

2442/96

KÖZZÉTÉTEL
PELDANY

5001

76482

Új ~~antihiperglikémiás szerek~~ 5-(3-aril-prop-2-inil)-
-5-(aril-szulfonil és)-tiazolidin-2,4-dionok
és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KIVONAT

A találmány új 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-
-tiazolidin-2,4-dionokra és 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-
-tiazolidin-2,4-dionokra vonatkozik, ahol az (I) ^{általános} képletben

Ar jelentése fenil-, 2-naftil-, alkil-szubsztituált fenil-, alkoxi-
-szubsztituált fenil-, halogén-szubsztituált fenil-, 2-piridinil-,
szubsztituált 2-piridinil-, 3-piridinil-, 4-piridinil-, 2-kinolinil-,
2-pirimidinil-, 2-benzoxazolil-, 2-benzotiazolil-, 2-benz-
imidazolil-, 2-furanil-, 2-benzo[b]furanil-, 2-tienil-, 2-
-benzo[b]tienil-csoport,

n értéke 0 vagy 2,

Ar' jelentése fenil-, alkil-szubsztituált fenil-, perfluor-alkil-
-szubsztituált fenil-, halogén-szubsztituált fenil-, alkoxi-
-szubsztituált fenil-, perfluor-alkoxi-szubsztituált fenil- vagy
alkiltio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport.

A találmány kiterjed a fenti vegyületeket tartalmazó gyógyá-
szati készítményekre, ^{is} amelyek hiperglikémiás emlősök vércukor-
szintjét csökkentik.

jellemező képlet (I)

Gábor Melinda

2442/96

5001

KÖZZÉTÉTEL PELDANY

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

A

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

Új antihyperglykémias szerek 5-(3-aril-prop-2-inil)-5-(aril-szulfonil és ...)-tiazolidin-2,4-dionok és az ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A jelen találmány új antihyperglykémias hatású vegyületekre vonatkozik. Közelebbről, a találmány tárgya új 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dionok és 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dionok és származékaik, mely vegyületek hyperglykémias emlősök vércukor szintjét képesek csökkenteni és hasznosak a nem inzulinfüggő 2-típusú diabetes mellitus kezelésében, előnyösen a humán gyógyászatban.

A nem inzulinfüggő diabetes mellitusz (2-típusú diabetesz) kezelése rendszerint diétából és tornából, valamint orális hipoglikémias szerekből, súlyosabb esetekben inzulinból áll. Az orális szerek rendszerint szulfonil-karbamidok és biguanidok. Amíg a szulfonil-karbamidok értékesek a 2-típusú diabetesz kezelésénél, hipoglikémias epizódok léphetnek fel, és más toxikus tünetek fordulhatnak elő, amelyek ezen vegyületek alkalmazását korlátozzák.

Ezen kívül a hatékonyság primer és szekunder hiánya is gyakran fellép. Hasonlóképpen a biguanidok alkalmazása is csökkenőben van, mert toxikus tejsav acilózis fellépése függ össze al-

kalmazásukkal. Folyamatosan szükség van tehát kevésbé toxikus és hatékonyabb hipoglikémiás szerekre.

Az 5-[(1- és 2-naftalenil)-szulfonil]-2,4-tiazolidin-dionok (Zask és Jirkovsky, USP 4 997 948, 1991) és az 5-[(1- és 2-naftalenil)-tio]-2,4-tiazolidin-dionok (Zask és Jirkovsky, 5 068 342, 1991) és az 5-[arilszulfonil]-2,4-tiazolidin-dionok (Zask és munkatársai, J. Med. Chem. 1990, 33, 1418-1423) már korábbról ismeretesek mint antidiabetikumok. A találmány szerinti (I) általános képletű vegyületek annyiban különböznek, hogy egy 5-[3-aril-prop-2-inil]-csoportot is tartalmaznak. Ez az utóbbi csoport fokozza az 5-aril-szulfonil-2,4-tiazolidin-dionok antidiabetikus hatását. A 2-[(4-metil-fenil)-szulfonil]-5-fenil-pent-4-in-savat (BM13907) (A) [Wolff és munkatársai, USP 4 933 367, 1990; Freund és munkatársai, Arch. Pharmacol. **1989**, 340 (suppl. R40) Abstract 117; Obermaier-Kusser: Biochem. J. **1989**, 261, 699] is leírták mint antidiabetikumot. Az (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek annyiban különböznek, hogy az A karboxilcsoportja helyén 2,4-tiazolidin-dion-gyűrűt tartalmaznak.

Más leírásokban is szerepelnek olyan vegyületek, amelyek 2,4-tiazolidin-dion-gyűrűt tartalmaznak, és antidiabetikus hatással rendelkeznek. Ilyenek a ciglitazon [USP 4 461 902; Sohda és munkatársai: Chem. Pharm. Bull., 30, 3580 (1982)], és ismeretes számos hatásos analóg: pioglitazon [Sohda és munkatársai: Arzneim.-Forsch./Drug. Res. 40, 37 (1990)], englitazin [Stevenson és munkatársai, Metabolism. 40, 1268 (1991)]; CS-045 [Metabolism, 40, 1213 (1991)] és mások [Hulin és munkatársai: J. Med. Chem. 35, 1853 (1992); Sohda és munkatársai: J. Med. Chem. 35, 2617 (1992)]. A fenti leírásokban említett 2,4-

-tiazolidin-dion-tartalmú vegyületek azonban nem tartalmazzak 5-(aril-szulfonil), 5-(aril-szulfanil) vagy 5-[3-aril-prop-2-inil]-csoportot, melyek viszont a találmány szerinti vegyületekben fordulnak elő.

Leírtak olyan vegyületeket, amelyekben a kén a 2,4-tiazolidin-dion-gyűrű 5-helyzetében kapcsolódik. [Japan Kokai 78 40, 770; Japan Kokai 78 46 973; Mikrobiol. Zh. (Kiev) 32, 518-520 (Ukrain) (1972); Ger. Offen. DE 3 048 059]. Ezek azonban annyiban különböznek a találmány szerinti vegyületektől, hogy a 2,4-tiazolidin-dion-gyűrű nitrogénje szubsztituált, vagy a kénatom szulfonsav formájában fordul elő. Ezen kívül ezek a vegyületek nem szulfonok, és nem tartalmazzak naftalingyűrűt. Ezek a vegyületek továbbá csak tartósító (rothadásgátló) és antibiotikus tulajdonságokkal rendelkeznek.

A jelen találmány új 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dionokra és 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dionokra vonatkozik, mely vegyületeket az (I) képlet mutat be. Ezek a vegyületek antihyperglykémias hatással rendelkeznek, melynek révén csökkentik a db/db (C57BL/KsJ) egér plazma glükózszintjét, és csökkentik az ob/ob (C57B1/6J) egér plazma glükózszintjét és inzulinszintjét. Ezek humán nem-inzulinfüggő 2-típusú diabetes mellitus modellek.

Az (I) általános képletű vegyületekben - a képletben

Ar jelentése fenil-, 2-naftil-, alkil-szubsztituált fenil-, alkoxi-szubsztituált fenil-, halogén-szubsztituált fenil-, 2-piridinil-, szubsztituált 2-piridinil-, 3-piridinil-, 4-piridinil-, 2-kinolinil-, 2-pirimidinil-, 2-benzoxazolil-, 2-benzotiazolil-, 2-

-benzimidazolil-, 2-furanil-, 2-benzo[b]furanil-, 2-tienil-2-beno[b]tienil-csoport,

n értéke 0 vagy 2,

Ar' jelentése fenil-, alkil-szubsztituált fenil-, perfluor-alkil-szubsztituált fenil-, halogén-szubsztituált fenil-, alkoxi-szubsztituált fenil-, perfluor-alkoxi-szubsztituált fenil- vagy alkiltio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport.

Előnyös (I) általános képletű találmány szerinti vegyületek azok, ahol

Ar jelentése fenil-, alkil-szubsztituált fenil-, halogén-szubsztituált fenil- vagy 2-piridinil-csoport,

n értéke 2,

Ar' jelentése fenil-, halogén-szubsztituált fenil- vagy perfluor-alkoxi-csoporttal szubsztituált fenilcsoport.

A legelőnyösebb találmány szerinti vegyületekhez tartoznak a következők:

5-[3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(piridin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion,

5-[3-(4-fluor-fenil)-prop-2-inil]-5-(piridin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion,

5-[3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(4-fluor-benzol-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion,

5-(4-fluor-benzol-szulfonil)-5-[3-(4-fluor-fenil)-prop-2-inil]-tiazolidin-2,4-dion,

5-benzol-szulfonil-5-[3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-tiazolidin-2,4-dion,

5-benzol-szulfonil-5-[3-(3,5-bisz-trifluor-metil-fenil)-prop-2-inil]-tiazolidin-2,4-dion,

5-[3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(4-klór-benzol-szulfonil)-
-tiazolidin-2,4-dion,

5-[3-(4-bróm-fenil)-prop-2-inil]-5-(toluol-4-szulfonil)-
-tiazolidin-2,4-dion, és

5-[3-fenil-prop-2-inil]-5-(toluol-4-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion.

A találmány szerinti vegyületeket az 1.-5. reakcióvázlattal szemléltetett módon állíthatjuk elő. Az 1. reakcióvázlat szerint kereskedelmi forgalomban kapható (II) általános képletű aril-tiólt reagáltatunk egy bázissal, és az ezután kapott komplexet egy vagy több ekvivalens 5-bróm-tiazolidin-2,4-dionnal reagáltatjuk [Zask és munkatársai, J. Med. Chem. 33, 1418-1423 (1990)], és így (III) képletű 5-aril-szulfanil-tiazolidin-2,4-diont kapunk. A reakciót előnyösen aprotikus oldószerben, például tetrahidrofuránban vagy hexánban hajtjuk végre, és 2 vagy több ekvivalens erős fém amid bázist, például lítium-diizopropil-amidot vagy lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot használunk alacsony hőmérsékleten, például 0 - (-78) °C-ig, majd felmelegítjük szobahőmérsékletre vagy ennél magasabb hőmérsékletre 1 - 10 óra hosszat. Egy másik változat szerint a (III) általános képletű vegyületet protikus oldószerben, például vízben vagy alacsony molekulásúlyú alkohol oldószerben is előállíthatjuk. Ha így járunk el, akkor a (II) képletű aril-tiólt 2 vagy több ekvivalens alkálifém-karbonáttal vagy hidrogén-karbonát bázissal, például nátrium-karbonáttal vagy kálium-hidrogén-karbonáttal reagáltatjuk 0 °C-tól szobahőmérsékletig. Hozzáadunk 1 vagy több ekvivalens 5-bróm-tiazolidin-2,4-diont, és a reakcióidő 1 órától 2 napig változhat.

A (III) általános képletű vegyületet ezután oxidáljuk, és így (V) képletű 5-aril-szulfanil-tiazolidin-2,4-diont kapunk, majd Zask

és munkatársai [J. Med. Chem. 33, 1418-1423 (1990)] eljárása szerint az oxidációt előnyösen 2 - 20 ekvivalens vizes hidrogén-peroxid feleslegének alkalmazásával végezzük ecetsavban szobahőmérsékleten vagy ennél magasabb hőmérsékleten, például 30 - 80 °C-on, 1 - 10 óra hosszat. Egy másik változat szerint a megfelelő oxidációt hatékonyan végezhetjük kálium-peroxi-monoszulfáttal is. A kálium-peroxi-monoszulfátot (KHSO_5) a kereskedelembe inert komponensekkel, kálium-hidrogén-szulfáttal (KHSO_4) és kálium-szulfáttal (K_2SO_4) 2:1:1 arányú komplex formájában árulják. Ezt a komplexet oxon védjegy alatt hozzák forgalomba. A (III) képletű vegyületet alacsony molekulású alkohol oldószerben, például metanolban feloldjuk, és hozzáadjuk oxon vizes oldatához, amely 2 vagy több ekvivalens KHSO_5 hatóanyagot tartalmaz. A reakció hőmérséklete 0 - 50 °C-ig változhat, és a reakcióidő 30 perctől 2 napig változik. További változatként egy perbenzoesav-reagenst, például metaklór-perbenzoesavat is használhatunk a (III) általános képletű vegyület (V) általános képletű vegyületté történő alakításához. Előnyösen 2 vagy több ekvivalens perbenzoesavat használunk, előnyösen halogénezett szénhidrogén oldószerben, például kloroformban, szobahőmérsékleten, 1 órától több napig.

Az (V) képletű vegyületet előállíthatjuk úgy is, hogy egy vagy több ekvivalens (IV) általános képletű alkálifém-aril-szulfínátot reagáltatunk 5-bróm-tiazolidin-2,4-dionnal. Az átalakításhoz használt oldószerek közül előnyösek a poláros aprotikus oldószerek, például dimetil-formamid, tetrahidrofurán és protikus oldószerek, például alacsony molekulású alkoholok vagy víz. A (IV) képletű alkálifém-aril-szulfonátot reagáltathatjuk 5-bróm-

-tiazolidin-2,4-dionnal fázistranszfer katalizátor, például Aliquat 336 (trikaprilil-metil-ammónium-klorid) alkalmazásával G. Baum és munkatársai módszere szerint [Synthesis 56-59 (1987)].

A (IV) általános képletű alkálifém-szulfínátot úgy is előállíthatjuk, hogy egy (II) képletű aril-tiólt 2 ekvivalens vizes hidrogén-peroxiddal oxidálunk alkálifém-hidroxid, például nátrium-hidroxid jelenlétében vízben, vagy vizes alacsony molekulású alkohol oldószerben, A (IV) képletű alkálifém-aril-szulfonátot előállíthatjuk úgy is, hogy egy (XI) képletű aril-szulfonil-kloridot redukálunk. Ezt az átalakítást előnyösen Chew Lee és Lamar Field [Synthesis 391-397 (1990)] módszere szerint végezzük, ahol egy (XI) képletű szulfonil-kloridot reagáltatunk 2 ekvivalens p-tio-krezollal és 2 ekvivalens trietil-aminnal diklór-metánban -78 °C-on szobahőmérsékleten. Az aril-szulfinsavat, amely a vizes savas feldolgozással keletkezik, alkálifém-hidroxiddal kezelve (IV) képletű alkálifém-arilszulfínátot kapunk.

Az (V) képletű vegyületek két primer helyzettel rendelkeznek, melyeket alkilezőszerekkel bázis jelenlétében alkilezhetünk. Ezek a helyek a tiazolidin-dion 5-ös szénatomja és a tiazolidin-dion nitrogénatomja. A találmány szerinti vegyületek kívánt alkilezési pontja az (V) képletű vegyület 5-ös szénatomja. Hogy megakadályozzuk az (V) képletű vegyület nitrogénatomján végbemenő alkilezést, a nitrogént megfelelő alkilező védőcsoporttal védhetjük. Ezt a funkciót a tritil (trifenil-metán) csoport tölti be. A tritil-csoportot úgy vezetjük be a molekulába, hogy az (V) képletű vegyületet 1 mólekvalens trifenil-metán-kloriddal reagáltatjuk 1 mólekvalens tercier-amin bázis, például trietil-amin jelenlété-

ben, előnyösen halogénezett szénhidrogén oldószerben, 0 °C-on vagy szobahőmérsékleten.

A 2. reakcióvázlat szerint a (IX) képletű (3-aril-prop-2-inil)-bromidokat úgy állíthatjuk elő, hogy egy (VII) képletű kereskedelmi forgalomban lévő aril-jodidot kétlépéses eljárással reagáltatjuk. Az első lépésben egy (VIII) képletű vegyületet állítunk elő (VII) képletű vegyület és egy vagy több ekvivalens propargil-alkohol reagáltatásával katalitikus mennyiségű palládium(II)-reagens, például diklór-bisz(trifenil-foszfín) palládium(II) és katalitikus mennyiségű réz(I) reagens, például réz(I)-jodid jelenlétében. Ezt a reakciót egy vagy több ekvivalens szekunder vagy tercier-amin, például dietil-amin vagy trietil-amin jelenlétében is végrehajthatjuk. A szekunder vagy tercier-amint oldószerként használhatjuk, vagy használhatunk halogénezett szénhidrogén oldószert, például kloroformot. Rendszerint legfeljebb szobahőmérséklettől 80 °C-ig terjedő hőmérsékleten dolgozunk, és a reakcióidő 1 órától 2 napig változhat. A (IX) képletű vegyületet legelőnyösebben a (VIII) képletű vegyületből állítjuk elő úgy, hogy a (VIII) képletű vegyületet 0,5 - 1 mólekvalens foszfor-tribromiddal reagáltatjuk vízmentes éter oldószerben, amely piridint tartalmaz. Ezt a reakciót előnyösen 0 °C-tól szobahőmérsékletig, 1 - 30 óra hosszat hajtjuk végre.

Az (I) képletű vegyületeket a (III), (V) vagy (VI) általános képletű vegyületek (IX) általános képletű vegyületekkel történő alkilezésével állítjuk elő.

A 3. reakcióvázlat szerint a (VI) képletű tiazolidin-dion 5-ös szénatomján lévő hidrogént egy vagy több ekvivalens bázis hatására eltávolítjuk. Bázisként rendszerint alkálifém-hidrideket, pél-

dául nátrium-hidridet, alkálifémet, alkálifém-alkileket, például butil-lítiumot vagy alkálifém-amidot, például lítium-diizopropil-amidot használunk. Oldószerként használhatunk tetrahidrofuránt vagy dimetil-formamidot, és a hőmérséklet -78°C -tól szobahőmérsékletig terjed. A (VI) képletű vegyület protonmentesítése után a (IX) képletű bromidot visszük rá, és a reakciót rendszerint 0°C -on keverés közben vagy szobahőmérsékleten 1 - 48 óra hosszat hajtjuk végre, és így kapjuk a (X) általános képletű vegyületet, amelyet utána savval kezelve eltávolítjuk a trifenil-metán védőcsoportot. Savként rendszerint 1 vagy több ekvivalens trifluor-ecetsavat vagy hangyasavat használunk. Ezt a savat oldószerként is használhatjuk, vagy oldószerként halogénezett szénhidrogént, például diklór-metánt alkalmazunk. A reakciót rendszerint 0°C -on vagy szobahőmérsékleten, 10 perctől 2 óráig hajtjuk végre.

A 4. reakcióvázlat szerint a (I) képletű 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfanil)-tiazolidin-2,4-diont a (III) általános képletű 5-(aril-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion és 2 vagy több ekvivalens bázis reagáltatásával állíthatjuk elő. 2 ekvivalens bázis hatására a tiazolidin-dion nitrogénatomjáról és az 5-ös helyzetű szénatomból is eltávolítjuk a protont, és így dianion keletkezik. Ezt a protonmentesítést bázisként alkálifém-hidridekkel, például nátrium-hidriddel, alkálifém-alkilekkel, például butil-lítiummal vagy alkálifém-amid bázisokkal, például lítium-diizopropil-amiddal vagy lítium-bisz(trimetil-szilil)-amiddal hajthatjuk végre. Oldószerként használhatunk az alkálifém-amid bázisok esetében tetrahidrofuránt, és az alkálifém-hidrid bázisok esetében tetrahidrofuránt vagy dimetil-formamidot. A reakció hőmérséklete -78°C -tól szobahőmérsékletig változhat. 2 perctől 1 óráig a bázis

bevitele után 1 vagy több ekvivalens (IX) képletű megfelelő (3-aril-prop-2-inil)-bromidot adunk hozzá, és a reakcióelegyet 0 °C-on vagy szobahőmérsékleten 1 órától 3 napig keverjük. Az alkilezés kizárólag a tiazolidin-dion 5-ös szénatomján megy végbe, és (I) képletű -[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion keletkezik.

Az 5. reakcióvázlat szerint az (I) általános képletű 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-diont előállíthatjuk úgy, hogy egy (V) általános képletű 5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-diont 2 vagy több ekvivalens bázissal reagáltatunk. 2 ekvivalens bázis hatására mind a tiazolidin-dion nitrogénatomjáról, mind a tiazolidin-dion 5-ös szénatomjáról a protont eltávolítjuk, és dianion keletkezik. Ehhez bázisként használhatunk alkálifém-hidrideket, például nátrium-hidridet, alkálifém-alkileket, például butil-lítiumot vagy alkálifém-amid bázisokat, például lítium-diizopropil-amidot, vagy lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot. Oldószerként használhatunk tetrahidrofuránt az alkálifém-amid bázisokhoz, és tetrahidrofuránt vagy dimetil-formamidot az alkálifém-hidrid bázisokhoz. A reakció hőmérséklete -78 °C-tól szobahőmérsékletig változhat, és a bázis bevezetése után 2 perctől 1 óráig egy vagy több ekvivalens megfelelő (IX) képletű (3-aril-prop-2-inil)-bromidot adunk a reakcióelegyhez, és 0 °C-on vagy szobahőmérsékleten 1 órától 3 napig keverjük. Az alkilezés kizárólag a tiazolidin-dion 5-ös szénatomján megy végbe, és így (I) általános képletű 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-diont kapunk.

A találmány szerinti vegyületeket úgy is előállíthatjuk, hogy egy (B) általános képletű vegyületet - ahol Ar és n jelentése a

fenti, és R^1 hidrogénatom vagy eltávolítható védőcsoport, (C) képletű vegyülettel reagáltatunk, ahol Ar^1 jelentése a fenti és R^2 jelentése kilépő csoport, a reakciót bázis jelenlétében hajtjuk végre, hogy a tiazolidindion 5-ös szénatomjára bevigyük a 3-arilprop-2-inil-szubsztituenst, és kívánt esetben az eltávolítható védőcsoportot eltávolítjuk, az (I) általános képletű vegyületet pedig gyógyászatilag elfogadható sója formájában nyerjük ki. Ha R^1 jelentése hidrogénatom, akkor az eljárást a fenti 4. vagy 5. reakcióvázlat szerint is végrehajthatjuk. Ezesetben meg kell jegyezni, hogy a használt bázisnak erősnek kell lenni, azaz elég erősnek ahhoz, hogy a tiazolidin-dion-gyűrű 5-ös szénatomján és a tiazolidindion-gyűrű nitrogénatomján is eltávolítsa a protont. Egy másik találmány szerinti eljárás szerint egy (B) képletű vegyület - ahol R^1 védőcsoport, (C) képletű vegyülettel reagáltatunk. Ezt a 3. reakcióvázlat szerint hajthatjuk végre. A (VI) képletű 5-(arilszulfonil)-3-(trifenil-metil)-tiazolidin-2,4-dionok előállítását a 3. reakcióvázlat szerinti reakcióhoz az 1. reakcióvázlat szerint hajthatjuk végre. Ha olyan (I) általános képletű vegyület a végtermék, ahol n értéke 0, akkor az eljárást úgy hajtjuk végre, hogy az (V) képletű vegyület helyett (III) képletű vegyületet használunk, a trifenil-metán-kloridos reakcióban 1 mólekvivalens bázis jelenlétében és a kapott 5-(arilszulfenil)-3-tritil-tiazolidin-2,4-diont használjuk a (VI) képletű vegyület helyett.

A találmány szerint hiperglikémiás emlősökben csökkentjük a vércukorszintet úgy, hogy az emlősöknek hatékony mennyiségű egy vagy több itt leírt vegyületet adagolunk a vércukorszint csökkentésére. Ezzel tehát emlősök hiperglikémiáját kezeljük oly módon, hogy az emlősnek hatékony mennyiségű egy vagy több itt le-

írt vegyületet adagolunk. Előnyösen az embert kezeljük, a találmány szerinti vegyületeket hiperlipidémia és diabéteszes komplikációk, például neuropátia, nefropátia, retinopátia és szürkehályog kezelésére is használhatjuk. A hatékonyság fokozására a találmány szerinti vegyületeket kombinálhatjuk inzulinnal, szulfonil-karbamidokkal, biguanidinokkal, aldóz reduktáz inhibitorokkal és hipolipidémiás szerekkel is.

A találmány szerinti vegyületek dózisa függ a választott vegyülettől és az adagolás módjától. Továbbá változhat a kezelendő pácienstől is. Általában a találmány szerinti vegyületeket olyan koncentráció szinten adagoljuk, amely káros mellékhatás nélkül biztosítja a védőhatást. Például a találmány szerinti vegyületet rendszerint 10 - 250 mg/testsúly kg dózisban adagoljuk naponta egyszer vagy elosztva hetenként 2-4 alkalommal. A kezelendő pacienseknek adandó optimális dózist a kezelésért felelős személy határozza meg. Általában kezdetben alacsonyabb dózisokat használunk, majd a dózis növelhető a legelőnyösebb dózis meghatározására.

A találmány kiterjed a vércukor csökkentő hatású gyógyászati készítményekre is, ezek a készítmények egy vagy több találmány szerinti vegyület elegyét vagy gyógyászatilag megfelelő sóját és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaznak, melyeket azután ugyanúgy lehet adagolni, mint a vegyületeket önmagukat.

A találmány szerinti vegyületek gyógyászatilag elfogadható szervetlen és szerves bázisokkal sókat képeznek. Ezek a sók ugyanolyan hatásosak, mint a sav és szintén a találmányhoz tartoznak. Megfelelő szervetlen bázisok, amelyekből ezen sókat képezhetjük, például a hidroxidok, karbonátok vagy hidrogén-

-karbonátok, amelyeket gyógyászatiilag elfogadható alkálifémekből vagy alkáliföldfémekből képezhetünk, például lítiumból, nátriumból, káliumból, magnéziumból, kalciumból, stb. Szerves bázisként használhatunk primer és szekunder aminokat, például metil-amint, benzatint (N,N¹-dibenzil-etilén-diamint), kolint, dietanol-amint, etilén-diamint, meglumint (N-metil-glukamint), benetamint (N-benzil-fenetil-amint), dietilamint, piperazint, trometamint (2-amino-2-hidroxi-metil-1,3-propándiolt), prokaint, stb. Megemlíthetők továbbá a kvaterner sók, például tetraalkil, például tetrametil, alkil-alkanol, például metil-trietanol, ciklusos, például N,N-dimetil-morfolin-ammóniumsók. Elvben valamennyi ammóniumsó alkalmazható, amelyik fiziológiailag kompatibilis.

A megfelelő sókká alakítást könnyen elvégezhetjük úgy, hogy a savat megfelelő bázissal reagáltatjuk rendszerint 1 ekvivalens mennyiségben egy társoldószerben. A sót úgy izoláljuk, hogy szárazra pároljuk, vagy egy nem oldószert adunk hozzá. Így például szervetlen sók esetében előnyös a savat feloldani, vagy a vegyületet, hidroxidot, karbonátot, vagy hidrogén-karbonátot tartalmazó vízben oldjuk, amely a kívánt szervetlen sónak megfelelő. Az oldatot lepároljuk, vagy mérsékelt polaritású vízzel elegyedő oldószert, például rövid szénláncú alkanolt, például butanolt vagy rövid szénláncú alkanolt, például etil-metil-ketont adunk hozzá, és így kapjuk a szilárd szervetlen sót. Aminsó esetében előnyös, hogyha mérsékelt vagy alacsony polaritású társoldószert, például etanolt, etil-acetátot vagy benzolt használunk. Az oldószert lepároljuk vagy elegyedő alacsony polaritású hígítószert, például benzolt vagy n-hexánt hozzáadva kapjuk a szilárd sót. A kvaterner ammóniumsókat úgy állítjuk elő, hogy a vegyületet kvaterner am-

mónium-hidroxiddal keverjük vizes oldatban, majd a vizet lepároljuk.

A találmány szerinti vegyületeket klinikailag adagolhatjuk emlősöknek, beleértve az embert is, orális vagy parenterális adagolással. Az orális adagolás vagy önmagában, vagy kombinálva szilárd vagy folyékony, gyógyászatilag elfogadható hordozóval vagy hígítóval, például keményítővel, tejjel, cukorral, bizonyos típusú agyagokkal, vízzel, növényi vagy ásványi olajokkal történhet, és így tablettát, kapszulát, port, szirupot, oldatot, szuszpenziót stb. készítünk. Parenterális adagolásra a hatóanyagot kombinálhatjuk vizes vagy szerves oldószerrel, injektálható oldat vagy szuszpenzió előállítására, így például a szezámolajos vagy mogyoróolajos oldatokat, vizes oldatokat használunk, és a vegyületeket oldékony gyógyászatilag elfogadható sók formájában alkalmazzuk. Az injektálható oldatokat, melyeket így állítunk elő, adagolhatjuk intravénásan, intraperitoneálisan, szubkután vagy intramuszkulárisan. A találmány szerinti vegyületeket kúp formájában is adagolhatjuk.

A találmány további részleteit a következő példákkal illusztráljuk.

1. példa

5-(Toluol-4-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]

5,0 g, 25,5 mmól [Zask és munkatársai: J. Med. Chem. 33, 1418-1423 (1990)] 5-bróm-tiazolidin-2,4-dion és 3,17 g, 25,5 mmol (II) képletű p-tiokrezol 200 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához -78 °C hőmérsékleten hozzáadjuk cseppenként 56 ml, 56 mmol lítium-bisz(trimetil-szilil)-amid 1 mólos oldatát. 30

perc múlva a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük, további 1 óra múlva a pH értékét 2 n sósav hozzáadásával 1-re állítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 3 x 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk. Gyorskromatografáljuk, petroléter és etil-acetát 3:2 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk fehér szilárd anyag formájában, 4,4 g mennyiségben, 72 %-os termeléssel.

Olvadáspont: 124-126 °C.

NMR (CDCl₃): δ 8,08 (s, 1H, NH); 7,48 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH), 7,18 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH), 5,32 (s, 1H, CH);

MS (EI): 239 (M⁺, 90 %), 196 (18 %), 123 (100 %).

2. példa

5-(Piridin-2-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) általános képletű vegyület]

28,24 g, 0,144 mmól 5-bróm-tiazolidin-2,4-dion és 16,0 g, 0,144 mól (II) képletű 2-merkaptó-piridin 200 ml vízmentes tetrahidrofuranos oldatához -78 °C-on 40 perc alatt hozzácsepegtetünk 317 ml, 0,317 mól lítium-bisz(trimetil-szilil)-amidot 1 mólos hexános oldat formájában. 30 perc múlva a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegítjük. További 3 óra múlva a pH-t 10 %-os sósav hozzáadásával 1-re állítjuk. A fázisokat elválasztjuk, a vizes fázist 2 x 500 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített szerves fázist 500 ml vízzel, 500 ml telített konyhasóoldattal mossuk, magnézium-szulfát felett szárítjuk és bepároljuk. 30,45 g, 93 % zöld színű szilárd cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 118-120 °C;

NMR (DMSO, d^6): δ 12,35 (s, 1H, NH); 8,39 (d, $J = 5,3$ Hz, 1H, PirH); 7,69 (dd, $J = 7,3, 8,3$ Hz, 1H, PirH); 7,42 (d, $J = 8,3$ Hz, 1H, PirH); 7,19 (dd, $J = 5,3, 7,3$ Hz, 1H, PirH); 6,31 (s, 1H, CH);
MS(EI): 226 (MI, 12%), 155 (10%), 79 (100 %);
Analízis ($C_8H_6N_2O_2S_2$): C, H, N.

Az 1. példa szerinti eljárással a 3. és 4. példa (III) képletű vegyületeit állítjuk elő a megfelelő (II) képletű aril-merkaptánból és 5-bróm-tiazolidin-2,4-dionból.

3. példa

5-(Kinolin-2-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]

2-kinolin-tiolból: olvadáspont: 227-229 °C.

4. példa

5-(Naftalin-2-szulfanil)-tiazoidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]

Irodalom: Zask és munkatársai: J. Med. Chem. 33. 1418-1423 (1990).

5. példa

5-(4-Fluor-fenil-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]

15 g, 76,5 mmól 5-bróm-tiazolidin-2,4-diont adunk 9,8 g, 76,5 mmól (II) képletű 4-fluor-tiofenol, 27,75 g, 262 mmól nátrium-karbonát és 120 ml víz 0 °C-ra hűtött, mechanikusan kevert oldathoz. 16 óra múlva a reakcióelegyet 500 ml vízzel hígítjuk, koncentrált sósavval pH 1-re savanyítjuk és leszűrjük. A kapott szilárd anyagot vízzel és petrol-éterrel mossuk, vákuumban szárítjuk. 14,05 g, 75 % fehér szilárd cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 99-100 °C;

NMR (DMSO, d^6): δ 12,14 (s, 1H, NH); 7,66 (t, $J = 8,0$ Hz, 2H, ArH); 7,29 (t, $J = 8,5$ Hz, 2H, ArH); 6,05 (s, 1H, CH);

MS (EI): 243 (M⁺, 100%), 200 (30 %), 128 (60 %), 127 (50 %).

Analízis: (C₉H₆FNO₂S₂): C, H, N.

Az 5. példa szerinti eljárással a 6.-10. példa szerinti (III) képletű vegyületeket állítjuk elő a megfelelő (II) képletű aril-merkaptánból és 5-bróm-tiazolidin-2,4-dionból.

6. példa

5-(Benzolszulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]

Tiofenolból: olvadáspont: 103-107,5 °C.

7. példa

5-(4-Klór-fenil-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]

4-klór-tiofenolból: olvadáspont: 109-110 °C.

8. példa

5-(4-Bróm-fenil-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]

4-bróm-tiofenolból: olvadáspont: 115-117 °C.

9. példa

5-(4-Metoxi-fenil-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]

4-metoxi-tiofenolból: olvadáspont: 89-91 °C.

10. példa

5-(Toluol-3-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]

m-Tio-krezolból: olvadáspont: 61,5-64 °C.

11. példa

5-(4-Fluor-fenil-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület]

50,4 ml, 0,489 mól 30 %-os hidrogén-peroxidot 1 óra 20 perc alatt hozzácsepegtetjük 11,9 g, 48,9 mmól 5. példa szerinti (III) képletű 5-(4-fluor-fenil-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion 457 ml jég-ecettel 60 °C-on készített mechanikusan kevert oldatához. További 3 óra múlva a reakcióelegyet szobahőmérsékletre hűtjük, és bepároljuk. A maradékot vízzel és etil-acetáttal kirázzuk. Az etil-acetátos fázist magnézium-szulfáton szárítjuk, bepároljuk. 10,9 g, 81 % fehér szilárd cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 190-196 °C.

NMR (DMSO, d⁶): δ 12,78 (széles s, 1H, NH); 8,00 (m, 2H, ArH);

7,58 (t, J = 8,9 Hz, 2H, ArH); 6,70 (s, 1H, CH);

MS (CI): 276 (M+H, 100 %);

Analízis (C₉H₆FNO₄S₂): C, H, N.

A 11. példa szerinti eljárással a 12-14. példa szerinti (V) képletű vegyületeket állítjuk elő a megfelelő (III) képletű 5-(aril-szulfamil)-tiazolidin-2,4-dionból.

12. példa

5-(Toluol-4-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület]

Az 1. példa szerinti (III) képletű 5-(toluol-4-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dionból állítjuk elő.

Olvadáspont: 73-75 °C.

13. példa

5-(Naftalin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület]

Irodalom: Zask és munkatársai: J. Med. Chem. 33. 1418-1423 (1990).

14. példa

5-(4-Klór-fenil-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület]

A 7. példa szerinti (III) képletű 5-(4-klór-fenil-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dionból állítjuk elő.

Olvadáspont: 143-144,5 °C.

15. példa

5-(Benzol-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület]

10 g, 41,8 mmól 6. példa szerinti (III) képletű 5-(benzol-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion 105 ml metanollal készített oldatát hozzáadjuk 0 °C-on 51,4 g, 83,6 mmól oxon 210 ml vízzel készített mechanikusan kevert szuszpenziójához. A szuszpenziót azonnal szobahőmérsékletre melegítjük, és 3,5 óra múlva az elegyet 1,5 liter vízzel hígítjuk, és a szilárd anyagot leszűrjük. A szilárd

anyagot vízzel mossuk, vákuumban szárítjuk. 8,31 g, 73 % fehér szilárd cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 130-133 °C.

NMR (CDCl₃): δ 8,07 (s, 1H, NH); 7,98 (d, J = 7,2 Hz, 2H, ArH), 7,78 (t, J = 7,5 Hz, 1H, ArH), 7,67 (t, J = 8,1 Hz, 2H, ArH), 5,44 (s, 1H, CH);

MS(EI): 225 (M⁺, 24%), 182 (18%), 153 (12%), 110 (100%).

A 15. példa szerinti eljárással a 16-18. példa szerinti (V) képletű vegyületeket a (III) képletű 5-(arilszulfanil)-tiazolidin-2,4-dionból állítjuk elő.

16. példa

5-(4-Bróm-fenil-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület]

A 8. példa szerinti (III) képletű 5-(4-bróm-fenil-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dionból állítjuk elő.

Olvadáspont: 156,5-158 °C.

17. példa

5-(4-Metoxi-fenil-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület]

A 9. példa szerinti (III) képletű 5-(4-metoxi-fenil-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dionból állítjuk elő.

Olvadáspont: 93-95 °C.

18. példa**5-(Toluol-3-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület]**

A 10. példa szerinti (III) képletű 5-(toluol-3-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dionból állítjuk elő.

Olvadáspont: 96-100 °C.

19. példa**5-(Piridin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület]**

25,7 g, 146 mmól m-klór-perbenzoesavat részletekben 30 perc alatt hozzáadunk 15,0 g, 66,3 mmól 2. példa szerinti (III) képletű 5-(piridin-2-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion 600 ml kloroformmal készített kevert szuszpenziójához szobahőmérsékleten. 18 óra múlva további 4,61 g, 26,4 mmól m-klór-perbenzoesavat adunk hozzá, és a reakcióelegyet még 6 óra hosszat keverjük. A reakcióelegyet jeges fürdőn lehűtjük, és a kapott 18,7 g szilárd anyagot leszűrjük. A kapott szilárd anyag 10 g-os részét gyorskromatográfiásan tisztítjuk, diklór-metán és acetonitril 9:1 arányú elegyével eluálva 4,18 g, 46 % cím szerinti vegyületet kapunk fehér, szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 129-131 °C.

NMR (DMSO, d^6): δ 12.00 (széles s, 1H, NH), 8,85 (d, $J = 4,0$ Hz, 1H, PirH); 8,23 (dd, $J = 6,1, 7,9$ Hz, 1H, PirH), 8,12 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, PirH), 7,85 (dd, $J = 4,0, 6,1$ Hz, 1H, PirH), 6,79 (s, 1H, CH);

MS (EI): 258 (M⁺, 8%), 215 (55%), 123 (2%), 78 (100%).

20. példa**5-(Kinolin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület]**

10,7 ml, 104 mmól 30 %-os vizes hidrogén-peroxidot hozzá-csepegtetünk 8,0 g, 49,6 mmól (II) képletű 2-kinolin-tiol 229 ml 2,5 %-os vizes nátrium-hidroxiddal és 229 ml etanollal készített kevert oldatához. 1 óra múlva a reakcióelegyet bepároljuk, és 8,34 g fehér szilárd anyagot kapunk, amely főleg (IV) képletű nátrium-2-naftalin-szulfínátot tartalmaz. $\leq 32,5$ mmól utóbb kapott vegyület 7 g-ját hozzáadjuk 6,38 g, 32,5 mmól 5-bróm-tiazolidin 53 ml vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához, és a kapott oldatot szobahőmérsékleten 4 óra hosszat keverjük. Dimetil-formamidot vákuumban eltávolítjuk, és a maradékhoz 400 ml vizet adunk. A vizes fázist 2 x 400 ml etil-acetáttal extraháljuk, és az egyesített etil-acetátos fázist telített konyhasóoldaton szárítjuk, bepároljuk. A nyersterméket gyorskromatografáljuk. Diklór-metán és izopropanol 98:2 - 97:3 arányú gradiensevel eluálva 1,1 g, 9 % sárga, szilárd, cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 168-169 °C.

NMR (DMSO, d^6): δ 12,9 (széles s, 1H, NH), 8,85 (d, $J = 8,8$ Hz, 1H, ArH), 8,24 (d, $J = 8,1$ Hz, 1H, ArH), 8,16 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, ArH), 8,02 (dd, $J = 6,9, 8,3$ Hz, 1H, ArH), 7,89 (dd, $J = 6,9, 8,1$ Hz, 1H, ArH), 6,95 (s, 1H, CH);

MS(EI): 308 (MI, 10%), 265 (8%), 145 (18%), 129 (100%), 128 (75%).

Analízis ($C_{12}H_8N_2O_4S_2$): C, H, N.

21. példa

[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]

7,15 g, 30 mmol (VII) képletű p-jód-klór-benzol, 1,75 ml, 30 mmól propargil-alkohol, 0,21 g, 0,3 mmól diklór-bisz(trifenil-foszfín)palládium(II), 29 mg, 0,15 mmól réz(I)jodid és 50 ml dietil-amin szuszpenzióját nitrogén atmoszférában szobahőmérsékleten keverjük, és 20 perc alatt az elegy feloldódik. 5 óra múlva a dietil-amint eltávolítjuk, a nyersterméket vízzel és éterrel kirázzuk, az éteres fázist telített konyhasóoldattal szárítjuk, bepároljuk. Gyorskromatografáljuk, petroléter és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluálva 4,09 g, 82 % (VIII) képletű 3-(4-klór-fenil)-prop-2-in-ol-t kapunk. A 3,47 g, 20,83 mmól (VIII) képletű vegyületet 12 ml vízmentes éterben szuszpendáljuk, és hozzáadunk 0,42 ml piridint. A reakcióelegyet jeges fürdőn lehűtjük, és hozzácsepegtetünk 15 perc alatt 1 ml, 10,42 mmól foszfor-tribromidot, 6 ml vízmentes éterben feloldva. A reakcióelegyet ezután 2,5 óra hosszat szobahőmérsékleten keverjük, jeges fürdőn hűtjük és hozzáadunk tört jeget, majd a reakcióelegyet 200 ml vízhez adjuk és 200 ml éterrel extraháljuk. Az éteres fázist vízzel, telített vizes nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített konyhasóoldattal mossuk, az extraktumot bepároljuk és gyorskromatografáljuk. Petroléter és etil-acetát 9:1 arányú elegyével eluálva 3,38 g, 86 % fehér szilárd terméket kapunk.

Olvadáspont: 41-43 °C.

NMR (CDCl₃): δ 7,37 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH); 7,27 (d, J = 8,7 Hz, 2H, ArH), 4,16 (s, 2H, CH₂).

A 21. példa szerint a 22-33. példák szerinti (IX) képletű vegyületeket állítjuk elő a megfelelő kereskedelmi forgalomban hozzáférhető (VII) képletű aril-jodidokból vagy (VIII) képletű 3-aril-prop-2-in-ol-ból.

22. példa

[3-Benzol-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]

3-benzol-prop-2-in-ol-ból [(VIII) képletű vegyület] állítjuk elő: olaj, NMR (CDCl₃): δ 7,43 (m, 2H, ArH); 7,33 (m, 3H, ArH); 4,16 (s, 2H, CH₂).

23. példa

[3-[4-(Fluor-fenil)]-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]

(VII) képletű p-fluor-jód-benzolból állítjuk elő: olaj;

MS (EI): 212 (MI, 8%), 214 (MI, 8%), 133 (100%).

24. példa

[3-[4-(Metil-fenil)]-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]

P-metil-jód-benzolból állítjuk elő [(VII) képletű vegyület]: olaj;

MS (EI): 208 (MI, 8%), 210 (MI, 8%), 129 (100%).

25. példa

[3-[4-(Trifluor-metil-fenil)]-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]

(VII) képletű p-jód-(trifluor-metil)-benzolból állítjuk elő: olaj;

NMR (CDCl₃): δ 7,57 (d, J = 8,6 Hz, 2H, ArH), 7,52 (d, J = 8,6 Hz, 2H, ArH), 4,13 (s, 2H, CH₂).

26. példa**[3-[4-(Bróm-fenil)]-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]**

Para-bróm-jód-benzolból állítjuk elő [(VII) képletű vegyület];
olvadáspont: 50-51 °C.

27. példa**[3-[4-(Metoxi-fenil)]-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]**

A (VII) képletű p-jód-anizolból állítjuk elő: olaj;
NMR (CDCl₃): δ 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H, ArH), 6,83 (d, J = 8,8 Hz, 2H, ArH), 4,16 (s, 2H, CH₂); 3,80 (s, 3H, CH₃).

28. példa**[3-[4-(Trifluor-metoxi-fenil)]-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]**

A (VII) képletű p-trifluor-metoxi-jód-benzolból állítjuk elő:
olaj;
NMR (DMSO, d⁶): δ 7,58 (d, J = 8,8 Hz, 2H, ArH), 7,37 (d, J = 8,8 Hz, 2H, ArH), 4,49 (s, 2H, CH₂).

29. példa**[3-[3-(Klór-fenil)]-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]**

(VII) képletű m-klór-jód-benzolból állítjuk elő: olaj;
NMR (CDCl₃): δ 7,44 (s, 1H, ArH); 7,32 (m, 2H, ArH); 7,28 (m, 2H, ArH); 4,14 (s, 2H, CH₂).

30. példa

[3-[2-(Klór-fenil)]-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]

(VII) képletű o-klór-jód-benzolból állítjuk elő: olaj;

NMR (CDCl₃): δ 7,48 (dd, $j = 1,9, 7,3$ Hz, 1H, ArH); 7,40 (dd, $J = 1,5, 8,1$ Hz, 1H, ArH), 7,25 (m, 2H, ArH), 4,21 (s, 2H, CH₂).

31. példa

[3-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]

A (VIII) képletű 3-[3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil]-prop-2-in-ol-ból állítjuk elő: olvadáspont: 30-31 °C.

32. példa

[3-[4-(Metil-tio-fenil)]-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]

(VII) képletű p-jód-tioanizolból állítjuk elő: olaj;

NMR (DMSO, d⁶): δ 7,36 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, ArH), 7,22 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, ArH); 4,48 (s, 2H, CH₂).

33. példa

[3-(3,5-Bisz(fluor)-fenil)-prop-2-inil]-bromid [(IX) képletű vegyület]

(VII) képletű 3,4-difluor-jód-benzolból állítjuk elő: olaj;

MS (EI): 231 (MI, 16%), 233 (MI, 16%), 151 (100 %).

34. példa

N-(Trifenil-metil)-5-(toluol-4-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(VI) képletű vegyület]

2,67 g, 9,58 mmól trifenil-metil-kloridot hozzáadunk szobahőmérsékleten 1,30 g, 4,79 mmól 12. példa szerinti 5-(toluol-4-

-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület], 0,67 ml, 4,79 mmól trietil-amin és 6,5 ml diklór-metán oldatához. 1 óra múlva hozzáadunk 300 ml vizet, és a szerves anyagot 2 x 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az egyesített extraktumokat telített konyhasóoldaton, magnézium-szulfát felett szárítjuk, bepároljuk és gyorskromatográfiásan tisztítjuk, petroléter és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluálva 1,1 g, 45 % fehér szilárd cím szerinti vegyületet kapunk, amely 105-110 °C-on olvad.

NMR (CDCl₃): δ 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H, ArH); 7,48 (d, J = 8,1 Hz, 6H, CPh₃H), 7,38 (d, J = 8,3 Hz, 2H, ArH), 7,23 (m, 9H, CPh₃H), 5,13 (s, 1H, CH); 2,46 (s, 3H, CH₃).

35. példa

N-(Trifenil-metil)-5-[3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(toluol-4-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(X) képletű vegyület]

93 mg, 3,10 mmól nátrium-hidrid 80 %-os ásványi olajjal készített diszperzióját hozzáadjuk 1,06 g, 2,07 mmól 34. példa szerinti (VI) képletű N-(trifenil-metil)-5-(toluol-4-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion 9 ml 0 °C-on vízmentes dimetil-formamiddal készített oldatához száraz nitrogén atmoszférában. 20 perc múlva hozzáadunk 0,52 g, 2,27 mmól 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromidot, és a reakcióelegyet további 20 percig 0 °C-on keverjük. Hozzáadunk 60 ml telített vizes ammónium-kloridot, majd 60 ml vizet. 10 percig keverjük, a szilárd anyagot leszűrjük, vízzel mossuk, petroléterrel eldörzsöljük és 1,16 g, 90 % szürke szilárd cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 221-223 °C.

NMR (CDCl₃): δ 7,80 (d, J = 8,2 Hz, 2H, ArH); 7,45 (d, J = 7,5 Hz, 6H, CPh₃H); 7,35 (d, J = 8,2 Hz, 2H, ArH); 7,14 (m, 11H, ArH,

CPh₃H); 6,98 (d, J = 8,5 Hz, 2H, ArH); 3,29 (d, J = 16,7 Hz, 1H, CH₂); 3,12 (d, J = 16,7 Hz, 1H, CH₂), 2,46 (s, 3H, CH₃).

36. példa

5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(toluol-4-szulfonil)- -tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]

0,32 ml, 4,07 mmól trifluor-ecetsavat szobahőmérsékleten hozzáadunk 1,29 g, 1,94 mmól 35. példa szerinti (X) képletű N-(trifenil-metil)-5-[3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(toluol-4-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion 2 ml diklór-metánnal készített kevert szuszpenziójához. Azonnal feloldódik, 1 óra múlva a reakcióelegyet 200 ml vízhez adjuk és 200 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az etil-acetátos fázist vízzel és telített konyhasóoldattal mossuk, majd bepároljuk. A nyersterméket gyorskromatográfiásan tisztítjuk, diklór-metán és izopropanol 95:5 arányú elegyével eluálva petroléterrel eldörzsöljük, és így 0,52 g, 64 % fehéres színű szilárd cím szerinti vegyületet kapunk, amely 172-174 °C-on olvad.

NMR (CDCl₃): δ 8,00 (s, 1H, NH); 7,85 (d, J = 8,3 Hz, 2H, ArH), 7,41 (d, J = 8,3 Hz, 2H, ArH), 7,26 (s, 4H, ArH); 3,65 (d, J = 17,1 Hz, 1H, CH₂), 3,33 (d, J = 17,1 Hz, 1H, CH₂), 2,49 (s, 3H, CH₃); MS (CI): 420 (M+H, 58%), 422 (M+H, 24%), 265 (40%), 267 (26%), 157 (100%);

Elemanalízis a C₁₉H₁₄ClNO₄S₂ képlet alapján:

Számított: C % = 54,35; H % = 3,36; N % = 3,36;

Talált: C % = 54,74; H % = 3,54; N % = 2,98.

37. példa

5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(toluol-4-szulfanil)- -tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]

0,63 g, 21,1 mmól nátrium-hidrid 80 %-os ásványi olajjal készített diszperzióját hozzáadjuk 1,75 g, 8,44 mmól 1. példa szerinti (III) képletű 5-(toluol-4-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion 9 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához 0 °C-on száraz nitrogén atmoszférában. 10 perc múlva 30 perc alatt hozzáadjuk 1,94 g, 8,44 mmól 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromid 9 ml vízmentes tetrahidrofurános oldatát. 2,5 óra múlva a reakcióelegyet bepároljuk, és 85 m híg vizes sósavat a szerves anyagokat 2 x 85 ml etil-acetáttal extraháljuk, majd telített konyhasóoldattal az extraktumokat szárítjuk, bepároljuk, és gyorskromatográfiásan tisztítjuk, diklór-metán és izopropanol 98:2 arányú elegyével eluáljuk, petroléterrel eldörzsöljük, 1,25 g, 38 % fehér szilárd cím szerinti vegyületet kapunk, amely 108-109 °C-on olvad.

NMR (DMSO, d^6): δ 12,27 (s, 1H, NH); 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, ArH , $Ar'H$), 7,39 (d, $J = 8,7$ Hz, 1H, $Ar'H$), 7,27 (d, $J = 7,9$ Hz, 1H, ArH), 3,48 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H, CH_2), 3,32 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H, CH_2), 2,34 (s, 3H, CH_3);

MS (EI): 387 (M⁺, 5%), 389 (2%), 124 (85%), 91 (100%);

Elemanalízis a $C_{19}H_{14}ClNO_2S_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 58,21; H % = 3,53; N % = 3,77;

Talált: C % = 58,02; H % = 3,58; N % = 3,52.

A 37. példában leírt eljárással kapjuk a 38-41. példák szerinti (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő (III) képletű 5-aril-

-szulfanil-tiazolidin-2,4-dionból és a (IX) képletű (3-aril-prop-2-inil)-bromidból.

38. példa

5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-benzolszulfanil-tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]

A 6. példa szerinti (III) képletű 5-(benzolszulfanil)-tiazolidin-2,4-dionból és a 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromidból állítjuk elő, olvadáspont: 87-88 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{12}ClNO_2S_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 57,83; H % = 3,24; N % = 3,75;

Talált: C % = 58,05; H % = 3,07; N % = 3,62.

39. példa

5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(4-fluor-fenil-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]

Az 5. példa szerinti (III) képletű 5-(4-fluor-fenil-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dionból és a 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromidból állítjuk elő.

Olvadáspont: 116-117 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{11}ClNO_2S_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 55,17; H % = 2,83; N % = 3,57;

Talált: C % = 54,58; H % = 2,65; N % = 3,39.

40. példa

5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(piridin-2-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]

A 2. példa szerinti (III) általános képletű 5-(piridin-2-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dionból és a 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromidból állítjuk elő.

Olvadáspont: 124-125 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{11}ClN_2O_2S_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 54,47; H % = 2,96; N % = 7,47;

Talált: C % = 54,49; H % = 2,86; N % = 7,14.

41. példa

5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(kinolin-2-szulfanil)- -tiazolidin-2,4-dion [(I) általános képletű vegyület]

A 3. példa szerinti (III) képletű 5-(kinolin-2-szulfanil)-
-tiazolidin-2,4-dionból és a 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-
-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromidból állítjuk elő.

Olvadáspont: 163-165 °C.

Elemanalízis a $C_{21}H_{13}ClN_2O_2S_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 58,04; H % = 3,06; N % = 6,40;

Talált: C % = 57,98; H % = 2,84; N % = 6,15.

42. példa

5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(4-fluor-benzol-szulfonil)- -tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]

0,55 g 18,2 mmól nátrium-hidrid 80 %-os ásványolajos disz-
perzióját hozzáadjuk 2 g 7,27 mmól 11. példa szerinti (V) képletű
5-(4-fluor-fenil-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion 12 ml vízmentes tet-
rahidrofuránnal 0 °C-on száraz nitrogénatmoszférában készített
oldatához. 1,5 óra múlva hozzáadjuk 1,67 g, 7,27 mmól 21. példa
szerinti (IX) képletű [3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromid 12 ml víz-
mentes tetrahidrofuránnal készített oldatát 25 perc alatt. 20 óra
múlva a reakcióelegyet bepároljuk, hozzáadunk 100 ml híg vizes
sósavat, szerves anyagokat 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk,
és az extraktumokat telített konyhasóoldattal szárítjuk, bepároljuk,
gyorskromatografáljuk, diklór-metán és metanol 97:3 arányú ele-

gyével eluáljuk, petroléterrel eldörzsöljük, 0,99 g, 32 % fehér szilárd anyagot kapunk termékként. A szilárd anyagot etanol és víz elegyéből átkristályosítjuk, majd tovább tisztítjuk. Olvadáspont: 176-177 °C.

NMR (DMSO, d⁶): δ 13,0 (széles s, 1H, NH), 8,02 (m, 1H, ArH); 7,59 (t, J = 8,9 Hz, 1H, ArH), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar'H), 3,66 (d, J = 17,5 Hz, 1H, CH₂), 3,50 (d, J = 17,3 Hz, 1H, CH₂),

MS (-DCI): 422 (M-H, 22%), 424 (M-H, 16%), 263 (100%), 265 (40%).

Elemanalízis a C₁₈H₁₁ClFNO₄S₂ képlet alapján:

Számított: C % = 51,01; H % = 2,62; N % = 3,30;

Talált: C % = 51,08; H % = 2,55; N % = 2,97.

43. példa

5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(piridin-2-szulfonil)- -tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]

0,32 g, 10,8 mmól nátrium-hidrid ásványi olajjal készített 80 %-os diszperzióját hozzáadjuk 1,1 g, 4,30 mmól 19. példa szerinti (V) képletű 5-(piridin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion 7,5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához száraz nitrogén atmoszférában 0 °C-on 10 perc múlva, 30 perc alatt hozzáadjuk 0,99 g, 4,30 mmól 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromid 7,5 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatát. 27 óra múlva szobahőmérsékleten a reakcióelegyet 20 ml telített vizes ammónium-kloriddal befagyasztjuk és hozzáadunk 120 ml vizet, majd a szerves anyagot 2 x 150 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat telített konyhasó felett szárítjuk, bepároljuk, és gyorskromatografálva tisztítjuk. Eluálószerként di-

klór-metán és metanol 97:3 - 88:12 arányú gradiensét használjuk. 0,63 g, 36 % cím szerinti vegyületet kapunk sárga szilárd anyag formájában.

Olvadáspont: 140-141 °C.

NMR (DMSO, d^6): δ 13,2 (széles s, 1H, NH), 8,82 (dd, J = 0,6, 4,0 Hz, 1H, PirH), 8,23 (td, J = 1,6, 7,8 Hz, 1H, pirH), 8,15 (d, J = 7,9 Hz, 1H, PirH), 7,87 (ddd, J = 1,1, 5,3, 7,7 Hz, 1H, PirH), 7,45 (d, J = 8,5 Hz, 1H, ArH), 7,35 (d, J = 8,5 Hz, 1H, Ar'H), 3,88 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CH₂), 3,74 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CH₂);

MS(+DCI): 407 (M+H, 50%), 409 (M+H, 24%), 264 (80%), 266 (36%), 144 (100%);

Elemenálízis a C₁₇H₁₁ClN₂O₄S₂ képlet alapján:

Számított: C % = 50,18; H % = 2,72; N % = 6,88;

Talált: C % = 50,07; H % = 2,67; N % = 6,57.

A 43. példában leírt eljárással kapjuk a 44-85. példák szerinti (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő (V) képletű 5-aril-szulfonil-tiazolidin-2,4-dionból és a (IX) képletű (3-aril-prop-2-inil)-bromidból.

(I) általános képletű vegyületek

Példa száma	Ar	Ar'	A kiindulási anyagok példa-száma	Analízis				Op. °C
				számított	C	H	N	
				talált	C	H	N	
44.	2-naftil	4-klór-fenil	13. és 21.	C ₂₂ H ₁₄ ClNO ₄ S ₂				190-191
				57,95	3,09		3,07	
				57,70	3,09		2,97	

Példa száma	Ar	Ar'	A kin- dulási anyagok pél- da- száma	Analízis			Op. °C
				számított	C	H	
				talált	C	H	
45.	fenil	4-klór-fenil	15. és 21.	$C_{18}H_{12}ClNO_4S_2$			92-93
				57,95	3,09	3,07	
				57,70	3,09	2,97	
46.	fenil	fenil	15. és 22.	$C_{18}H_{13}NO_4S_2$			130-131
				58,21	3,53	3,77	
				58,02	3,58	3,52	
47.	4-metil-	fenil	12. és 22.	$C_{19}H_{15}NO_4S_2$			143-145
	-fenil			59,20	3,92	3,63	
				59,01	3,96	3,30	
48.	4-klór-	fenil	14. és 22.	$C_{18}H_{12}ClNO_4S_2$			144-146
	-fenil			53,27	2,98	3,45	
				53,25	2,87	3,25	
49.	4-klór-	4-klór-	14. és 22.	$C_{18}H_{11}Cl_2NO_4S_2$			172-173
	-fenil	-fenil		49,10	2,52	3,18	
				49,25	2,40	3,02	
50.	4-fluor-	fenil	11. és 22.	$C_{18}H_{12}FNO_4S_2$			135-141
	-fenil			55,52	3,11	3,60	
				55,37	3,04	3,32	
51.	4-bróm-	4-klór-	16. és 21.	$C_{18}H_{11}BrClNO_4S_2$			171-175
	-fenil	-fenil		44,60	2,29	2,89	
				44,31	2,20	2,70	
52.	fenil	4-fluor-	15. és 23.	$C_{18}H_{12}FNO_4S_2$			171-172
		-fenil		55,52	3,11	3,60	
				55,14	2,98	3,37	

Példa száma	Ar	Ar'	A kiindulási anyagok példa-száma	Analízis				Op. °C
				számított	C	H	N	
				talált	C	H	N	
53.	4-metil-	4-fluor-	12. és 23.	$C_{19}H_{14}FNO_4S_2$				154-156
	-fenil	-fenil		56,56	3,50		3,47	
				55,83	3,38		3,17	
54.	fenil	4-metil-	15. és 24.	$C_{19}H_{15}NO_4S_2$				168-169
		-fenil		59,20	3,92		3,63	
				58,85	3,81		3,56	
55.	4-metil-	4-metil-	12. és 24.	$C_{20}H_{17}NO_4S_2$				195-196
	-fenil	-fenil		60,13	4,29		3,51	
				60,07	4,25		3,47	
56.	4-bróm -	fenil	16. és 22.	$C_{18}H_{12}BrNO_4S_2$				172-176
	-fenil			48,01	2,69		3,11	
				47,87	2,55		3,11	
57.	4-metoxi-	4-klór-	17. és 21.	$C_{19}H_{14}ClNO_5S_2$				134-136
	-fenil	-fenil		52,35	3,24		3,21	
				52,21	3,17		3,03	
58.	2-naftil-	fenil	13. és 22.	$C_{22}H_{15}NO_4S_2$				174-177
				62,69	3,58		3,32	
				62,40	3,53		3,37	
59.	4-metoxi-	fenil	17. és 22.	$C_{19}H_{15}NO_5S_2$				142-143
	-fenil			56,84	3,77		3,49	
				56,81	3,68		3,32	
60.	4-metil-	4-trifluor-	12. és 25.	$C_{20}H_{14}F_3NO_4S_2$				78-80
	-fenil	-metil-		52,98	3,11		3,09	
		-fenil		52,60	3,04		2,94	

Példa száma	Ar	Ar'	A kiindulási anyagok példa-száma	Analízis				Op. °C
				számított	C	H	N	
				talált	C	H	N	
61.	fenil	4-bróm-	15. és 26.	$C_{18}H_{12}BrNO_4S_2$				81-83
		-fenil		48,01	2,69	3,11		
				47,72	2,54	2,72		
62.	4-metil-	4-metoxi-	12. és 27.	$C_{20}H_{17}NO_5S_2$				80-82
	-fenil	-fenil		57,82	4,12	3,37		
				57,12	4,05	2,87		
63.	4-metil-	4-bróm-	12. és 26.	$C_{19}H_{14}BrNO_4S_2$				161-162
	-fenil	-fenil		49,14	3,04	3,02		
				49,10	2,84	2,72		
64.	3-metil-	fenil	18. és 22.	$C_{19}H_{15}NO_4S_2$				128-130
	-fenil			54,35	3,36	3,34		
				54,27	3,20	3,02		
65.	fenil	4-trifluor-	15. és 25.	$C_{19}H_{12}F_3NO_4S_2 \cdot 0,53 H_2O$				80-81
		-metil-		51,93	2,75	3,18		
		-fenil		50,62	2,76	3,06		
66.	4-fluor-	4-fluor-	11. és 23.	$C_{18}H_{11}F_2NO_4S_2$				177-181
	-fenil	-fenil		53,07	2,72	3,44		
				53,05	2,69	3,27		
67.	4-klór-	4-fluor-	14. és 23.	$C_{18}H_{11}ClFNO_4S_2$				171-173
	-fenil	-fenil		51,00	2,62	3,30		
				50,83	2,59	3,07		
68.	3-metil-	4-klór-	18. és 21.	$C_{19}H_{14}ClNO_4S_2$				136-137,5
	-fenil	-fenil		54,35	3,36	3,34		
				54,27	3,20	3,02		

Példa száma	Ar	Ar'	A kiindulási anyagok példa-száma	Analízis				Op. °C
				számított	C	H	N	
				talált	C	H	N	
69.	4-metil-	3-klór-	12. és 29.	$C_{19}H_{14}ClNO_4S_2$				70-72
	-fenil	-fenil		54,35	3,36	3,34		
				53,94	3,20	3,04		
70.	fenil	4-metoxi-	15. és 27.	$C_{19}H_{15}NO_5S_2 \cdot 0,71 H_2O$				161-162
		-fenil		55,09	4,00	3,38		
				54,78	3,73	3,09		
71.	fenil	2-klór-	15. és 30.	$C_{18}H_{12}ClNO_4S_2$				162-163
		-fenil		53,27	2,98	3,45		
				53,09	2,82	3,32		
72.	4-metil-	2-klór-	12. és 30.	$C_{19}H_{14}ClNO_4S_2$				160-161
	-fenil	-fenil		54,35	3,36	3,34		
				54,00	3,20	3,32		
73.	fenil	3,5-bisz-	15. és 31.	$C_{20}H_{11}F_6NO_4S_2$				226-229
		-trifluor-		47,34	2,19	2,76		
		-metil-fenil		47,10	2,02	2,73		
74.	4-metil-	3,5-bisz-	12. és 31.	$C_{21}H_{13}F_6NO_4S_2$				207-209
	-fenil	-trifluor-		48,37	2,51	2,69		
		-metil-fenil		48,24	2,29	2,53		
75.	fenil	3-klór-	12. és 31.	$C_{18}H_{12}ClNO_4S_2$				107-108
		-fenil		53,27	2,98	3,45		
				53,03	2,81	3,37		
76.	4-fluor-	4-bróm-	11. és 26.	$C_{18}H_{11}BrFNO_4S_2$				155-157
	-fenil	-fenil		46,16	2,37	2,99		
				46,26	2,24	2,75		

Példa száma	Ar	Ar'	A kiindulási anyagok példa-száma	Analízis				Op. °C
				számított	C	H	N	
				talált	C	H	N	
77.	4-klór-	4-bróm-	14. és 26.	$C_{18}H_{11}BrClNO_4S_2$				160-161
	-fenil	-fenil		44,59	2,28	2,89		
				44,27	2,17	2,65		
78.	4-fluor-	4-trifluor-	11. és 25.	$C_{19}H_{11}F_4NO_4S_2$				143-145
	-fenil	-metil-		49,89	2,42	3,06		
		-fenil		49,90	2,37	3,04		
79.	4-klór-	4-trifluor-	14. és 25.	$C_{19}H_{11}ClF_3NO_4S_2$				144-145
	-fenil	-metil-		48,16	2,34	2,95		
		-fenil		47,91	2,46	2,85		
80.	4-bróm-	4-fluor-	16. és 23.	$C_{18}H_{11}BrFNO_4S_2$				186-188
	-fenil	-fenil		46,16	2,36	3,00		
				45,13	2,42	2,81		
81.	2-pindil	4-fluor-	19. és 23.	$C_{17}H_{11}FN_2O_4S_2$				92-94
		-fenil		52,30	2,84	7,18		
				52,05	2,71	2,09		
82.	4-fluor-	4-trifluor-	11. és 28.	$C_{19}H_{11}F_4NO_5S_2$				133-135
	-fenil	-metoxi-		48,20	2,34	2,96		
		-fenil		48,40	2,48	2,90		
83.	4-fluor-	3,4-di-	11. és 33.	$C_{18}H_{10}F_3NO_4S_2$				130-133
	-fenil	fluor-		50,82	2,37	3,29		
		-fenil		49,83	2,39	3,44		
84.	4-fluor-	4-metil-	11. és 32.	$C_{19}H_{14}FNO_4S_3$				74-76
	-fenil	-tio-		52,40	3,24	3,22		
		-fenil		52,41	3,31	2,82		

Példa száma	Ar	Ar'	A kiindulási anyagok példa-száma	Analízis				Op. °C
				számított	C	H	N	
				talált	C	H	N	
85.	2-kinolil	4-klór-	20. és 21.	C ₂₁ H ₁₃ ClN ₂ O ₄ S ₂				191-192
		-fenil		55,20	2,87	6,13		
				55,08	2,67	6,28		

86. példa

5-(6-Metil-piridin-2-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]

Ezt a vegyületet 5-bróm-tiazolidin-2,4-dionból és 2-metil-6-merkaptó-piridinből állítjuk elő [A.D. Dunn, R. Norrie, J. L'Hostis és S. Marjot: J. Prak. Chem.-Chem. Zt. 334. 119-125 (1992)] az 1. példa szerinti eljárással. Olvadáspont: 114-115 °C.

87. példa

5-(Pirimidin-2-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]

Ezt a vegyületet 5-bróm-tiazolidin-2,4-dionból és 2-merkaptó-pirimidinből állítjuk elő az 1. példa szerinti eljárással.

MS(EI): 227 (MI, 5%), 184 (15%), 80 (100%).

88. példa

5-(5-Klór-benzotiazol-2-il-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]

Ezt a vegyületet 5-bróm-tiazolidin-2,4-dionból és 5-klór-2-merkaptó-benzotiazolból állítjuk elő az 5. példa szerinti eljárással.

Olvadáspont: 253-255 °C (bomlik).

89. példa**5-(Benzoxazol-2-il-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(III) képletű vegyület]**

Ezt a vegyületet 5-bróm-tiazolidin-2,4-dionból és 2-merkaptobenzoxazolból állítjuk elő az 5. példa szerinti eljárással.

Olvadáspont: 241-243 °C (bomlik).

90. példa**5-(6-Metil-piridin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület]**

Ezt a vegyületet 5-bróm-tiazolidin-2,4-dionból és 2-metil-6-merkaptopiridinből állítjuk elő [A.D. Dunn., R. Norrie, J. L'Hostis és S. Marjot: J. Prak. Chem.-Chem. Zt. 334. 119-125 (1992)] a 20. példa szerinti eljárással.

Olvadáspont: 129-130 °C (bomlik).

91. példa**5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(4-klór-fenil-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]**

12,3 ml, 30,8 mmol N-butil-lítiumot 2,5 moláros hexános oldat formájában hozzáadunk 4 g, 15,4 mmól 7. példa szerinti (III) képletű 5-(4-klór-fenil-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion 195 ml vízmentes tetrahidrofuránnal készített oldatához -78 °C-on száraz nitrogén atmoszférában 40 perc alatt. További 30 perc múlva 12 perc alatt hozzáadjuk 3,53 g, 15,4 mmól 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromid 65 ml vízmentes tetrahidrofurános oldatát. 10 perc múlva a reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni. 2 óra múlva a reakcióelegyet hozzáadjuk 1 liter telített vizes ammónium-kloridhoz és 600 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat telített sóoldat fölött szárítjuk, be-

pároljuk, és gyorskromatográfiásan tisztítjuk. Petroléter és etil-acetát 4:1 arányú elegyével eluálva 2,54 g, 41 % szilárd fehér cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 144-146 °C.

NMR (DMSO, d^6): δ 12,37 (s, 1H, NH); 7,59 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, ArH), 7,56 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, ArH), 7,46 (d, $J = 8,5$ Hz, 2H, $Ar'H$), 7,40 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, $Ar'H$), 3,52 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H, CH_2), 3,35 (d, $J = 17,3$ Hz, 1H, CH_2);

MS(EI): 407, 409, 411 (MI, 5%), 364, 366 (8%), 264 (30%), 193 (40%), 149 (100%), 143 (20%);

Elemanalízis a $C_{18}H_{11}Cl_2NO_2S_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 52,95; H % = 2,72; N % = 3,43;

Talált: C % = 52,95; H % = 2,87; N % = 3,29.

A 91. példa szerinti eljárással kapjuk a 92-95. példa szerinti (I) általános képletű vegyületeket a megfelelő (III) képletű 5-aril-szulfanil-tiazolidin-2,4-dionból és a 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromidból.

92. példa

5-(5-Klór-benzotiazol-2-il-szulfanil)-5-[3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]

A 88. példa szerinti (III) képletű 5-(5-klór-benzotiazol-2-il-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dionból és a (IX) képletű [3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromidból állítjuk elő (21. példa):

olvadáspont: 187-188 °C.

Elemanalízis a $C_{19}H_{10}Cl_2N_2O_2S_3$ képlet alapján:

Számított: C % = 49,04; H % = 2,17; N % = 6,02;

Talált: C % = 48,94; H % = 2,31; N % = 6,21.

93. példa**5-(Benzoxazol-2-il-szulanil)-5-[3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-
-tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]**

A 89. példa szerinti (III) képletű 5-(benzoxazol-2-il-szulfanil)-
-tiazolidin-2,4-dionból és a 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-
-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromidból állítjuk elő.

Olvadáspont: 137-139 °C.

Elemanalízis a $C_{19}H_{11}ClN_2O_3S_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 55,80; H % = 2,67; N % = 6,75;

Talált: C % = 54,92; H % = 2,76; N % = 6,82.

94. példa**5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(6-metil-piridin-2-
-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]**

A 86. példa szerinti (III) képletű 5-(6-metil-piridin-2-szulfanil)-
-tiazolidin-2,4-dionból és a 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-
-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromidból állítjuk elő.

Olvadáspont: 147-148 °C.

Elemanalízis a $C_{18}H_{13}ClN_2O_2S$ képlet alapján:

Számított: C % = 55,59; H % = 3,37; N % = 7,20;

Talált: C % = 55,52; H % = 3,31; N % = 7,02.

95. példa**5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(pirimidin-2-szulfanil)-
-tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]**

A 87. példa szerinti (III) képletű 5-(pirimidin-2-szulfanil)-
-tiazolidin-2,4-dionból és a 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-
-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromidból állítjuk elő.

Olvadáspont: 118-120 °C.

Elemanalízis a $C_{16}H_{10}ClN_3O_2S_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 51,13; H % = 2,68; N % = 11,18;

Talált: C % = 51,27; H % = 2,93; N % = 10,82.

96. példa

5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(6-metil-piridin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]

2,77 ml, 6,93 mmól N-butil-lítium 2,5 mólos hexános oldatát hozzáadjuk 0,92 g, 3,38 mmól 90. példa szerinti (V) képletű 5-(6-metil-piridin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion 30 ml vízmentes tetrahydrofurános oldatához -78 °C-on száraz nitrogén atmoszférában 20 perc alatt. További 20 perc alatt hozzáadjuk 3,53 g, 15,4 mmól 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromid 10 ml vízmentes tetrahydrofuránnal készített oldatát. A reakcióelegyet hagyjuk szobahőmérsékletre melegedni, majd 16 óra múlva a reakcióelegyet hozzáadjuk 80 ml telített vizes ammónium-kloridhoz és 2 x 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat vízzel mossuk, telített só felett szárítjuk, bepároljuk. Gyorskromatografálva tisztítjuk, diklór-metán és izopropanol 97:3 - 93:7 arányú gradiensevel eluálva ragadós szilárd anyagot kapunk, melyet 90 ml petroléterrel és 2 ml benzollal eldörzsölve 0,55 g, 39 % fehér szilárd cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 104-106 °C.

NMR (DMSO, d^6): δ 13,1 (széles s, 1H, NH), 8,10 (t, $J = 7,8$ Hz, 1H, piH), 7,95 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, piH), 7,71 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H, piH), 7,45 (d, $J = 8,8$ Hz, 2H, ArH), 7,35 (d, $J = 8,7$ Hz, 2H, ArH), 3,86 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H, CH_2), 3,72 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H, CH_2), 2,57 (s, 3H, CH_3);

MS (EI): 420 (M⁺, 3%), 265 (12%), 263 (38%), 194 (25%), 192 (70%), 149 (40%), 93 (100%);

Elemanalízis a C₁₈H₁₃ClN₂O₄S₂ képlet alapján:

Számított: C % = 51,37; H % = 3,11; N % = 6,66;

Talált: C % = 50,99; H % = 3,05; N % = 6,58.

97. példa

5-[3-(3,5-Bisz(trifluor-metil)-fenil)-prop-2-inil]-5-(piridin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]

A 43. példában leírt eljárással a vegyületet a 19. példa szerinti (V) képletű 5-(piridin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dionból és a 31. példa szerinti (IX) képletű [3-(3,5-bisz(trifluor-metil)-fenil)-prop-2-inil]-bromidból állítjuk elő.

Olvadáspont: 150-152 °C.

NMR (DMSO, d⁶): δ 8,79 (d, J = 4,4 Hz, 1H, piH), 8,16 (dt, j = 1,6, 7,9 Hz, 1H, piH), 8,11 (s, 1H, ArH), 8,05 (d, J = 7,9 Hz, 1H, piH), 7,94 (s, 2H, ArH), 7,9 (dd, J = 4,9, 7,3 Hz, 1H, ArH), 3,87 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CH₂), 3,71 (d, J = 17,2 Hz, 1H, CH₂);

MS (CI): 509 (M⁺+1, 100 %), 367 (32%), 366 (35,2%), 287 (35%), 194 (25%) 194 (20%);

Elemanalízis a C₁₉H₁₀F₆N₂O₄S₂ képlet alapján:

Számított: C % = 44,89; H % = 1,98; N % = 5,51;

Talált: C % = 42,80; H % = 2,09; N % = 5,77.

98. példa

5-(2,3-Diklór-tiofén-5-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(V) képletű vegyület]

4,94 g, 39,8 mmól p-tio-krezol 5,55 ml, 39,8 mmól trietil-amin 30 ml diklór-metános oldatát 12 perc alatt hozzácsepegtetjük 5 g, 19,9 mmól 2,3-diklór-tiofén-5-szulfonil-klorid 50 ml diklór-me-

tánnal készített oldatához száraz nitrogén atmoszférában $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on. További 10 ml diklór-metánt adunk hozzá, és a reakcióelegyet 2 óra hosszat $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on keverjük, majd 20 percig melegítjük szobahőmérsékletre. A reakcióelegyet 400 ml vízbe öntjük, a fázisokat elválasztjuk. A diklór-metános fázist 2 x 200 ml vízzel mosuk, az egyesített vizes fázist koncentrált sósavval megsavanyítjuk. A szilárd nátrium-kloridot szintén hozzáadjuk a vizes fázishoz, melyet ezután 4 x 200 ml éterrel extrahálunk. Az extraktumokat egyesítjük, nátrium-szulfáttal szárítjuk, bepároljuk. 2,89 g, 67 % fehér szilárd 2,3-diklór-tiofén-5-szulfonsavat kapunk.

NMR (DMSO, d^6): δ 9,1 (széles s, 1H, OH), 7,54 (s, 1H, tiofén H);
MS (EI): 216, 218, 220 (70, 50, 10 %, MI), 199, 201, 203 (60, 50, 10 %, -OH), 169 (50%), 167 (70%), 154 (70%), 152 (100%).

2,33 g, 10,73 mmól szulfinsavat feloldunk 0,42 g, 10,73 mmól nátrium-hidroxid 25 ml metanollal készített oldatában szobahőmérsékleten. A metanolt eltávolítjuk, a visszamaradó vizet benzollal azeotróp desztillációval távolítjuk el, 2,3-diklór-tiofén-5-szulfinsav nátriumsót kapunk [(IV) képlet], 2,57 g, 100 % fehér szilárd anyag formájában.

NMR (DMSO, d^6): δ 6,89 (s, 1H, tiofén H);

Elemanalízis a $\text{C}_4\text{HCl}_2\text{O}_2\text{S}_2$ képlet alapján:

Számított: C % = 20,09; H % = 0,41;

Talált: C % = 19,80; H % = 0,52.

Ezt a (IV) képletű 2,12 g, 8,87 mmól szulfinsav nátriumsót összekeverjük 1,58 g, 8,06 mmól 5-bróm-tiazolidin-2,4-dionnal és 0,45 ml Aliquat 336-tal (trikaprilil-metil-ammónium-klorid), és egész éjjel állni hagyjuk. Hozzáadunk 100 ml híg vizes sósavat, a vizes reakcióelegyet 2 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az

egyesített extraktumokat telített konyhasóoldattal mossuk, bepároljuk. A nyersterméket gyorskromatográfiásan tisztítjuk. Savval mosott szilikagél (2 x foszforsav metanolban) használunk, és eluálószerként etil-acetát és petroléter 82:18 arányú elegyét alkalmazva fehér szilárd (V) képletű cím szerinti vegyületet kapunk, amely 176-177 °C-on olvad.

NMR (DMSO, d^6): δ 13,0 (széles s, 1H, NH), 8,10 (s, 1H, tiofén H); 6,85 (s, 1H, CH);

MS (EI): 331, 333, 335 (30, 20, 5 %, MI), 215, 217, 219 (100, 70 15 %);

Elemanalízis a $C_7H_3Cl_2NO_4S_3$ képlet alapján:

Számított: C % = 25,31; H % = 0,91; N % = 4,22;

Talált: C % = 25,83; H % = 1,00; N % = 4,23.

99. példa

5-[3-(4-Klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(2,3-diklór-tiofén-5-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion [(I) képletű vegyület]

A 96. példa szerinti eljárással állítjuk elő ezt a vegyületet a 98. példa szerinti (V) képletű 5-(2,3-diklór-tiofén-5-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dionból, és a 21. példa szerinti (IX) képletű [3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-bromidból.

Olvadáspont: 160-161 °C.

NMR (DMSO, d^6): δ 8,03 (s, 1H, tiofén H), 7,44 (d, $J = 8,4$ Hz, 2H, ArH), 7,33 (d, $J = 8,3$ Hz, 2H, ArH), 3,69 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H, CH_2), 3,52 (d, $J = 17,4$ Hz, 1H, CH_2);

MS-(FAB): 478, 480 (10%, 10%, M-H), 297 (30%), 148 (100%);

Elemanalízis a $C_{16}H_8Cl_3NO_4S_3$ képlet alapján:

Számított: C % = 39,97; H % = 1,68; N % = 2,91;

Talált: C % = 40,30; H % = 1,97; N % = 2,95.

Farmakológia

A találmány szerinti vegyületek vércukorszint csökkentő hatását a diabeteszes (db/db) egér kísérlettel mutatjuk ki.

A db/db (C57BL/KsJ) egér sok metabolikus abnormalitást mutat, amelyek emberben kapcsolatosak a nem-inzulinfüggő diabetes mellitus II típussal. Az állatok kövérek, glükóz intoleránsak és éhező hiperglikémiások, ami néha paradox hiperinzulinémiával párosul. Továbbá, a db/db egér esetenként hosszantartó komplikációkat fejleszt ki, ami diabetes mellitusszal kapcsolatos [Coleman Diabetes, 31 (Suppl. 1), 1 (1982)]. Ennek ellenére a szulfonil-karbamidok akut adagolása még extrém magas dózisban sem csökkenti a db/db egér hiperglikémiáját. [Tutwiler és munkatársai: Diabetes 27, 856 (1978)]. Néhány más hipoglikémiás szer hatásos lehet ennél a fajtánál, és ez azt sugallja, hogy ezek a szerek más hatásmechanizmusúak, mint a szulfonil-karbamidok (ibid; Lee és munkatársai: Diabetes 31, 12 (1982); Chang és munkatársai: Diabetes 32, 830 (1983); Hosokawa és munkatársai: Diabetes 34, 267 (1985)]. Ezért ezek a vegyületek nagyobb valószínűséggel hatékonyak a (II) típusú populációjú diabeteszes pacienseknél, akik nem reagálnak a szulfonil-karbamid terápiára. Az alábbi kísérletek példaszerűen szerepelnek a most következő általános leírás után.

Az első nap reggelén 35 hímnemű db/db C57BL/KsJ, 2, 7 hónapos és 35 - 60 g testtömegű, Jackson Laboratories-ból származó egeret 4 óra hosszat éheztetünk, majd lemérjük és alapvonal vérmintát gyűjtünk az egyes egerek farok végéből anesztézia nélkül, és közvetlenül a fluorid-tartalmú kémcsőbe helyezzük, összekeverjük és jégen tartjuk. Ezután az egereknek ismét adunk táplá-

lékot, a plazmát elválasztjuk és a plazma glükóz szintjét Abbott VP analizáló készülékkel határozzuk meg. A db/db egerek különböző plazma glükóz szintje miatt az 5 extrém értéket mutató, azaz legmagasabb vagy legalacsonyabb plazma glükóz szintű egeret kizárjuk, és a visszamaradó 30 egeret rendszertelenül 7 ekvivalens átlagos plazma glükóz szintű csoportra osztjuk.

A csoport:	oldószeres kontroll	N = 6
B csoport:	pozitív kontroll (ciglitazon)	N = 4
C csoport:	1. teszt gyógyszer	N = 4
D csoport:	2. teszt gyógyszer	N = 4
E csoport:	3. teszt gyógyszer	N = 4
F csoport:	4. teszt gyógyszer	N = 4
H csoport:	5. teszt gyógyszer	N = 4

Az 1., 2. és 3. nap délutánján adagoljuk az oldószeret, a kontrollt vagy a teszt gyógyszereket (per os) az ad libitum táplált egereknek. A pozitív kontrollt, a ciglitazont $[(\pm)\text{-}5\text{-}[4\text{-}[(1\text{-metil-ciklohexil])\text{-}metoxi]\text{-}benzil]\text{-}tiazolidin\text{-}2,4\text{-}dion]$, lásd Fujita és munkatársai: Diabetes 32. 804 (1983), 100 mg/kg/nap dózisban adagoljuk gyomorszondán át. A teszt vegyületeket 100 mg/kg/nap dózisban adagoljuk gyomorszondán keresztül, kivéve, ahol a táblázatban másképp szerepel.

A 4. nap reggelén lemérjük az egereket és éheztetjük, de vizet ad libitum adunk nekik. 3 órával vérmintát veszünk, majd az egereknek beadjuk a negyedik gyógyszer vagy oldószer adagot. A vérmintákat ismert, nem érzéstelenített egerekből vesszük a

gyógyszer adagolás után 2 és 4 órával. A plazmát elválasztjuk, és a plazma glükózsintjét Abbott VP analizátorral határozzuk meg.

Minden egérnek a következőképpen határozzuk meg a 4. napon a plazma glükózsintjének százalékos változását (a 2 és 4 órás minták átlaga), az adagolás előtti szintből (1. nap alapminta):

$$\frac{\text{A 2 és 4 órás minták átlaga (4. nap)}}{\text{Alap minta (1. nap)}} \times 100$$

A variancia analízise után Dunnett-féle többszörös összehasonlítást végeztünk (egyoldalú), hogy meghatározzuk az oldószeres kontroll csoport és az egyes gyógyszerrel kezelt csoportok közötti különbség statisztikus szignifikanciájának fokát. Aktívnak tekintjük a gyógyszert a specifikus adagolt dózis mellett, ha a plazma glükózsint különbsége $p < 0,05$.

A táblázat eredményei azt mutatják, hogy az 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dionok és 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfanil)-tiazolidin-2,4-dionok csökkentik a vér glükózsintjét posztprandiális diabetikus db/db egereken. Az oldószerrel és a gyógyszerrel kezelt csoportok átlagos százaléka-nak különbségét a táblázat mutatja.

A táblázat eredményeinek megvizsgálásakor azt találjuk, hogy a találmány szerinti vegyületek alkalmasak antihyperglykémias szerként, mert a diabeteses egerek vércukorszintjét csökkentik. Így például a 42., 43. és 81. példák szerinti vegyületek mindössze 20 mg/kg dózisban összehasonlíthatók vagy jobbak a ciglitazon 100 mg/kg-mal elért eredményénél.

Biológiai adatok/db/db/egér

	4-napos posztprandiális db/db egér, glükózsztint csökkenés (%)	
Példa száma	100 mg/kg dózis	20 mg/kg dózis
36.	35	nt
37.	27	nt
38.	19	nt
39.	a	nt
40.	a	nt
41.	a	nt
42.	79	31
43.	55	38
44.	20	nt
45.	52	21
46.	a	nt
47.	43	23
48.	36	nt
49.	70	18
50.	26	nt
51.	69	a
52.	58	a
53.	65	a
54.	a	nt
55.	28	nt
56.	43	a
57.	45	a

**Biológiai adatok/db/db/egér
(folytatás)**

	4-napos posztprandiális db/db egér, glükózsztint csökkenés (%)	
Példa száma	100 mg/kg dózis	20 mg/kg dózis
58.	24	nt
59.	21	nt
60.	36	a
61.	53	a
62.	a	nt
63.	51	23
64.	48	a
65.	59	a
66.	57	25
67.	54	a
68.	33	nt
69.	30	nt
70.	25	nt
71.	a	nt
72.	30	nt
73.	54	21
74.	22	nt
75.	a	nt
76.	70	a
77.	68	a
78.	52	a

**Biológiai adatok/db/db/egér
(folytatás)**

	4-napos posztprandiális db/db egér, glükózsztint csökkenés (%)	
Példa száma	100 mg/kg dózis	20 mg/kg dózis
79.	37	nt
80.	64	a
81.	67	36
82.	56	a
83.	33	nt
84.	a	nt
85.	nt	a
91.	24	nt
92.	a	nt
93.	a	nt
94.	a	nt
95.	a	nt
96.	a	a
97.	nt	a
99.	nt	
ciglitazon*	32 [#]	a

nt = nem vizsgáltuk

a = a tesztelt dózisonál kisebb mint 15 %-os csökkenés

* = referencia standard

= 38 kísérlet átlaga

A találmány szerinti vegyületek vércukorcsökkentő hatása kimutatható a diabeteszes (ob/ob) egerekkel végzett kísérletekben is.

A nem-inzulinfüggő diabeteszes szindróma (NIDDM) tipikusan jellemezhető az elhízással, hiperglikémiával, abnormális inzulin kiválasztással, hiperinzulinémiával és inzulin rezisztenciával. A genetikailag elhízott hiperglikémiás ob/ob egér ezeknek a metabolikus abnormalitásoknak számos változatát mutatja, és ezért hasznos modell a hipoglikémiás szerek kutatásában NIDDM kezelésére [Coleman, D.: Diabetologia 14. 141-148 (1978)]. Az alábbi kísérletek példaszerű felsorolása a következő általános leírás után következik.

Minden vizsgálat során hímnemű vagy nőstény ob/ob C57 B1/6J egeret és sovány, egy ellésből származó társaikat (ob/+ vagy +/+, Jackson Laboratories), melyek 2-5 hónaposak, és 10-75 g súlyúak és hasonló korúak, rendszertelenül a testsúly szerint 10 egerből álló 4 csoportba osztjuk. Az egereket ketrecenként ötösével helyezzük el, és normális rágcsáló táplálékot és ad libitum vizet adunk az egereknek. Az egerek naponta szondával 0,5 ml 0,5 % metil-cellulózban szuszpendált vegyületet kapnak ivóvízben oldva vagy a táplálékhoz keverve. A vegyületek dózisa naponta 2,5 - 200 mg/testsúly kg. A dózist a heti testsúlyra alapítva számítjuk ki, és aktív csoportban fejezzük ki. A pozitív kontrollként ciglitazont, azaz 5-(4-(1-metil-ciklohexil-metoxi)-benzil)-2,4-diont használunk [lásd Chang, A., Wysee, B., Gilchrist, B., Peterson, T. és Diani, A.: Diabetes 32. 830-838 (1983)], ezt 100 mg/kg/nap dózisban adagoljuk, és ez lényegesen csökkenti a plazma glükózt. A kontroll egerek csak oldószert kapnak.

A 4, 7. vagy 14. nap reggelén két csepp, körülbelül 50 µl vért gyűjtünk a nátrium-fluorid-tartalmú kémcsövekbe, vagy a farokvénából, vagy a lefejezés után. Ezekhez a tanulmányokhoz, amelyekben a vegyületeket naponta adagoljuk szondán keresztül, a vérmintákat a vegyület adagolása után 2 órával gyűjtjük.

A plazmát centrifugálással izoláljuk, és a glükóz koncentrációt enzimesen Abbott V.P. analizátorral mérjük.

Minden egérre a plazma glükóz százalékos változását a 4., 7. vagy 14. napon az oldószerrel kezelt egerek átlagos plazma glükóz szintjéhez viszonyítva számítjuk ki. A variancia analízisét majd Dunett összehasonlító tesztet (egyvégű) használunk, hogy megbecsüljük a kontroll csoport és az egyes vegyületekkel kezelt csoportok plazma glükóz értékei közötti szignifikáns különbséget (CMS SAS felszabadulás 5,18). A vegyület akkor tekinthető hatékonynak, ha a különbség $p < 0,05$.

A táblázat mutatja az eredményeket, melyekből kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek jól alkalmazhatók antihiperglikémiás szerként diabeteszes egerek vércukorszintjének csökkentésére, így például a 49., 51. és 81. példa szerinti vegyületek mindössze 50 mg/kg dózisban összehasonlíthatók vagy jobbak a 100 mg/kg ciglitazonnál.

Ob/ob egér biológiai adatai

Példa száma	Dózis	4 nap ob/ob egér	
	mg/kg/nap	Glükóz csök- kenés %	Inzulin csök- kenés %
45.	100	40	65
49.	50	47	56
51.	50	36	69
53.	50	30	30
81.	50	44	57
ciglitazon*	100	43	39

* referencia standard

Szabadalmi igénypontok

1. (I) általános képletű 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-
-tiazolidin-2,4-dion vagy 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfanil)-
-tiazolidin-2,4-dion, ahol

Ar jelentése fenil-, 2-naftil-, alkil-szubsztituált fenil, alkoxi-
-szubsztituált fenil-, halogén-szubsztituált fenil-, 2-piridinil-,
szubsztituált 2-piridinil-, 3-piridinil-, 4-piridinil-, 2-kinolinil-,
2-pirimidinil-, 2-benzoxazolil-, halogén-szubsztituált 2-
-benztiazolil-, 2-benzotiazolil-, 2-benzimidazolil-, 2-furanil-, 2-
-benzo[b]furanil-, 2-tienil-, halogén-szubsztituált 2-tienil-, 2-
-benzo[b]tienil-csoport,

n értéke 0 vagy 2,

Ar' jelentése fenil-, alkil-szubsztituált fenil-, perfluor-alkil-
-szubsztituált fenil-, halogén-szubsztituált fenil-, alkoxi-
-szubsztituált fenil-, perfluor-alkoxi-szubsztituált fenil- vagy
alkiltio-csoporttal szubsztituált fenilcsoport,

vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

2. Az 1. igénypont szerinti 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-
-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion, ahol

Ar jelentése fenil-, alkil-szubsztituált fenil, halogén-szubsztituált
fenil vagy 2-piridinil-csoport,

n értéke 2 és

Ar' jelentése fenil, halogén-szubsztituált fenil- vagy perfluor-
-alkoxi-szubsztituált fenilcsoport ~

vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

3. Az 1. igénypont szerinti 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-
-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion, amely 5-[3-(4-klór-fenil)-prop-2-

-inil]-5-(piridin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

4. Az 1. igénypont szerinti 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion, amely 5-[3-(4-fluor-fenil)-prop-2-inil]-5-(piridin-2-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

5. Az 1. igénypont szerinti 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion, amely 5-[3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(4-fluor-benzol-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

6. Az 1. igénypont szerinti 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion, amely 5-(4-fluor-benzol-szulfonil)-5-[3-(4-fluor-fenil)-prop-2-inil]-tiazolidin-2,4-dion vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

7. Az 1. igénypont szerinti 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion, amely 5-[3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-tiazolidin-2,4-dion vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

8. Az 1. igénypont szerinti 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion, amely 5-benzol-szulfonil-5-[3-(3,5-bisz-trifluor-metil-fenil)-prop-2-inil]-tiazolidin-2,4-dion vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

9. Az 1. igénypont szerinti 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion, amely 5-[3-(4-klór-fenil)-prop-2-inil]-5-(4-klór-benzol-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

10. Az 1. igénypont szerinti 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion, amely 5-[3-(4-bróm-fenil)-prop-2-

-inil]-5-(toluol-4-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

11. Az 1. igénypont szerinti 5-[3-aril-prop-2-inil]-5-(aril-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion, amely 5-[3-fenil-prop-2-inil]-5-(toluol-4-szulfonil)-tiazolidin-2,4-dion vagy gyógyászatilag elfogadható sója.

12. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1-11. igénypontok bármelyike szerinti vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz.

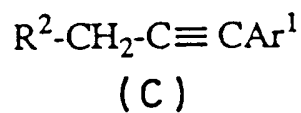
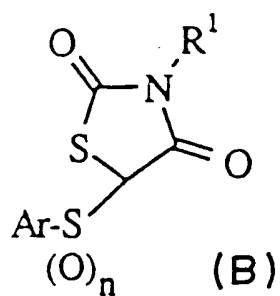
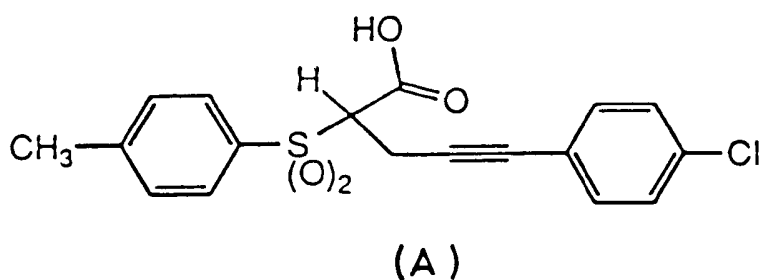
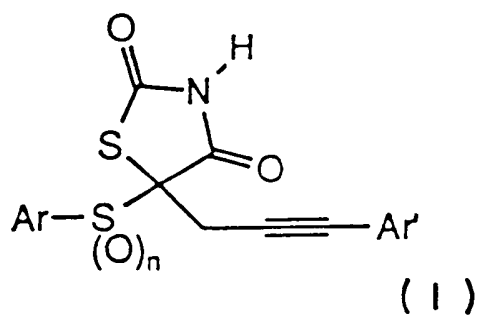
A meghatalmazott:

2 lap rajz

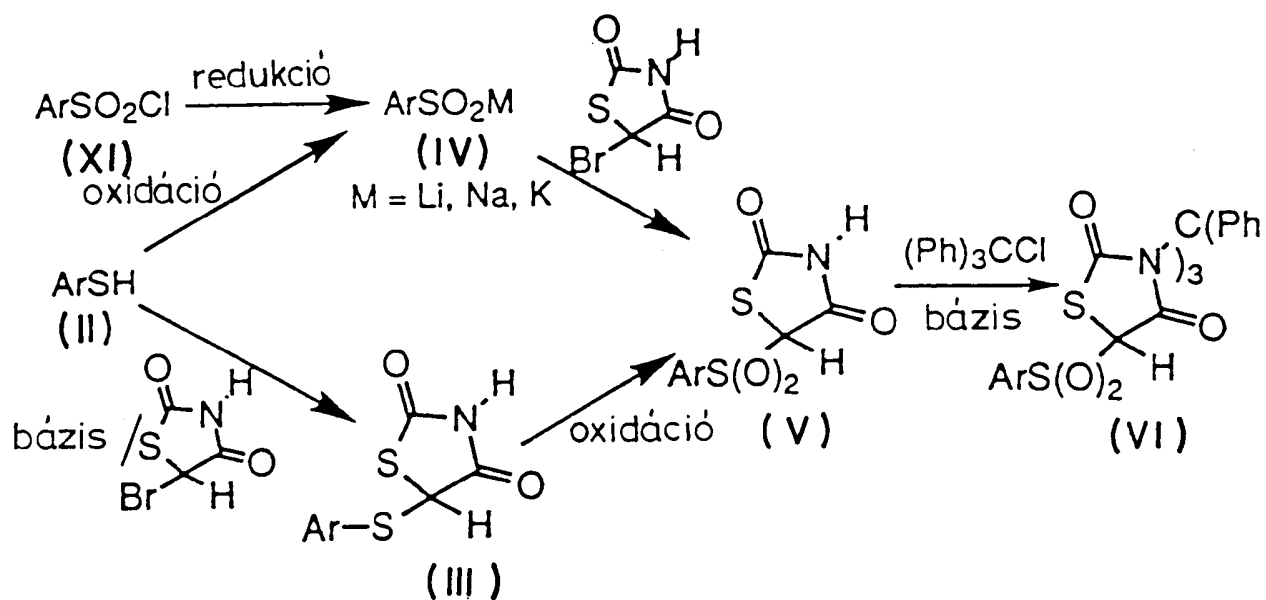
Judit Kerény

**Danubia Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft.**

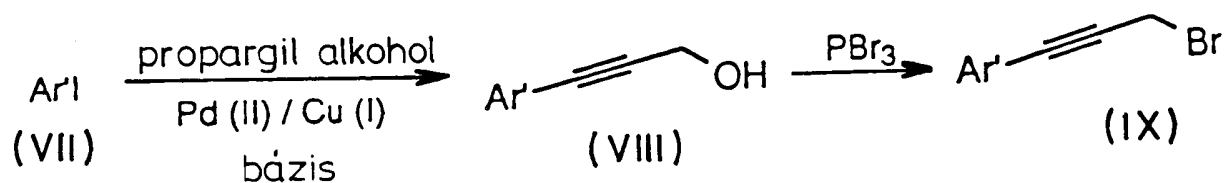
Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő



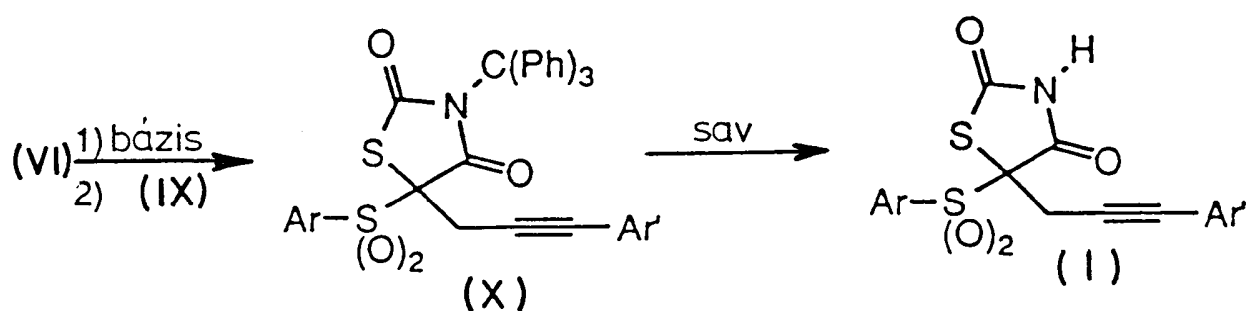
1. reakcióvázlat



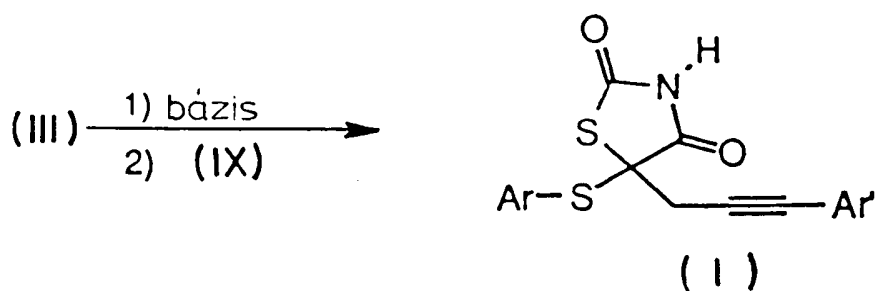
2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat



4. reakcióvázlat



5. reakcióvázlat

