehdy, náležejí-li již ke strategii syntézy aldehydu obecného vzorce II.

Používaným výrazem "inertní rozpouštědlo" se míní

rozpouštědlo, které nereaguje s výchozími látkami, reakčními činidly, meziprodukty nebo produkty způsobem, který by nepříznivě ovlivňoval výtěžek žádaného produktu.

V alternativním provedení této metody se postupuje tak, že se aldehyd obecného vzorce II a thiazolidin-2,4-dion důkladně smísí s přebytkovým podílem, výhodně s dvoj- až čtyřnásobným molárním přebytkem bezvodého octanu sodného a tato směs se zahřeje na dostatečně vysokou teplotu aby došlo k jejímu roztavení, obecně na teplotu zhruba od 140 do 170 °C. Při této teplotě je reakce prakticky úplně ukončena zhruba za 5 až 60 minut. Vzniklý žádaný olefin obecného vzorce I, v němž přerušovaná čára znamená vazbu, se pak izoluje například rozmícháním reakční směsi s vodou a filtrací, čímž se získá surový produkt, který se popřípadě vyčistí, například krystalizací nebo standardními chromatografickými metodami. V případě, že W znamená ketoskupinu, potom se s výhodou pracuje s minimálním přebytkovým podílem thiazolidinu nebo/a se ketoskupina chrání ve formě ketalu, jak již bylo uvedeno výše.

Výsledné olefinické produkty jsou účinnými hypoglykemickými činidly, rovněž však slouží jako meziprodukty pro výrobu odpovídajících redukováných sloučenin obecného vzorce I, kde přerušovaná čára neznámá vazbu. I když lze redukci shora zmíněných olefinů v zásadě uskutečnit za použití řady redukčních činidel o nichž je známo, že redukují dvojně vazby mezi atomy uhlíku, je nicméně výhodnou metodou redukce vodíkem v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu nebo redukce sodíkovým amalgamem v methanolu.

Provádí-li se tato redukce vodíkem v přítomnosti katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu, pracuje se účelně tak, že se roztok olefinické sloučeniny obecného vzorce I, kde přerušovaná čára představuje vazbu, v inertním rozpouštědle míchá nebo třepe v atmosféře vodíku nebo směsi vodíku s inertním plynným ředidlem, jako je dusík, v přítomnosti hydrogenačního katalyzátoru na bázi ušlechtilého kovu. Rozpouštědly vhodnými pro tuto reakci jsou taková rozpouštědla, která v podstatné míře rozpouštějí výchozí látky, samy však nepodléhají hydrogenaci nebo hydrogenolýze. Jako příklad takovýchto rozpouštědel lze uvést ethery, jako například diethylether, tetrahydrofuran, dioxan a 1,2-dimethoxyethan, amidy s nízkou molekulovou hmotností, jako například N,N-dimethylformamid, N,N-dimethylacetamid a N-methylpyrrolidon, a nižší alkenkarboxylové kyseliny, jako je například kyselina mravenčí, octová, propionová a isomáselná. Zvláště výhodným rozpouštědlem je tetrahydrofuran, zejména pak v případě, znamená-li W ketoskupinu.

Uvádění plynného vodíku do reakčního prostředí se obvykle uskutečňuje tak, že se reakce provádí v uzavřené nádobě obsahující výchozí olefinickou látku, rozpouštědlo, katalyzátor a vodík. Tlak uvnitř reakční nádoby se může pohybovat zhruba od 0,1 do 10 MPa. Výhodné tlakové rozmezí, pokud atmosféra uvnitř reakční nádoby je tvořena v podstatě čistým vodíkem, je zhruba od 0,2 do 0,5 MPa.

Hydrogenace se obvykle provádí při teplotě zhruba od 0 do 60 °C, s výhodou zhruba od 25 do 50 °C. Při použití výhodné teploty a tlaku trvá hydrogenace obecně několik hodin, například zhruba 2 až 20 hodin. Výhodnými katalyzátory na bázi ušlechtilých kovů, používanými při této

hydrogenační reakci, jsou činidla o nichž je v daném oboru známo, že jsou vhodná pro tento typ reakcí. Jde například o paládium, platinu a rhodium. Výhodný je paládiový katalyzátor, protože není snadné jej otrávit sírou. Katalyzátor se obvykle používá v množství zhruba od 0,01 do 25% hmotnostních, s výhodou od 0,1 do 10% hmotnostních, vztaženo na olefinickou sloučeninu. V mnohých případech je účelné nanést katalyzátor na inertní nosič, přičemž zvlášť vhodným katalyzátorem je paládium na inertním nosiči, jako například na aktivním uhlí.

Pokud výchozí olefinickou sloučeninou je látka, v níž W představuje karbonylovou skupinu (popřípadě chráněnou ve formě ketalu) nebo hydroxymethylovou skupinu (CHOH), vzniká při energičtějším hydrogenačních podmínkách obvykle nejen sloučenina obecného vzorce I, kde přerušovaná čára již neznámá vazbu, ale i sloučenina, v níž W představuje methylenovou skupinu, která se vytvoří z karbonylové skupiny přes karbinolové seskupení.

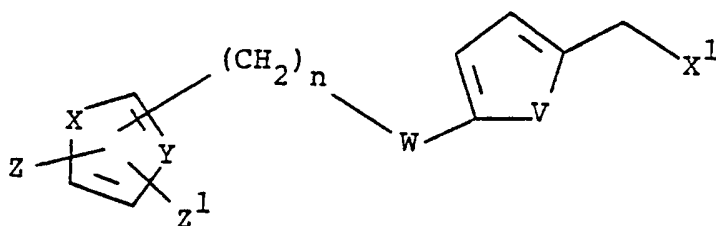
Po prakticky úplném ukončení hydrogenace dvojné vazby (a je-li to žádoucí i jiných skupin) se požadovaný produkt obecného vzorce I, v němž přerušovaná čára již neznámá vazbu, izoluje standardními metodami, například tak, že se katalyzátor odfiltruje, rozpouštědlo se odpaří a produkt se popřípadě vyčistí známým způsobem, jako krystalizací nebo chromatografií.

Alternativní metoda redukce olefinických sloučenin obecného vzorce I, v němž přerušovaná čára představuje vazbu, spočívá v běžně prováděné redukci sodíkovým amalgamem nebo kovovým hořčíkem v methanolu, což se obvykle provádí při teplotě místnosti nebo při teplotě blízké teplotě

místnosti, jak je to popsáno níže v příkladech. Pokud ve výchozím olefinu představuje W karbonylovou skupinu, vzniká při tomto postupu obecně rovněž sloučenina obecného vzorce I, kde přerušovaná čára již neznámá vazbu a W představuje skupinu CHOH.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém W představuje skupinu CHOH, lze rovněž snadno připravit běžně prováděnou redukcí odpovídajících sloučenin, ve kterých W představuje karbonylovou skupinu, borohydridem sodným, a sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých W představuje karbonylovou skupinu, lze snadno připravit běžně prováděnou oxidací odpovídajících sloučenin, ve kterých W znamená skupinu CHOH, oxidujícími sloučeninami chromu (například kyselinou chromovou nebo pyridinium-dichromátem). Pokud W představuje seskupení C=NOR, připravují se tyto sloučeniny obecného vzorce I výhodně běžně prováděnou reakcí odpovídající karbonylové sloučeniny (W=CO) se sloučeninou obecného vzorce H_2NOR . Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém W představuje skupinu CH=CH, se vhodně připraví běžnou dehydratací odpovídajícího alkoholu, v němž W znamená skupinu CHOH.

V případě, že cílem postupu je příprava nasycených sloučenin obecného vzorce I, ve kterém přerušovaná čára neznámá vazbu, potom spočívá alternativní syntetický postup v reakci thiazolidin-2,4-dionu se sloučeninou obecného vzorce III



ve kterém :

V, W, X, Y, Z, Z¹ a n mají shora uvedený význam a X představuje nukleofilní odštěpitelnou skupinu, jako chloridový, bromidový, jodidový nebo mesylátový zbytek. Shora zmíněné reakční složky se obecně používají v prakticky ekvimolárním množství, použití 10 až 25% přebytkového množství snadněji dostupného thiazolidin-2,4-dionu však může výhodně napomoci průběhu reakce v kratší době. Tato reakce se provádí v přítomnosti inertního rozpouštědla, jako je například tetrahydrofuran, přičemž thiazolidin-2,4-dion se předem převede na dianion reakcí s 2 molárními ekvivalenty silného bazického činidla, jako je například butyllithium. Tato sůl se obecně připravuje při nízké teplotě (například při teplotě v rozmezí od -50 do -80 °C). Reakční složky se pak smísí při teplotě místnosti a reakce se dokončuje při zvýšené teplotě, například za varu reakční směsi pod zpětným chladičem. Je pochopitelné, že tato metoda je výhodná pouze v tom případě, že ve sloučenině obecného vzorce III nebudou přítomny žádné jiné reaktivní skupiny, například hydroxylová skupina nebo karbonylová skupina. Pokud W znamená hydroxylovou nebo karbonylovou skupinu, pracuje se s výchozími látkami, ve kterých jsou tyto skupiny v chráněné formě, jak bylo diskutováno výše.

Farmaceuticky přijatelné kationtové soli sloučenin podle vynálezu se snadno připraví reakcí kyseliny s příslušnou bází (obvykle s 1 ekvivalentem této báze) v pomocném rozpouštědle. Jako příklad typických bazických látek je možno uvést hydroxid sodný, methoxid sodný, ethoxid sodný, hydrid sodný, methoxid draselný, hydroxid hořečnatý, hydroxid vápenatý, benzathin, cholin, diethanolamin, piperazin a tromethamin. Výsledná sůl se izoluje zahuštěním reakční směsi do suchu nebo přidáním ne-rozpouštědla.

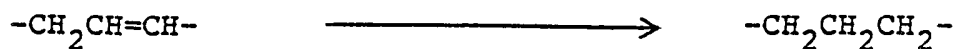
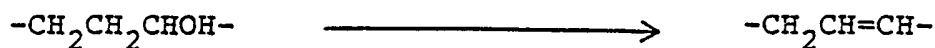
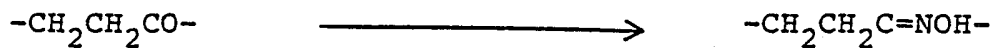
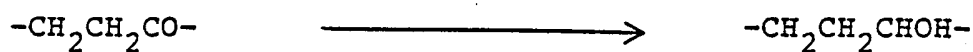
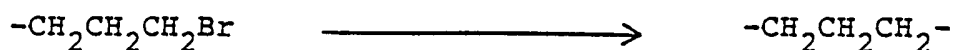
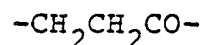
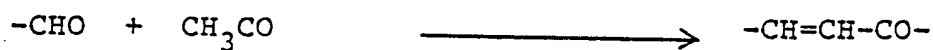
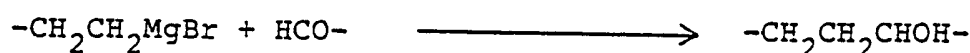
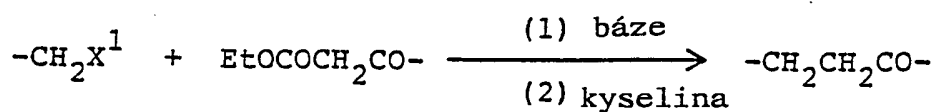
V četných případech se soli s výhodou připravují tak, že se roztok kyseliny smísí s roztokem jiné soli obsahující žádaný kation (jako je například ethylhexanoát sodný nebo draselný nebo oleát hořečnatý) za použití rozpouštědla (například ethylacetátu), z něhož se požadovaná kationtová sůl vysráží, nebo lze tuto látku jinak izolovat například zahuštěním nebo přidáním ne-rozpouštědla.

Adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami se snadno připraví reakcí příslušných bázeických sloučenin se vhodnou kyselinou. Pokud se jedná o sůl jednosytné kyseliny (například hydrochlorid, hydrobromid, p-toluensulfonát nebo acetát), hydrogenformy dvojsytné kyseliny (například hydrogensulfát, sukcinát) nebo dihydrogenformy trojsytné kyseliny (například dihydrogenfosfát, citrát), použije se nejméně 1 molární ekvivalent a obvykle molární přebytek kyseliny. Pokud však mají vzniknout takové soli, jako je například sulfát, hemisukcinát, hydrogenfosfát nebo fosfát, používá se obecně množství odpovídající přesnému chemickému ekvivalentu kyseliny. Volná báze a kyselina se obvykle smísí v pomocném rozpouštědle, z něhož se požadovaná sůl vysráží nebo z něhož ji lze jinak izolovat například zahuštěním nebo/a přidáním ne-rozpouštědla.

Výchozí thiazolidin-2,4-dion je běžně na trhu dostupnou látkou. Aldehydy obecného vzorce II je možno připravit řadou běžných metod, například mírnou oxidací odpovídajícího primárního alkoholu, například oxidem manganičitým za podmínek běžně známých a používaných pro přípravu aldehydů z primárních alkoholů a pro přípravu ketonů ze sekundárních alkoholů, dále reakcí odpovídajících aralkylbromidů s n-butyllithiem, přičemž potom následuje reakce s N,N-dimethylformamidem při teplotě -80 až 70 °C

nebo reakce příslušného 4-substituovaného benzaldehydu (nebo odpovídajícího thiofenového či pyridinového analogu) se vhodně substituovaným heterocyklickým derivátem tak, aby se vytvořila můstková skupina vzorce $-(CH_2)_n-V-$.

Jako příklady je možno uvést následující reakce, při nichž je aldehydická skupina obvykle v chráněné formě nebo se používá vhodného prekurzoru aldehydu :



Halogenidy resp. mesyláty obecného vzorce III lze rovněž připravit běžnými metodami, jako například reakcí vhodného činidla (například bromidu fosforitého nebo methansulfonylchloridu) s odpovídajícím alkoholem, halogenací příslušného methylderivátu, a podobně.

Je pochopitelné, že syntetický postup vedoucí ke vzniku sloučeniny obecného vzorce I se může pozměnit, například tak, že se s thiazolidin-2,4-dionem nechá reagovat prekurzor příslušného aldehydu (nebo mesylát či halogenid) a vytvoření postranního řetězce se pak v posledním stupni dokončí za použití některé ze syntetických metod popsanych výše pro aldehydy obecného vzorce III.

Sloučeniny obecného vzorce I je možno klinicky aplikovat savcům, včetně člověka, buď orálně nebo parenterálně. Výhodná je orální aplikace, protože je pohodlnější a nedochází při ní k možným bolestem a podrážděním, k jakým může docházet při aplikaci injekční. Za určitých okolností, kdy pacient nemůže lék polknout nebo kdy je zhoršena absorpce po orálním podání, ať už v důsledku choroby nebo jiné abnormality, je ovšem nutno léčivo podat parenterálně. Při libovolné z těchto aplikačních cest se dávkování pohybuje v rozmezí zhruba od 0,10 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti/den, s výhodou zhruba od 0,10 do 10 mg/kg tělesné hmotnosti/den, přičemž tato celková denní dávka se aplikuje jednorázově nebo v několika dílčích dávkách. Optimální dávkování pro daného pacienta ovšem stanoví ošetřující lékař, přičemž obecně se zpočátku podávají nižší dávky, které se pak postupně zvyšují až ke stanovení dávky nejvhodnější. Tato nejvhodnější dávka se pochopitelně mění s přihlédnutím k použité sloučenině a ke stavu ošetřovaného pacienta.

Sloučeniny podle vynálezu je možno používat ve formě farmaceutických prostředků obsahujících tuto sloučeninu nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl v kombinaci s farmaceuticky přijatelným nosičem nebo ředidlem. Mezi vhodné farmaceutické nosiče náleží inertní pevná plnidla nebo ředidla a sterilní vodné nebo organické roztoky. Účinná látka je ve shora zmíněných farmaceutických prostředcích přítomna v množství dostačujícím k dosažení žádané dávky pohybující se ve shora uvedeném rozmezí. K orální aplikaci je možno sloučeniny podle vynálezu kombinovat s vhodným pevným nebo kapalným nosičem nebo ředidlem a upravovat tuto směs na kapsle, tablety, prášky, sirupy, roztoky, suspenze a podobně. Farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat další složky, jako chuťové přísady, sladidla, pomocné látky a podobně. V případě parenterálního podávání je možno účinné látky kombinovat se sterilním vodným nebo organickým médiem a upravit tyto směsi na injekční roztoky nebo suspenze. Tak například je možno používat roztoky v sezamovém nebo podzemnicovém oleji, vodném propylenglykolu a podobně, jakož i vodné roztoky ve vodě rozpustných farmaceuticky upotřebitelných adičních solí sloučenin podle vynálezu s kyselinami. Injekční roztoky připravené tímto způsobem je možno aplikovat intravenózně, intraperitoneálně, subkutánně nebo intramuskulárně, přičemž v humánní medicíně se dává přednost aplikaci intramuskulární.

Farmakologické testy

Sloučeniny obecného vzorce I lze snadno upravit pro klinické použití jako hypoglykemika nebo hypocholesterolemika. Účinnost požadovanou pro prvně zmíněnou klinickou aplikaci dokládá test hypoglykemického

účinku na myších, který se provádí následujícím způsobem.

Myši (C57 BL/6J-ob/ob; Jackson Laboratory, Bar Harbor, Maine) ve stáří 5 až 8 týdnů se rozdělí po 5 do klecí a dále se uchovávají za standardních podmínek. Po jednotýdenní aklimatizaci se zvířata zváží a před ošetřením se jim z oční tepny odebere 25 μ l krve. Krevní vzorky se ihned zředí v poměru 1:5 solným roztokem obsahujícím 2,5 mg/ml fluoridu sodného a 2% sodné soli heparinu a uchovávají se za chlazení ledem pro stanovení metabolitů. Zvířatům se pak po dobu 5 dnů denně podává testovaná látka v dávce 5 až 50 mg/kg, přičemž pozitivní kontrolní zvířata dostávají 50 mg/kg ciglitazonu [viz patent Spojených států amerických č. 4 467 902; autor Sohda a kol., Chem. Pharm. Bull., sv. 32, str. 4460-4465 (1984)] nebo nosné prostředí. Všechny testované látky se aplikují v nosném prostředí tvořeném 0,25% (hmotnost/objem) methylcelulózou. Pátý den se zvířata opět zváží a z oční tepny se jim odebere krev pro stanovení koncentrace metabolitů v krvi. Čerstvě odebrané vzorky se 2 minuty odstřeďují při teplotě místnosti při 10 000 x g, načež se v supernatantu zjistí obsah glukózy, například analyzátozem ABA 200 Biochromatic Analyzer (Abbott Laboratories, Diagnostics Division, So. Pasadena, CA) za použití systému pro detekci glukózy v UV světle A-gent (hexokinasová metoda; modifikace metody, kterou popsali Richterich a Dauwalder v Schweizerische Medizinische Wochenschrift, 101, 860 (1971)), při použití standardů 20, 60 a 100 mg/100 ml. Obsah glukózy v plazmě se vypočte podle následujícího vztahu:

$$\begin{aligned} \text{obsah glukózy v plazmě (mg/100 ml)} &= \\ &\text{obsah ve vzorku} \times 5 \times 1,67 = \\ &8,35 \times \text{obsah ve vzorku} \end{aligned}$$

kde 5 je faktor ředění a 1,67 je nastavení hematokritu pro plazmu (za předpokladu, že hematokrit je 40%).

Zvířata, jimž bylo podáno pouze nosné prostředí, mají hladiny glukózy v podstatě nezměněné a v hyperglykemické oblasti (například 250 mg/100 ml), zatímco zvířata sloužící jako pozitivní kontroly mají nižší hladiny glukózy (například 130 mg/100 ml). Účinnost testovaných sloučenin se uvádí v procentických hodnotách normalizace hladiny glukózy. Tak například hladina glukózy odpovídající pozitivní kontrole se udává jako 100%.

Získané výsledky jsou uvedeny v následující tabulce.

T A B U L K A

Hodnoty normalizace hladiny glukózy

Příklad	Sloučenina specifikace	Dávka (mg/kg)	% normalizace hladiny glukózy
1	titulní sloučenina	0,5	81
1	A	0,5	25
1	B	0,5	40
1	C	0,5	55
1	D	0,5	0
3	tabulka, viz příklad č. 3	1,0	65
4	tabulka, viz. příklad č. 4	1,0	100
5	tabulka, viz. příklad č. 5	0,5	55

T A B U L K A (pokračování)

Příklad	Sloučenina specifikace	Dávka (mg/kg)	% normalizace hladiny glukózy
9	titulní sloučenina	0,5	93
9	E	1,0	100
9	F	2,5	66
9	G	0,25	81
9	H	0,25	86
9	J	0,25	25
10	tabulka, viz. příklad č. 10	0,25	50
11	tabulka, viz. příklad č. 11	1,0	95
12	tabulka, viz. příklad č. 12	1,0	84
13	tabulka, viz. příklad č. 13	1,0	66

T A B U L K A (pokračování)

Příklad	Sloučenina specifikace	Dávka (mg/kg)	% normalizace hladiny glukózy
14	tabulka, viz. příklad č. 14	1,0	54
15	tabulka, viz. příklad č. 15	5,0	92
16	tabulka, viz. příklad č. 16	5,0	77
17	titulní sloučenina	0,25	85
19	titulní sloučenina	5,0	15
20	K	25	50
23	titulní sloučenina	5,0	100
24	titulní sloučenina	2,5	100
24	L	1,0	50
24	M	2,5	0

T A B U L K A (pokračování)

Příklad	Sloučenina specifikace	Dávka (mg/kg)	% normalizace hladiny glukózy
24	N	1,0	100
24	O	1,0	82
25	titulní sloučenina	10	65
27	titulní sloučenina	10	24
28	titulní sloučenina	10	15
29	titulní sloučenina	0,5	85
30	titulní sloučenina	1,0	75
31	titulní sloučenina	1,0	100
32	titulní sloučenina	5,0	100

- A - 5-[4-[3-(5-methyl-2-(4-methylfenyl)-4-oxazolyl)-propionyl]fenylmethylen]thiazolidin-2,4-dion
- B - 5-[4-[3-(5-methyl-2-(2-naftyl)-4-oxazolyl)-propionyl]fenylmethylen]thiazolidin-2,4-dion
- C - 5-[4-[3-(5-methyl-2-(4-(trifluormethyl)fenyl)-4-oxazolyl)propionyl]fenylmethylen]thiazolidin-2,4-dion
- D - 5-[4-[3-(5-methyl-2-(5-methyl-2-furyl)-4-oxazolyl)-propionyl]fenylmethylen]thiazolidin-2,4-dion
- E - 5-[4-[3-(5-methyl-2-(4-methylfenyl)-4-oxazolyl)-propionyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion
- F - 5-[4-[3-(5-methyl-2-(2-naftyl)-4-oxazolyl)-propionyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion
- G - 5-[4-[3-(5-methyl-2-(4-trifluormethyl)fenyl)-4-oxazolyl)propionyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion
- H - 5-[4-[3-(5-methyl-2-(5-methyl-2-furyl)-4-oxazolyl)-propionyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion
- J - 5-[4-[3-(2-(4-methylfenyl)-4-oxazolyl)propionyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion
- K - viz tabulka, oxazolový substituent 2-(4-(trifluormethylfenyl)-5-methyl
- L - viz. tabulka, oxazolový substituent
2-(4-chlorfenyl)-5-methyl a 2-fenyl-5-methyl (1:1)

M - viz tabulka, oxazolový substituent 2-(4-methylfenyl)

N - viz tabulka, oxazolový substituent
2-(4-methylfenyl)-5-methyl

O - 5-[[5-(3-(5-methyl-2-(4-(trifluormethyl)fenyl)-4-oxazolyl)propionyl)-2-thienyl]methylen]thiazolidin-2,4-dion

K dokladu toho, že sloučeniny obecného vzorce
I snižují u savců hladinu cholesterolu v séru slouží
následující test.

Používají se myši samice (kmen C57Br/cd J; Jackson Laboratories, Bar Harbor, Maine) ve stáří 8 až 12 týdnů. Před testem se zvířata 2 až 4 týdny aklimatizují, přičemž mají volný přístup k vodě a standardní laboratorní potravě. Po aklimatizaci se zvířata náhodně rozdělí do tří skupin po 6 až 7 zvířatech. Všem 3 skupinám se podává potrava obsahující 0,75% cholesterolu, 31% sacharózy, 15,5% škrobu, 20% kaseinu, 17% celulozy, 4,5% kukuřičného oleje, 5% kokosového oleje, 0,25% kyseliny cholové, 4% solí a 2% vitaminů. Po dobu 18 dnů se zvířatům nebrání v přístupu k této potravě, přičemž posledních 5 dnů se jim denně v době od 9 do 11 hodin pomocí žaludeční sondy podávají látky v dávce od 0,1 do 10 mg/kg/den v nosném prostředí, kontrolní skupině pak 5 ml/kg nosného prostředí (0,1% vodná methylceluloza). Po 4 dnech tohoto podávání se zvířata nechají přes noc hladovět (počínaje 17⁰⁰ h). Následujícího rána se testovaným skupinám podá pátá a poslední dávka účinné látky a po 3 hodinách se zvířata usmrtí dekapitací. Krev z trupu se shromáždí, nechá se srazit a sérum se zkoumá enzymaticky za použití automatického analyzátoru Abbott VP.

Zjišťuje se cholesterol HDL, cholesterol LDL a VLDL a celkový cholesterol. Ze zjištěných hladin cholesterolu LDL + VLDL, celkového cholesterolu nebo z poměru LDL + VLDL/HDL vyplývá, že sloučeniny podle vynálezu obecně vykazují příznivé účinky na snižování obsahu cholesterolu.

Příklady provedení vynálezu

Sloučeniny podle předmětného vynálezu a postup jejich přípravy budou v dalším blíže ilustrovány s pomocí konkrétních příkladů, které jsou ovšem pouze ilustrativní a nijak neomezují jeho rozsah. Použitá nomenklatura odpovídá publikaci : *Rigaudy a Klesney, IUPAC Nomenclature of Organic Chemistry, 1979, Pergamon Press, New York, 1979.*

P ř í k l a d 1

5-[4-(3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)propionyl)fenyl-thylen]thiazolidin-2,4-dion.

Ve 300 mililitrech absolutního ethanolu se smísí 16 gramů (0,05 molu) 4-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-propionyl]benzaldehydu (sloučenina podle přípravy 4), 11,7 gramu (0,10 gramu) thiazolidin-2,4-dionu a 0,85 gramu (0,01 molu) pipe-

ridinu a směs se 24 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na 0 °C, pomalu se zředí 600 ml ethanu, 1 hodinu se míchá při teplotě 0 °C, načež se surový produkt odfiltruje. Tento surový produkt se trituruje se 150 ml teplé (40 až 50 °C) kyseliny octové, vzniklá suspenze se ochladí na teplotu místnosti a zředí se 300 ml etheru. Filtrací se izoluje 14,2 g (71 %) vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 224 až 225 °C.

Analogickým způsobem se reakci s thiazolidin-2,4-dionem podrobí:

1,55 g (4,65 mmol) 4-[3-(5-methyl-2-(4-methylfenyl)-4-oxazolyl)propionyl]benzaldehydu,

2,20 g (6 mmol) 4-[3-[5-methyl-2-(2-naftyl)-4-oxazolyl]-propionyl]benzaldehydu,

780 mg (2,01 mmol) 4-[3-(5-methyl-2-(4-(trifluormethyl)-fenyl)-4-oxazolyl)propionyl]benzaldehydu,

470 mg (1,45 mmol) 4-[3-(5-methyl-2-(5-methyl-2-furyl)-4-oxazolyl)propionyl]benzaldehydu,

3,60 g (11,3 mmol) 4-[3-(2-(4-methylfenyl)-4-oxazolyl)-propionyl]benzaldehydu a

800 mg (2,4 mmol) 4-[3-(1,4-dimethyl-2-fenyl-5-imidazolyl)-propionyl]benzaldehydu.

Získají se následující produkty:

560 mg 5-[4-[3-(5-methyl-2-(4-methylfenyl)-4-oxazolyl)-propionyl]fenylmethylen]thiazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 250 až 251 °C,

1,0 g 5-[4-[3-(5-methyl-2-(2-naftyl)-4-oxazolyl)propionyl]fenylmethylen]thiazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 221 až 222 °C,

300 mg 5-[4-[3-(5-methyl-2-(4-(trifluormethyl)fenyl)-4-oxazolyl)propionyl]fenylmethylen]thiazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 244 až 245 °C,

310 mg 5-[4-[3-(5-methyl-2-(5-methyl-2-furyl)-4-oxazolyl)-propionyl]fenylmethylen]thiazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 236 až 238 °C,

1,30 g 5-[4-[3-(2-(4-methylfenyl)-4-oxazolyl)propionyl]fenylmethylen]thiazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 220 až 223 °C a

670 mg 5-[4-[3-(1,4-dimethyl-2-fenyl-5-imidazolyl)propionyl]fenylmethylen]thiazolidin-2,4-dionu.

P ř í k l a d y 2 až 8

5-[4-(3-(subst.)propionyl)fenylmethylen]thiazolidin-2,4-diony

Thiazolidin-2,4-dion se podrobí reakci popsané v předcházejícím příkladu s tím rozdílem, že se namísto tam používaného substituovaného benzaldehydu použije vždy odpovídající molární ekvivalent příslušně substituovaného benzaldehydu z příprav 5 až 11. Získají se následující produkty:

příklad číslo	substituent	výtěžek (%)	teplota tání (°C)
2	2-fenyl-4-oxazolyl	55	228 - 230
3	2-(4-methoxyfenyl)-5-methyl-4-oxazolyl	76	221 - 222
4	2-(2-thienyl)-5-methyl-4-oxazolyl	62	237 - 238
5	2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolyl	75	236 - 237
6	2-cyklohexyl-5-methyl-4-oxazolyl	46	pryskyřice ^{a)}

příklad číslo	substituent	výtěžek (%)	teplota tání (°C)
7	2-fenyl-4-thiazolyl	55	205 - 207
8	2-fenyl-4-methyl-5- -thiazolyl	35	208 - 210

a) ^1H -NMR (perdeuterodimethylsulfoxid, hodnoty δ v ppm):
 1,2 - 2,0 (m, 10H), 2,2 (s, 3H), 2,7 (m, 3H),
 3,3 (t, 2H), 7,7 (d, 2H), 7,8 (s, 1H), 8,1
 (d, 2H).

P ř í k l a d 9

5-[4-(3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)propionyl)benzyl]-
 thiazolidin-2,4-dion

14,2 g sloučeniny uvedené v názvu příkladu 1
 se v 800 ml tetrahydrofuranu v přítomnosti 10 g paladia na
 uhlí 24 hodiny hydrogenuje při teplotě místnosti v Parrově
 třepačce za tlaku 0,35 MPa. Katalyzátor se odfiltruje přes
 vrstvu křemeliny, která se promyje tetrahydrofuranem. Fil-
 trát se spojí s promývací kapalinou a odpaří se na prysky-
 řičnatý zbytek, který se krystaluje triturací s 250 ml

směsi stejných dílů hexanu a ethylacetátu. Získá se 11,4 g překrystalovaného produktu uvedeného v názvu, o teplotě tání 145 až 146 °C.

Analýza: pro $C_{23}H_{18}N_2O_4S$

vypočteno 65,70 % C, 4,79 % H, 6,66 % N;

nalezeno 65,57 % C, 4,76 % H, 6,59 % N.

Stejným způsobem se i další produkty uvedené v příkladu 1 převedou na následující sloučeniny:

5-[4-[3-(5-methyl-2-(4-methylfenyl)-4-oxazolyl)propionyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion o teplotě tání 240 až 242 °C. Výtěžek produktu činí 150 mg (z 520 mg výchozí látky).

5-[4-[3-(5-methyl-2-(2-naftyl)-4-oxazolyl)propionyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion o teplotě tání 188 až 189 °C. Výtěžek produktu činí 635 mg (z 900 mg výchozí látky).

5-[4-[3-(5-methyl-2-(4-(trifluormethyl)fenyl)-4-oxazolyl)propionyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion o teplotě tání 150 až 153 °C. Výtěžek produktu činí 95 mg (z 250 mg výchozí látky).

5-[4-[3-(5-methyl-2-(5-methyl-2-furyl)-4-oxazolyl)propionyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion rezultující v olejovité formě ve výtěžku 180 mg (z 250 mg výchozí látky). Olejovitý produkt se převede na sodnou sůl působením methoxidu sodného

v methanolu. Reakční směs se odpaří a zbytek se rozmíchá v ethylacetátu. Filtrací se získá 120 mg žádané soli tající za rozkladu při 225 °C.

5-[4-[3-(2-(4-methylfenyl)-4-oxazolyl)propionyl]benzyl]-thiazolidin-2,4-dion o teplotě tání 143 až 144 °C. Výtěžek produktu činí 301 mg (z 1,12 g výchozí látky).

P ř í k l a d y 10 až 16

5-[4-(3-subst.propionyl)benzyl]thiazolidin-2,4-diony

Postupem podle předcházejícího příkladu se produkty z příkladů 2 až 8 převedou na následující sloučeniny:

příklad číslo	substituent	výtěžek (%)	teplota tání (°C)
10	2-fenyl-4-oxazolyl	80	151 - 155
11	2-(4-methoxyfenyl)-5- -methyl-4-oxazolyl	63	173 - 174
12	2-(2-thienyl)-5-methyl- -4-oxazolyl	82	157 - 158

příklad číslo	substituent	výtěžek (%)	teplota tání (°C)
13	2-(2-furyl)-5- -methyl-4-oxazolyl	88	155 - 156
14	2-cyklohexyl-5- -methyl-4-oxazolyl	50	190 - 195 ^{a)}
15	2-fenyl-4-thiazolyl	60	139 - 142
16	2-fenyl-4-methyl- -5-thiazolyl	82	118 - 120

a) sodná sůl připravená postupem podle příkladu 23

P ř í k l a d 17

5-[4-(3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)-1-hydroxypropyl)-benzyl]thiazolidin-2,4-dion

0,70 g sloučeniny uvedené v názvu příkladu 9 se při teplotě místnosti suspenduje v 50 ml isopropanolu, přidá se 0,15 g natriumborohydridu, směs se 2 hodiny míchá, načež se ve vakuu zahustí na malý objem. Zbytek se zředí 50 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 200 ml ethylacetátu.

Organické vrstvy se spojí, promyjí se roztokem chloridu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří ve vakuu. Zbytek se podrobí chromatografii za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu s obsahem 1 % kyseliny octové jako elučního činidla. Získá se 0,32 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 50 až 55 °C.

Chromatografie na tenké vrstvě: R_f 0,40 (hexan-ethylacetát 1:1 - 2,5 % kyseliny octové), R_f 0,28 (dichlormethan-ether 2:1).

P ř í k l a d 18

5-[[5-(3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propionyl)-2-pyridyl]-methylen]thiazolidin-2,4-dion

K 0,42 g (1,35 mmol) sloučeniny uvedené v názvu v přípravě 17 ve 2 ml ethanolu se přidá 0,315 g (2,7 mmol) thiazolidin-2,4-dionu a 0,03 ml piperidinu. Reakční směs se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a produkt se odfiltruje. Získá se 0,14 g (25 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 228 až 230 °C.

P ř í k l a d 19

5-[[5-(3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)-1-hydroxypropyl)-
-2-pyridyl]methyl]thiazolidin-2,4-dion

K 0,14 g sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího příkladu ve 20 ml methanolu se přidá 10 g rtuťového amalgamu s obsahem 1 % sodíku a směs se 3 hodiny míchá. Organická fáze se oddekantuje a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se vyjme 10 ml vody, hodnota pH se 1N kyselinou chlorovodíkovou upraví na 4,5 a směs se extrahuje třikrát vždy 10 ml dichlormethanu. Organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek o hmotnosti 130 mg se vyjme směsí methanolu a chloroformu (3:17) a zfiltruje se přes sloupek silikagelu, který se vymyje stejným systémem rozpouštědel. Získá se 92 mg sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pěny.

$^1\text{H-NMR}$ (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm): 8,53 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,95 (m, 2H), 7,74 (dd, $J = 2,2, 8,1$ Hz, 1H), 7,42 (m, 3H), 7,18 (d, $J = 8,0$ Hz, 1H), 4,91 (dd, $J = 3,9, 8,3$ Hz, 1H), 4,83 (ddd, $J = 1,4, 3,8, 10,2$ Hz, 1H), 3,77 (ddd, $J = 3,5, 3,5, 16$ Hz, 1H), 3,34 (ddd, $J = 1,6, 9,8, 16$ Hz, 1H), 2,69 (m, 2H), 2,33 (s, 3H), 2,08 (m, 2H).

Stejným způsobem se 480 mg 5-[4-[3-(1,4-dimethyl-2-fenyl-5-imidazolyl)propionyl]fenylmethylen]-thiazolidin-2,4-dionu převede na 166 mg 5-[4-[1-hydroxy-3-(1,4-dimethyl-2-fenyl-5-imidazolyl)propyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dionu.

$^1\text{H-NMR}$: 7,6 - 7,1 (m, 9H), 5,30 (šs, 1H), 4,54 (t, 1H), 4,15 (dd, 1H), 3,51 (s, 3H), 3,40 (m, 2H), 2,55 (m, 2H), 2,08 (s, 3H), 1,80 (m, 2H).

P ř í k l a d 20

5-[[5-(1-dimethyl-terc.butylsilyloxy)-3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propyl)-2-thienyl]methylen]thiazolidin-2,4-dion

Ve 40 ml ethanolu se smísí 1,81 g (4,1 mmol) sloučeniny uvedené v názvu přípravy 23, 0,96 g (8,2 mmol) thiazolidin-2,4-dionu a 0,1 ml (0,82 mmol) piperidinu a směs se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se vyjme 40 ml ethylacetátu, roztok se promyje dvakrát vždy 25 ml 0,5N kyseliny chlorovodíkové a třikrát vždy 25 ml vody a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Získá se 2,17 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje, který má při

chromatografii na tenké vrstvě v chloroformu jako rozpouštědlovém systému R_f 0,35.

Stejným způsobem se následující
5-[1-[dimethyl-terc.butylsilyloxy]-3-(subst.-4-oxazolyl)-
propyl]thiofen-2-karbaldehydy:

substituenty oxazolového zbytku	množství
2-(4-chlorfenyl)-5-methyl	2,80 (6,25 mmol)
2-(4-(trifluormethyl)fenyl	650 mg (1,3 mmol)
2-(4-(trifluormethyl)fenyl- -5-methyl	6,83 g (13,4 mmol)

převeďte na odpovídající 5-[[5-(1-(dimethyl-terc.butylsilyloxy)-3-(subst.-4-oxazolyl)propyl -2-thienyl)methylen]-thiazolidin-2,4-diony shrnuté do následujícího přehledu:

substituenty oxazolového zbytku	výtěžek	chromatografie na tenké vrstvě (R_f)
2-(4-chlorfenyl)-5-methyl	3,46 g	0,45 (ethylacetát-hexan 1:3)
2-(4-(trifluormethyl)fenyl	700 mg	0,35 (ethylacetát-hexan 1:4)
2-(4-(trifluormethyl)fenyl- -5-methyl	8,10 g	0,30 (ethylacetát-hexan 1:4)

P ř í k l a d 21

5-[[5-(1-(dimethyl-terc.butylsilyloxy)-3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propyl)-2-thienyl]methyl]thiazolidin-2,4-dion

Ve 100 ml methanolu se smísí 2,17 g (4,0 mmol) sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího příkladu a 40 g rtuťového amalgamu s obsahem 1,2 % sodíku a směs se 3,5 hodiny míchá při teplotě místnosti. Organická fáze se oddekantuje a ve vakuu se odpaří olejovitý zbytek, který se suspenduje v 50 ml vody. Suspenze se 6N kyselinou chlorovodíkovou okyselí na pH 2 a extrahuje se třikrát vždy 50 ml dichlormethanu. Organické vrstvy se spojí a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Získá se 1,56 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje, který má při chromatografii na tenké vrstvě ve směsi methanolu a chloroformu (1:19) R_f 0,60.

S částečnou ztrátou chloru na aromatickém jádře a souběžnou konverzí trifluormethylových skupin na skupiny methylové se i další produkty z předcházejícího příkladu převedou na následující 5-[[5-(1-(dimethyl-terc.-butylsilyloxy)-3-(subst.-4-oxazolyl)propyl)-2-thienyl]-methyl]thiazolidin-2,4-diony:

substituenty oxazolového zbytku	charakter a výtěžek
2-(4-chlorfenyl)-5-methyl a 2-fenyl-5-methyl (1:1)	olej; 2,80 g z 3,41 g
2-(4-methylfenyl)	olej; 360 mg z 755 mg
2-(4-methylfenyl)-5-methyl	olej; 4,76 g z 7,38 g

P ř í k l a d 22

5-[[5-(1-hydroxy-3-(2-fenyl-5-methyl-4-thiazolyl)propyl)-
-2-thienyl)methyl]thiazolidin-2,4-dion

1,28 g sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího příkladu se smísí s 50 ml 6N kyseliny chlorovodíkové a 50 ml tetrahydrofuranu a směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Po úpravě pH nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného na hodnotu 3 se výsledná směs extrahuje třikrát vždy 75 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se promyjí jednou 75 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, odpaří se ve vakuu a odparek se chromatografuje na desce obsahující vrstvu silikagelu o tloušťce 4 mm, za použití směsi ethylacetátu a hexanu (1:9) jako rozpouštědlového systému. Vymytím produktu o R_f 0,1 se získá

0,51 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje, který má při chromatografii na tenké vrstvě v rozpouštědlovém systému tvořeném směsí methanolu a chloroformu (1:19) R_f 0,2.

Stejným způsobem se i další produkty z předcházejícího příkladu převedou na následující odpovídající 5-[[5-(1-hydroxy-3-(subst.-4-oxazolyl)propyl)-2-thienyl]methyl]thiazolidin-2,4-diony:

substituenty oxazolového zbytku	výtěžek
2-(4-chlorfenyl)-5-methyl a 2-fenyl-5-methyl (1:1)	1,36 f z 2,79 g ^{a)}
2-(4-methylfenyl)	3,70 g z 4,74 g ^{b)}
2-(4-methylfenyl)-5-methyl	260 mg z 80 mg ^{c)}

- a) chromatografie na tenké vrstvě: R_f 0,55 (ethylacetát-hexan 1:1)
- b) chromatografie na tenké vrstvě: R_f 0,25 (ethylacetát-hexan 1:3)
- c) chromatografie na tenké vrstvě: R_f 0,35 (ethylacetát-hexan 1:9).

Stejným způsobem se příslušný dimethyl-
-terc.butylsilylether z příkladu 19 (600 mg, 0,99 mmol)
převede na 250 mg 5-[[5-(1-hydroxy-3-(5-methyl-2-(4-(tri-
fluormethyl)fenyl)-4-oxazolyl)propyl]-2-thienyl]methylen]-
thiazolidin-2,4-dionu, který má při chromatografii na
tenké vrstvě v systému ethylacetát-hexan (1:3) R_f 0,2.

P ř í k l a d 23

Sodná sůl 5-[[5-(1-hydroxy-3-(2-fenyl-5-methyl-4-thiazolyl)-
propyl)-2-thienyl]methyl]thiazolidin-2,4-dionu

169 mg (0,40 mmol) sloučeniny uvedené v
názvu předcházejícího příkladu se rozpustí v 5 ml etheru
a k roztoku se přidá 69 mg (0,41 mmol) natrium-2-ethyl-
hexanoátu. K výsledné suspenzi se za míchání přidá 5 ml
ethylacetátu, čímž dojde k rozpuštění a směs se pak přes noc
míchá při teplotě místnosti. Po odfiltrování se získá
63 mg sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 206 až
210 °C.

P ř í k l a d 24

5-[[5-(3-(2-fenyl-5-methyl-4-thiazolyl)propionyl)thienyl]-
methyl]thiazolidin-2,4-dion

K roztoku 0,16 g (0,37 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu 22 v 10 ml dichlormethanu se přidá 281 mg (0,75 mmol) pyridinium-dichromátu. Po míchání přes noc se přidají 3 g křemeliny a 40 ml etheru a směs se zfiltruje přes vrstvu křemeliny, která se pak promyje etherem. Filtrát se spojí s promývací kapalinou, odpaří se ve vakuu a zbytek se chromatografuje na deskách s vrstvou silikagelu o tloušťce 2 mm za použití gradientové eluce směsí ethylacetátu a hexanu v poměrech od 1:19 do 1:1. Čtvrtým vymytým pásem je žádaný produkt uvedený v názvu, který se izoluje ve výtěžku 110 mg jako bílý pevný materiál, který po překrystalování ze směsi ethylacetátu a cyklohexanu poskytne 88 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 164 až 166 °C.

Analýza: pro $C_{21}H_{18}N_2O_4S_2$

vypočteno 59,14 % C, 4,25 % H, 6,57 % N;

nalezeno 58,89 % C, 4,23 % H, 6,30 % N.

Stejným způsobem se i ostatní produkty z příkladu 22 převedou na následující odpovídající 5-[[5-(3-(subst.-4-oxazolyl)propionyl)thienyl]methyl]thiazolidin-2,4-diony:

substituenty oxazolového zbytku	výtěžek	teplota tání (°C)
2-(4-chlorfenyl)-5-methyl a 2-fenyl-5-methyl (1:1)	550 mg z 1,36 g	147-149
2-(4-methylfenyl)	40 mg z 80 mg	151-153
2-(4-methylfenyl)-5-methyl	1,36 g z 1,45 g	158-160

a

5-[[5-(3-(5-methyl-2-(4-trifluormethyl)fenyl)-4-oxazolyl)-propionyl]-2-thienyl]methylen]thiazolidin-2,4-dion o teplotě tání 171 až 175 °C, rezultující ve výtěžku 80 mg (z 240 mg výchozí látky).

P ř í k l a d 25

Draselná sůl 5-[4-(3-(2-furyl)-2-propenoyl)benzyl]thiazolidin-2,4-dionu

123 mg (1,1 mmol) terc.butoxidu draselného se za míchání rozpustí v 10 ml ethanolu, přidá se 249 mg (1,0 mmol) 5-(4-acetylbenzyl)thiazolidin-2,4-dionu, směs se 15 minut intenzivně míchá, načež se k ní přidá 106 mg

(1,1 mmol) 2-furfuralu a výsledná suspenze se zahřeje k varu pod zpětným chladičem. Po 10 minutách přejde směs na čirý roztok a po 20 minutách se začne srážet produkt. Po jednohodinovém varu pod zpětným chladičem se směs ochladí na teplotu místnosti a produkt se odfiltruje, načež se promyje etherem. Tímto způsobem se získá 182 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 270 až 275 °C, která má při chromatografii na tenké vrstvě ve směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu s 5 % kyseliny octové R_f 0,5.

P ř í k l a d 26

5-[4-(3-(2-furyl)propionyl)benzyl]thiazolidin-2,4-dion

420 mg sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího příkladu se ve 40 ml methanolu smísí se 420 mg 10% paladia na uhlí a směs se 4 hodiny hydrogenuje v Parroově třepačce za tlaku 0,35 MPa. Po této době svědčí chromatografie na tenké vrstvě o spotřebování výchozího materiálu a jeho přeměně na žádaný produkt, který v rozpouštědlovém systému uvedeném v předcházejícím příkladu má R_f 0,8. Katalyzátor se odfiltruje, promyje se dichlormethanem, filtrát se spojí s promývací kapalinou, rozpouštědlo se odpaří a zbytek se podrobí chromatografii na 30 g silikagelu

za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu s obsahem 2,5 % kyseliny octové jako elučního činidla. Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Získá se 127 mg pryskyřičnaté sloučeniny uvedené v názvu, která má při shora popsané chromatografii na tenké vrstvě výše uvedenou hodnotu R_f .

P ř í k l a d 27

Sodná sůl 5-[4-(3-(2-furyl)propionyl)benzyl]thiazolidin-2,4-dionu

127 mg (0,47 mmol) sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího příkladu se za záhřevu rozpustí ve 2 ml ethylacetátu a k tomuto roztoku se přidá separátně připravený roztok 79 mg (0,47 mmol) natrium-2-ethylhexanoátu ve 2 ml ethylacetátu. Ve formě bílé pevné látky se vyloučí 90 mg sloučeniny uvedené v názvu, která se odfiltruje a promyje etherem. Produkt taje za rozkladu při 265 až 270 °C.

P ř í k l a d 28

5-[4-(3-(1-hydroxy-3-(2-pyridyl)propyl)benzyl]thiazolidin-2,4-dion

Směs 345 mg (1,44 mmol) 4-[3-(2-pyridyl)-propionyl)benzaldehydu, 210 mg (1,8 mmol) thiazolidin-2,4-dionu a 300 mg (3,6 mmol) octanu sodného se 30 minut zahřívá na 140 °C. Vzniklá hmota se ochladí, rozdrtí se a trituruje se s vodou. Filtrací se izoluje intermediární 5-[4-(3-(2-pyridyl)propionyl)benzyl]thiazolidin-2,4-dion, který se rozpustí v 15 ml methanolu. K roztoku se přidají 3 g 3% sodíkového amalgamu a směs se přes noc míchá. Roztok se oddekantuje, zředí se 20 ml vody, neutralizuje se 1N kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se třikrát vždy 15 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 15 ml roztoku chloridu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se zahustí ve vakuu. Produkt poskytne po vyčištění velmi rychlou chromatografií za použití směsi dichlormethanu a methanolu (15:1) jako elučního činidla 60 mg (12 %) žluté pevné látky.

Vysoce účinná hmotová spektroskopie: pro $C_{18}H_{19}N_2O_3S$

vypočteno 343,1116;

nalezeno 343,1055.

P ř í k l a d 29

5-[4-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-1-propenyl]benzyl]-thiazolidin-2,4-dion

Roztok 0,25 g sloučeniny uvedené v názvu příkladu 17 ve 3 ml trifluoroctové kyseliny se 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, odpaří se a zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu za použití směsi dichlormethanu a methanolu (30:1) jako elučního činidla. Získá se 225 mg (94 %) sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 55 až 57 °C.

P ř í k l a d 30

5-[4-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)propyl]benzyl]thiazolidin-2,4-dion

225 mg sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího příkladu se ve 25 ml ethylacetátu 18 hodin hydrogenuje v přítomnosti 225 mg paladia na uhlí. Katalyzátor se odfiltruje přes vrstvu křemeliny, filtrát se odpaří a zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu (3:2) jako elučního činidla. Získá se 130 mg (57 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

^1H -NMR (300 MHz, deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,96 (kvintet, $J = 7,5$ Hz, 2H), 2,26 (s, 3H), 2,49 (t, $J = 7,6$ Hz, 2H), 2,63 (t,

$J = 7,7 \text{ Hz, } 2\text{H}$), 3,07 (dd, $J = 14,1, 9,7 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 3,47 (dd, $J = 14,1, 4,0 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 4,47 (dd, $J = 9,9, 4,0 \text{ Hz, } 1\text{H}$), 7,11 (AB, $J = 8,5 \text{ Hz, } 2\text{H}$), 7,15 (AB, $J = 8,6 \text{ Hz, } 2\text{H}$), 7,37 - 7,42 (m, 3H), 7,94 - 7,97 (m, 2H), 8,64 (š, 1H).

P ř í k l a d 31

5-[4-(3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-1-oximinopropyl)-benzyl]thiazolidin-2,4-dion

0,10 g (0,238 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu 9, 0,041 g (0,595 mmol) hydroxylamin-hydrochloridu a 2 ml pyridinu se smísí ve 3 ml ethanolu, směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, načež se rozpouštědlo odpaří a zbytek se vyjme 7,5 ml ethylacetátu. Roztok se promyje nejprve 5 ml studené 18% kyseliny chlorovodíkové a pak 5 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 0,086 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě bílé pevné látky o teplotě tání 202 až 205 °C, která má při chromatografii na tenké vrstvě za použití směsi stejných dílů hexanu a ethylacetátu jako rozpouštědlového systému R_f 0,53.

P ř í k l a d 32

5-[4-(3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-1-methoxyimino)-propyl)benzyl]thiazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým postupem jako v předcházejícím příkladu s tím, že se namísto hydroxylamin-hydrochloridu použije 0,05 g methoxylamin-hydrochloridu. Tímto způsobem se 0,100 g (0,238 mmol) sloučeniny uvedené v názvu příkladu 9 převede na 0,90 g sloučeniny uvedené v názvu tohoto příkladu, která po dalším čištění překrystalováním z ethylacetátu a hexanu taje při 138 až 140 °C.

P ř í p r a v a 1

1-[4-(diethoxymethyl)fenyl]ethanol

104 g (0,5 mol) 4-(diethoxymethyl)benzaldehydu se rozpustí ve 300 ml etheru, roztok se ve směsi pevného oxidu uhličitého a acetonu ochladí na -75 °C a takovou rychlostí, aby se teplota udržela pod -60 °C, se k němu přidá 390 ml 1,4M etherového roztoku methyllithia (0,55 mol). Reakční směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, při této teplotě se 2 hodiny míchá, pak se vylíje

do 500 ml vody s ledem, míchá se ještě 10 minut, načež se vrstvy oddělí. Vodná vrstva se extrahuje 500 ml etheru, organické fáze se spojí, promyje se nejprve 500 ml vody a pak 500 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se 110 až 111,5 g (98 až 100 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě viskosního nažloutlého oleje.

P ř í p r a v a 2

4-(diethoxymethyl)acetofenon

223 g (1,0 mol) produktu z předcházející přípravy se ve 2,5 litru toluenu za intenzivního míchání smísí se 480 g (5,5 mol) oxidu manganičitého, výsledná tmavá suspenze se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, ochladí se na teplotu místnosti a zfiltruje se přes vrstvu křemeliny, která se promyje ethylacetátem. Filtrát se spojí s promývací kapalinou a odpaří se ve vakuu. Získá se 196 g surové sloučeniny uvedené v názvu, ve formě nažloutlého sirupovitého zbytku, který po destilaci poskytne 134 g (60 %) vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě varu 113 až 115 °C/27 až 93 Pa (teplota v destilační nádobě 155 až 157 °C).

P ř í p r a v a 3

Eethyl-2-[4-(diethoxymethyl)benzoyl]acetát

400 ml etheru se ochladí na 0 až 5 °C a za intenzivního míchání se k němu přidá 32,4 g 97% natriumhydridu (1,35 mol) a ihned poté 95,6 g (0,81 mol) diethylkarbonátu. Směs se 25 minut míchá při teplotě místnosti, načež se k ní za intenzivního míchání při teplotě místnosti přidá během 25 minut směs 120 g (0,54 mol) produktu z předcházející přípravy a 1 ml absolutního methanolu ve 300 ml etheru. Reakční směs se pomalu zahřeje k varu pod zpětným chladičem, 6 hodin se pod zpětným chladičem vaří, pak se ochladí na teplotu místnosti a pomalu se vyluje do směsi 500 ml 10% kyseliny chlorovodíkové a 500 ml etheru, předem ochlazené na 0 °C. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se 500 ml čerstvého etheru. Organické vrstvy se spojí, promyjí se 500 ml vody a pak 500 ml roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Získá se 158 g (99 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě viskosního oleje.

P ř í p r a v a 4

4-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)propionyl]benzaldehyd

3,4 g (0,14 mol) natriumhydridu se smísí s 250 ml tetrahydrofuranu, směs se ochladí na 0 °C a za udržování teploty pod 25 °C se k ní za míchání během 0,5 hodiny po částech přidá 41,5 g (0,14 mol) produktu z předcházející přípravy ve 250 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se míchá ještě 0,5 hodiny při teplotě místnosti, pak se k ní přidá 25,8 g (0,125 mol) (5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)methylchloridu, výsledná směs se 48 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Získá se očekávaný meziprodukt, který se všechn vyjme směsí 360 ml kyseliny octové a 90 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se 5 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, zředí se 600 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 1 litrem směsí stejných dílů ethylacetátu a etheru. Organické vrstvy se spojí, promyjí se 1 litrem vody a 1 litrem roztoku chloridu sodného, vysuší se síranem hořečnatým a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se podrobí velmi rychlé chromatografii na silikagelu za použití směsí etheru a chloroformu (1:19) jako elučního činidla. Získá se 34 g (85 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje, který stáním ztuhne a taje při 76 až 80 °C.

P ř í p r a v y 5 až 11

4-[3-subst.propionyl]benzaldehydy

Postupem popsaným v předcházející přípravě, za použití ekvimolárního množství vždy příslušně substituo- vaného (oxazolyl)methylchloridu nebo (thiazolyl)methylchlo- ridu namísto (5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)methylchloridu, se sloučenina uvedený v názvu přípravy 3 převede na násle- dující produkty.

příprava číslo	substituent	výtěžek (%)	teplota tání (°C)
5	2-fenyl-4-oxazolyl	65	olej
6	2-(4-methoxyfenyl)-5- -methyl-4-oxazolyl	38	78 - 80
7	2-(2-thienyl)-5-methyl- -4-oxazolyl	70	pryskyřice
8	2-(2-furyl)-5-methyl- -4-oxazolyl	35	98 - 100
9	2-cyklohexyl-5- -methyl-4-oxazolyl	29	pryskyřice

příprava číslo	substituent	výtěžek (%)	teplota tání (°C)
10	2-fenyl-4-thiazolyl	41	101 - 104
11	2-fenyl-4-methyl- -5-thiazolyl	29	pryskyřice

P ř í p r a v a 12

Methyl-2-(dimethyl-terc.butylsilyloxymethyl)pyridin-5-
-karboxylát

K 0,77 g (4,61 mmol) methyl-2-(hydroxymethyl)-pyridin-5-karboxylátu v 10 ml dimethylformamidu se přidá 0,77 g (1,1 ekvivalentu) dimethyl-terc.butylsilylchloridu a 0,47 g (1,5 ekvivalentu) imidazolu. Po jedné hodině se reakční směs vylije do 30 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 20 ml etheru. Organické vrstvy se spojí, promyjí se dvakrát vždy 20 ml vody a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří ve vakuu. Získá se 1,32 g (100 %) sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í p r a v a 13

Terc.butyl-3-[2-(dimethyl-terc.butylsilyloxymethyl)-5-pyridyl]-3-oxopropionát

4,75 ml 2,0M n-butyllithia v hexanu (9,5 mmol) a 1,36 ml (9,7 mmol) diisopropylaminu se při teplotě -78 °C smísí v 10 ml tetrahydrofuranu, směs se ohřeje na teplotu místnosti, pak se znovu ochladí na -78 °C, přidá se k ní 1,28 ml (9,5 mmol) terc.butylacetátu a výsledná směs se 15 minut míchá při teplotě -78 °C za vzniku enolické lithné soli terc.butylacetátu. K studenému roztoku této enolické soli se přidá všechn produkt z předcházející přípravy (4,61 mmol) v 5 ml tetrahydrofuranu, po ohřátí na teplotu místnosti a dvouhodinovém míchání se reakční směs vylije do 50 ml vody a extrahuje se čtyřikrát vždy 20 ml etheru. Organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se chromatografuje na tenké vrstvě silikagelu o tloušťce 4 mm, za použití směsi etheru a hexanu (3:7) jako rozpouštědlového systému. Získá se 0,94 g (56 %) sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í p r a v a 14

2-[(dimethyl-terc.butylsilyloxy)methyl]-5-[3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)-2-(terc.butoxykarbonyl)propionyl]pyridin

107 mg 60% disperze natriumhydridu v oleji (2,68 mmol) se promyje třikrát vždy 3 ml hexanu a smísí se s 5 ml suchého dimethylformamidu. Během 2 minut se přidá roztok 0,89 g (2,44 mmol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy ve 4 ml dimethylformamidu a směs se míchá nejprve 15 minut při teplotě místnosti a pak 5 minut při teplotě 50 °C za vzniku intermediárního aniontu β -ketoesteru. Při teplotě 50 °C se přidá 0,506 g (2,44 mmol) 2-fenyl-5-methyl-2-oxazolyl)methylchloridu, výsledná směs se 3 hodiny míchá při teplotě 70 °C, pak se ochladí, vylije se do 50 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 30 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se dvakrát vždy 20 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, rozpouštědlo se odpaří ve vakuu a zbytek se podrobí chromatografii na vrstvě silikagelu o tloušťce 4 mm za použití směsi etheru a hexanu (2:3) jako rozpouštědlového systému. Získá se 0,71 g (54 %) sloučeniny uvedené v názvu.

Shora popsaná příprava se opakuje za použití 4,76krát větších navážek výchozích látek a reakčních činidel, přičemž se neprovádí chromatografie. Získá se 6,43 g (100 %) sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í p r a v a 15

2-[(dimethyl-terc.butylsilyloxy)methyl]-5-[3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propionyl]pyridin

6,43 g sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy se smísí s 50 ml dichlormethanu, přidá se 50 ml trifluoroctové kyseliny a směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti. Rozpouštědlo se odpaří ve vakuu, zbytek se rozmíchá s 250 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se třikrát vždy 250 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se jednou 250 ml vody a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří ve vakuu. Získá se 4,58 g surového produktu, který po chromatografii na silikagelu, za použití směsi stejných dílů hexanu a ethylacetátu jako elučního činidla, poskytne 2,53 g (48 %) vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu.

P ř í p r a v a 16

5-[3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propionyl]pyridin-2-methanol

2,53 g sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy, rozpuštěné v 50 ml tetrahydrofuranu se zředí

50 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, směs se nechá 1 hodinu reagovat při teplotě místnosti, pak se tetrahydrofuran odpaří ve vakuu, vodný zbytek se neutralizuje hydrogenuhličitanem sodným a extrahuje se třikrát vždy 100 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se dvakrát vždy 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu (nakonec ve vysokém vakuu při teplotě 50 °C k odstranění všech stop silylalkoholu vznikajícího jako vedlejší produkt). Získá se 1,8 g (97 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky o teplotě tání 97 až 99 °C.

P ř í p r a v a 17

5-[3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propionyl]pyridin-2-karbaldehyd

2,5 ml dichlormethanu se smísí s 0,075 ml (1,10 mmol) oxalylchloridu, směs se ochladí na -60 °C a za udržování této teploty se k ní během 5 minut za míchání přikape 0,17 ml (2,40 mmol) dimethylsulfoxidu v 1 ml dichlormethanu. Po jedné minutě se během dvou minut přidá 0,32 g (1,0 mmol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy v 1 ml dichlormethanu, v míchání při teplotě -60 °C se pokračuje ještě 15 minut, načež se přidá 0,70 ml diethylaminu, reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti

a vylíje se do 20 ml vody. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se jednou 20 ml dichlormethanu. Organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá 0,34 g surového produktu ve formě hnědého oleje.

Shora popsaná reakce se opakuje za použití 0,24 ml oxalylchloridu v 8 ml dichlormethanu, 0,55 ml dimethylsulfoxidu ve 3 ml dichlormethanu, 1,04 g sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy ve 3 ml dichlormethanu a 2,26 ml triethylaminu, čímž se získá dalších 1,21 g surového produktu. Oba tyto surové produkty se spojí a chromatografií se na desce s vrstvou silikagelu o tloušťce 4 mm. Získá se 0,44 g (32 %) sloučeniny uvedené v názvu, která se pro svoji špatnou stabilitu ihned zpracovává dále.

P ř í p r a v a 18

Methyl-3-(5-brom-2-thienyl)-3-oxopropionát

Do baňky vysušené nad plamenem, opatřené míchadlem a přikapávací nálevkou, se předloží 1,95 g 60% olejové disperze natriumhydridu (0,045 mol), 50 ml dimethylkarbonátu a 40 ml tetrahydrofuranu a k směsi se přikape 5,0 g (0,024 mol) 2-acetyl-5-bromthiofenu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným

chladičem, pak se vylije do 250 ml vody, 1N kyselinou chlorovodíkovou se okyselí na pH 2,0 a extrahuje se třikrát vždy 200 ml etheru. Organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se, čímž se získá 6,4 g (99 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje, který má při chromatografii na tenké vrstvě v chloroformu R_f 0,42.

Stejným způsobem se 2-acetyl-5-brom-1-(methyl- nebo benzyl)pyrrol převede na methyl-3-(5-brom-1-(methyl- nebo benzyl)-2-pyrrolyl)-3-oxopropionát.

P ř í p r a v a 19

Methyl-3-(5-brom-2-thienyl)-3-oxo-2-[(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolylyl)methyl]propionát

K 0,74 g 60% olejové disperze natriumhydridu (0,0185 mol), předem promyté hexanem, v 15 ml dimethylformamidu se přikape 4,43 g (0,0168 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy, v 15 ml dimethylformamidu. Během přikapávání dochází k bouřlivému vývoji vodíku. Směs se 0,75 hodiny míchá při teplotě místnosti, během kteréžto doby vývoj vodíku ustane, pak se k ní v jediné dávce přidá 3,5 g (0,0168 mol) (2-fenyl-5-methyl-4-oxazolylyl)methylchloridu a výsledná směs se 18 hodin zahřívá na 70 °C. Reakční

směs se po ochlazení zředí 60 ml vody, 1N kyselinou chlorovodíkovou se okyselí na pH 3 a extrahuje se třikrát vždy 90 ml směsí stejných dílů etheru a ethylacetátu. Organické vrstvy se spojí a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Získá se 6,89 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě tmavě zbarveného olejovitého materiálu, který je dostatečně čistý pro přímé použití v následujícím reakčním stupni. Je-li to žádoucí, lze produkt vyčistit chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu (1:19) jako elučního činidla a získat tak čistší sloučeninu uvedenou v názvu, ve formě slabě zbarveného oleje.

Stejným způsobem se i další produkty z předcházející přípravy převedou na methyl-3-(5-brom-1-(methyl- nebo benzyl)-2-pyrrolyl)-3-oxo-2-[(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)methyl]propionát.

P ř í p r a v a 20

5-brom-2-[3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propionyl]thiofen

K 6,64 g (0,0153 mol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy ve 250 ml směsi stejných dílů methanolu a tetrahydrofuranu se přidá 125 ml 1N louhu sodného a výsledná směs se 4 hodiny míchá při teplotě míst-

nosti, přičemž vznikne intermediární 3-(5-brom-2-thienyl)-3-oxo-2-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propionová kyselina. Reakční směs se silně okyselí přidáním 125 ml 10% kyseliny chlorovodíkové, ještě další 4 hodiny se míchá a pak se extrahuje třikrát vždy 400 ml ethylacetátu. Organické vrstvy se spojí a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Získá se 4,7 g (82 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje, který má při chromatografii na tenké vrstvě (chloroform) R_f 0,55.

Stejným způsobem se i ostatní produkty z předcházející přípravy převedou na 5-brom-2-[3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propionyl]-1-(methyl- nebo benzyl)-pyrrol.

P ř í p r a v a 21

5-brom-2-[1-hydroxy-3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propyl]-thiofen

V 5 ml ethanolu se smísí 0,25 g (0,66 mmol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy a 9 mg (0,22 mol) natriumborohydridu a směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti. Ethanol se odpaří ve vakuu, zbytek se rozpustí v 5 ml vody, roztok se 1N kyselinou chlorovodíkovou

okyselí na pH 2 a extrahuje se třikrát vždy 5 ml chloroformu. Organické vrstvy se spojí a po vysušení síranem hořečnatým se odpaří. Získá se 0,18 g (73 %) olejovité sloučeniny uvedené v názvu, která má při chromatografiích na tenkých vrstvách R_f 0,20 (chloroform) a R_f 0,40 (ethylacetátu-hexan 1:19).

Stejným způsobem se i ostatní produkty z předcházející přípravy převedou na 5-brom-2-[1-(dimethyl-terc.butylsilyloxy)-3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propyl]-1-(methyl- nebo benzyl)pyrrol.

P ř í p r a v a 22

5-brom-2-[1-(dimethyl-terc.butylsilyloxy)-3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propyl]thiofen

0,47 g (1,24 mmol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy, 0,21 g (3,12 mmol) imidazolu a 0,24 g (1,56 mmol) dimethyl-terc.butylsilylchloridu se smísí s 10 ml suchého dimethylformamidu, směs se 18 hodin míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do 50 ml nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahuje se třikrát vždy 60 ml hexanu. Organické vrstvy se spojí, promyjí se dvakrát vždy 50 ml 5% kyseliny chloro-

vodíkové a jednou 50 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 0,22 g (36 %) olejovité sloučeniny uvedené v názvu, která má při chromatografii na tenké vrstvě (ethylacetát - hexan 1:19) R_f 0,75.

P ř í p r a v a 23

5-[1-(dimethyl-terc.butylsilyloxy)-3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propyl]thiofen-2-karbaldehyd

Roztok 0,22 g (0,45 mmol) sloučeniny uvedené v názvu předcházející přípravy v 10 ml tetrahydrofuranu se ochladí na -78°C , pomocí injekční stříkačky se k ní přidá 0,25 ml 2M n-butyllithia v hexanu (0,49 mmol), výsledná směs se 20 minut míchá při teplotě -78°C , pak se k ní přidá 0,3 ml dimethylformamidu, směs se ohřeje na teplotu místnosti, 15 minut se míchá, načež se vylije do 25 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 30 ml etheru. Organické vrstvy se spojí, vysuší se síranem hořečnatým a odpaří se ve vakuu. Získá se 0,17 g (85 %) olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

Stejným způsobem se i ostatní produkty z předcházející přípravy převedou na 5-[1-(dimethyl-terc.-butylsilyloxy)-3-(2-fenyl-5-methyl-4-oxazolyl)propyl]-1-(methyl- nebo benzyl)-2-karbaldehyd.

P ř í p r a v a 24

5-(4-acetylbenzyl)thiazolidin-2,4-dion

Roztok 87 g (0,32 mol) 3-(4-acetylphenyl)-2-brompropanové kyseliny (připravena podle publikace Cleland, Org. Synth. sv. 51, str. 1, 1971) a 48,7 g (0,64 mol) thiomočoviny ve 100 ml sulfolanu se 5 hodin zahřívá na 105 až 110 °C, k směsi se přidá 162 ml 2N kyseliny chlorovodíkové a výsledný roztok se přes noc zahřívá na 105 až 110 °C. Po ochlazení a zředění vodou se vysrážená sloučenina uvedená v názvu odfiltruje a po promytí vodou se vysuší. Získá se 75 g (94 %) produktu o teplotě tání 171 až 172 °C.

P ř í p r a v a 25

4-[3-(2-pyridyl)-2-propenoyl]benzaldehyd-diethylacetal

Roztok 1 g (4,5 mmol) 4-(diethoxymethyl)-acetofenonu a 0,64 ml (6,75 mmol) 2-pyridinkarbaldehydu ve 20 ml methanolu a 13,5 ml 1N louhu sodného se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti. Reakční roztok se zředí 30 ml vody a extrahuje se dvakrát vždy 20 ml etheru. Spojené extrakty se promyjí roztokem chloridu sodného a po vysušení

síranem hořečnatým se zahustí. Zbytek se vyčistí velmi rychlou chromatografií za použití směsi hexanu a ethylacetátu (2:1) jako elučního činidla. Získá se 0,78 g (56 %) žádaného produktu ve formě oleje.

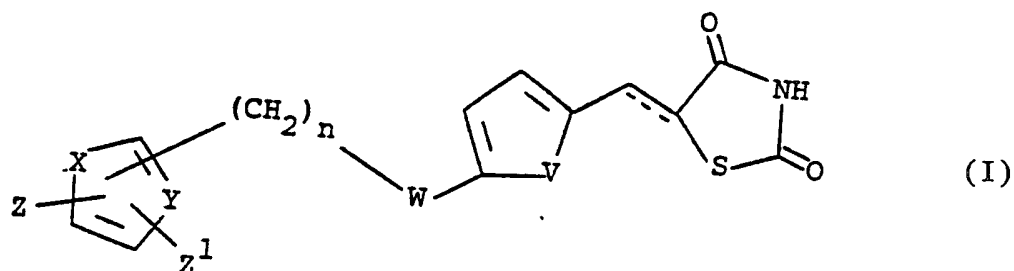
P ř í p r a v a 26

4-[3-(2-pyridyl)propionyl]benzaldehyd

Roztok 0,78 g (2,5 mmol) produktu uvedené v názvu předcházející přípravy v 50 ml ethanolu, obsahující 80 mg 10% paladia na uhlí, se 1 hodinu hydrogenuje v Parrově aparatuře za tlaku 0,35 MPa. Katalyzátor se odfiltruje a roztok se zahustí ve vakuu. Olejovitý zbytek se rozpustí v 10 ml tetrahydrofuranu a 5 ml 1N kyseliny chlorovodíkové, roztok se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se neutralizuje 5 ml 1N louhu sodného, zředí se 10 ml vody a extrahuje se třikrát vždy 15 ml ethylacetátu. Spojené extrakty se promyjí 15 ml vody a 15 ml roztoku chloridu sodného a po vysušení síranem hořečnatým se zahustí ve vakuu. Získá se 345 mg (58 %) sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Thiazolidindionové deriváty obecného vzorce I



ve kterém znamená:

V skupiny $-\text{CH}=\text{CH}-$, $-\text{N}=\text{CH}-$, $-\text{CH}=\text{N}-$ nebo S,

W znamená CH_2 , CHOH , CO , $\text{C}=\text{NOR}$ nebo $\text{CH}=\text{CH}$;

X je S, O, NR^1 , $-\text{CH}=\text{N}-$ nebo $-\text{N}=\text{CH}-$;

Y znamená CH nebo N;

Z je atom vodíku, alkylová skupina obsahující 1 až 7 atomů uhlíků, cykloalkylová skupina obsahující 3 až 7 atomů uhlíku, fenylová skupina, naftylová skupina, pyridylová skupina, furylová skupina, thienylová skupina nebo fenylová skupina monosubstituovaná stejnými nebo různými skupinami vybranými ze skupiny zahrnující alkylové skupiny obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, trifluormethylovou skupinu, alkoxy skupiny obsahující 1 až 3 atomy uhlíku, atom fluoru, chloru a bromu;

Z^1 znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu obsahující 1 až 3 atomy uhlíku,

R a R¹ každý nezávisle představuje atom vodíku nebo methylovou skupinu, a

n je 1, 2 nebo 3, přičemž

přerušovaná čára znamená, případně přítomnou vazbu, farmaceuticky přijatelné kationtové soli odvozené od těchto sloučenin a v případě, že tyto sloučeniny obsahují bazický dusík i farmaceuticky přijatelné adiční soli s kyselinami odvozené od těchto sloučenin.

vzorce I

2. Thiazolidindionové deriváty podle nároku 1, ve kterých vazba označená přerušovanou čarou není přítomna, a substituent W znamená CO nebo CHOH.

vzorce I

3. Thiazolidindionové deriváty podle nároku 2, ve kterých substituent V představuje skupiny -CH=CH-, -CH=N- nebo S a n je 2.

vzorce I

4. Thiazolidindionové deriváty podle nároku 3, ve kterých substituent X je O a substituent Y je N tvořící oxazol-4-ylovou skupinu, Z je (2-thienylová) skupina, (2-furylová) skupina, fenylová skupina, substituovaná fenylová skupina nebo naftylová skupina a Z¹ je 5-methylová skupina.

vzorce I

5. Thiazolidindionové deriváty podle nároku 4, ve kterých substituent V znamená -CH=N- nebo S a substituent Z znamená 2-fenylovou skupinu.

vzorce I

6. Thiazolidindionové deriváty podle nároku 8, ve kterých substituent V je -CH=CH- skupina, substituent W je

CO a Z představuje 2-(2-furylovou) skupinu, 2-fenylovou skupinu, 2-(4-methylfenylovou) skupinu nebo 2-(2-naftylovou) skupinu.

vzorce I

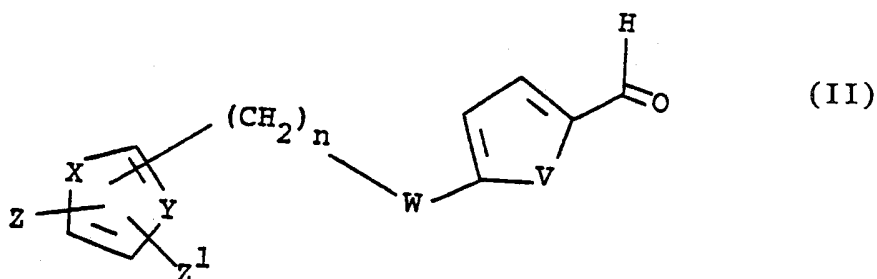
7. Thiazolidindionové deriváty podle nároku 3, ve kterých substituent X znamená O nebo S a substituent Y je dusík tvořící oxazol-5-ylovou skupinu, thiazol-4-ylovou skupinu nebo thiazol-5-ylovou skupinu.

vzorce I

8. Thiazolidindionové deriváty podle nároku 3, ve kterých substituent X znamená skupinu $-\text{CH}=\text{N}-$ a substituent Y je CH tvořící 2-pyridilovou skupinu nebo substituent X je kyslík a Y je CH tvořící 2-furylovou skupinu.

9. Způsob přípravy thiazolidindionových derivátů obecného vzorce I podle nároku 1, jejich farmaceuticky přijatelných kationtových solí a farmaceuticky přijatelných adičních solí těchto sloučenin, které obsahují bazický dusík, s kyselinami, vyznačující se tím, že se

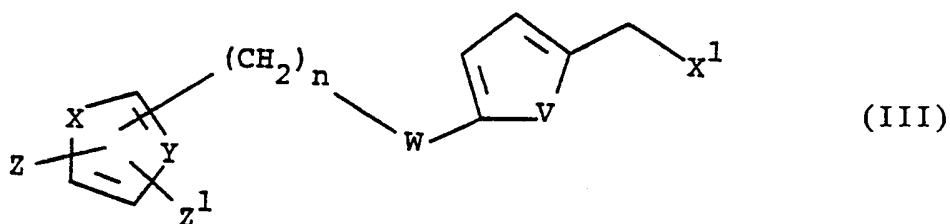
(a) při výrobě sloučenin obecného vzorce I, v nichž je přítomna vazba označená přerušovanou čarou, kondenzuje thiazolidin-2,4-dion s aldehydem obecného vzorce II



v němž mají jednotlivé obecné symboly stejný význam jako v nároku 1, přičemž tato sloučenina, v případě, že W znamená skupinu CHOH, je chráněna ve formě silyletheru, za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve které je přítomna vazba označená přerušovanou čarou a ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1,

(b) při výrobě sloučenin obecného vzorce I, v nichž není přítomna vazba označená přerušovanou čarou, se takto vyrobená sloučenina obecného vzorce I, v nichž je přítomna vazba označená přerušovanou čarou, podrobí redukci, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterých není přítomna vazba označená přerušovanou čarou a ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1, nebo se

(c) při výrobě sloučenin obecného vzorce I, v nichž není přítomna vazba označená přerušovanou čarou, nechá thiazolidin-2,4-dion reagovat se sloučeninou obecného vzorce III :



v němž mají jednotlivé obecné symboly shora uvedený význam a X^1 představuje nukleofilní odštěpitelnou skupinu, jako chloridový, bromidový, jodidový nebo mesylátový zbytek, a získají se sloučeniny obecného vzorce I, ve kterých není přítomna vazba označená přerušovanou čarou a ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1,

načež se popřípadě

(d) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, definovaná v nároku 1, převede na farmaceuticky přijatelnou kationtovou sůl, nebo se

(e) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, definovaná v nároku 1 a obsahující bazický dusík, převede na farmaceuticky přijatelnou adiční sůl s kyselinou, nebo se

(f) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž W představuje skupinu CO nebo CHOH, a ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1, podrobí redukci za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v níž W představuje skupinu CHOH nebo CH₂, a ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1, nebo se

(g) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž W představuje skupinu CHOH a ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1, oxiduje za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v níž W znamená skupiny CO a ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1, nebo se

(h) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, v němž W představuje skupiny CHOH a n má hodnotu 2 nebo 3, přičemž ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1, dehydratuje na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém W znamená skupinu CH=CH a n má hodnotu 1 nebo 2 a ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1, nebo se

(i) takto získaná sloučenina obecného vzorce I, ve

kterém W představuje skupinu CO, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce H_2NOR , za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, v němž W představuje zbytek $C=NOR$ a ostatní symboly mají stejný význam jako v nároku 1.

10. Způsob podle nároku 9, vyznačující se tím, že se používají odpovídající výchozí látky a reakční podmínky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve které není přítomna vazba označená přerušovanou čarou, W představuje zbytek CO nebo CHOH a zbývající obecné symboly mají význam jako v nároku 1.

11. Způsob podle nároku 10, vyznačující se tím, že se používají odpovídající výchozí látky a reakční podmínky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž V představuje skupinu $-CH=CH-$, $-CH=N-$ nebo $-S-$ a $\underline{n}$ má hodnotu 2, přičemž zbývající obecné symboly mají stejný význam jako v nároku 10.

12. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že se používají odpovídající výchozí látky a reakční podmínky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom kyslíku a Y je dusík, takže heterocyklickým zbytkem je zbytek oxazol-4-yl, Z znamená 2-thienylovou skupinu, 2-furylovou skupinu, fenylovou skupinu, substituovanou fenylovou skupinu nebo naftylovou skupinu, Z^1 znamená 5-methylovou skupinu a zbývající symboly mají stejný význam v nároku 11.

13. Způsob podle nároku 12, vyznačující se tím, že se používají odpovídající výchozí látky a reakční podmínky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž V představuje skupinu $-CH=N-$ nebo $-S-$, Z znamená 2-fenylovou skupinu

a zbývající obecné symboly mají stejný význam jako v nároku 12.

14. Způsob podle nároku 16, vyznačující se tím, že se používají odpovídající výchozí látky a reakční podmínky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž V znamená skupinu -CH=CH-, W znamená skupinu CO a Z představuje 2-(2-furylovou)skupinu, 2-fenylovou skupinu, 2-(4-methylfenylovou) skupinu nebo 2-(2-naftylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají stejný význam jako v nároku 16.

15. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že se používají odpovídající výchozí látky a reakční podmínky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž X znamená kyslík nebo síry a Y představuje dusík, takže heterocyklickým zbytkem je zbytek oxazol-5-yl, thiazol-4-yl nebo thiazol-5-yl, a zbývající obecné symboly mají stejný význam jako v nároku 11.

16. Způsob podle nároku 11, vyznačující se tím, že se používají odpovídající výchozí látky a reakční podmínky za vzniku sloučenin obecného vzorce I, v němž X představuje skupinu -CH=N- a Y znamená skupinu CH, takže heterocyklickým zbytkem je zbytek 2-pyridyl, nebo X představuje kyslík a Y znamená skupinu CH, takže heterocyklickým zbytkem je zbytek 2-furyl, a zbývající obecné symboly mají význam jako v nároku 11.

~~Zastupuje :~~

~~Dr. Pavel Zelený~~