



(19) Országkód

HU



**MAGYAR
KÖZTÁRSASÁG**

**MAGYAR
SZABADALMI
HIVATAL**

SZABADALMI LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

218 662 B

(21) A bejelentés ügyszám: P 92 03293
(22) A bejelentés napja: 1992. 02. 24.
(23) Módosítási elsőbbség: 1994. 07. 01.
(30) Elsőbbségi adatok:
053 278/91 1991. 02. 25. JP
(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/JP 92/00190
(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 92/14730

(51) Int. Cl.⁷

C 07 D 417/10

A 61 K 31/427

A 61 P 3/10

(40) A közzététel napja: 1995. 02. 28.
(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2000. 10. 30.

(72) Feltalálók:

Hirata, Yoshihiro, Ohmiya-shi, Saitama-ken (JP)
Murakami, Koji, Shimotsuga-gun,
Tochigi-ken (JP)
Ohashi, Mitsuo, Ohmiya-shi, Saitama-ken (JP)
Ohnota, Michiro, Shimotsuga-gun,
Tochigi-ken (JP)
Okamura, Kyuya, Ohmiya-shi, Saitama-ken (JP)

(73) Szabadalmaz:

Kyorin Pharmaceutical Co. Ltd., Tokió (JP)

(74) Képvisező:

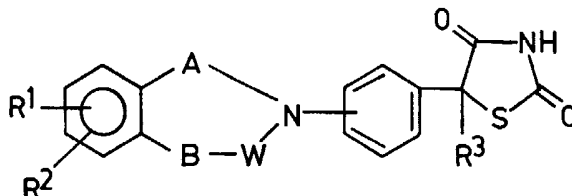
Kerény Judit, DANUBIA Szabadalmi és Védjegy
Iroda Kft., Budapest

(54) **Tiazolidin-2,4-dion-származékok, az ezeket tartalmazó gyógyászati
készítmények és eljárás előállításukra**

KIVONAT

A jelen találmány új tiazolidin-2,4-dion-származékokra és sóira vonatkozik, mely vegyületek vércukorcsökkentő és aldóz-reduktáz-gátló hatással rendelkeznek. Az (1) általános képletű tiazolidin-2,4-dion-származékok – ahol R^1 és R^2 azonos jelentésű, és jelentésük hidrogénatom vagy halogénatom, R^3 jelentése hidrogénatom, A jelentése

$-(CH_2)_m-$ – ahol m értéke 0–2 – vagy karbonilcsoport, B és W jelentése egymástól különbözően $-(CH_2)_n-$ – ahol n értéke 0–2 –, karbonilcsoport vagy vegyértékvonal, és A, B, W a nitrogénatommal együtt 5 vagy 6 tagú oxocsoportot hordozó heteroaromás gyűrűt képez – vagy sói ismert módon állíthatók elő.



(1)

HU 218 662 B

A találmány tárgya új tiazolidin-2,4-dion-származékok és sói, melyeknek vércukorcsökkentő hatásuk és aldóz-reduktáz-gátló hatásuk van, és eljárás a vegyületek, valamint a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

Eddig különböző biguanid és szulfonil-karbamid típusú vegyületeket használtak diabétesz elleni gyógyszerként. A biguanid típusú vegyületek azonban tejsavacidózist, a szulfonil-karbamid típusú vegyületek pedig komoly hipoglikémiát okoznak, amely fordított hatású problémát vet fel, és így az ilyen káros hatás nélküli diabétesz elleni szer kidolgozása kívánatos.

Másrészt viszont világossá vált, hogy az aldóz-reduktáz részt vesz a diabéteszes komplikáció válságában [J. H. Kinoshita és munkatársai, J. Am. Med. Assoc. 246, 257 (1981)]. Az aldóz-reduktáz gátlása tehát a diabéteszes szövődeményekkel előforduló betegségek gyógyításának megelőzését és terápiáját jelentheti.

A vércukorcsökkentő hatású vegyületeket és az aldóz-reduktáz-gátló hatású vegyületeket széles körben kutatták külön-külön.

Bizonyos tiazolidin-2,4-dion-származékok ismertek, melyeknek aldóz-reduktáz-gátló hatásuk vagy vércukorcsökkentő hatásuk van.

Így például már ismeretesek aldóz-reduktáz-gátló szerek, különösen a tiazolidin-2,4-dion származékok, a még nem vizsgált Sho 57-28073 számú japán közzétételi iratból és a Chem. Pharm Bull. 30 (10), 3601 (1982) irodalmi helyről. Ismeretes, hogy az (A) képletű 5-fenil-tiazolidin-2,4-dion-származékok – ahol R jelentése hidrogénatom, rövid szénláncú alkilcsoport, hidroxil-, alkoxi-, nitro-, amino-, rövid szénláncú acil-amino-csoport, halogénatom vagy trifluor-metil-csoport, aldóz-reduktáz-gátló hatással rendelkeznek.

Azonban az (1) általános képletű tiazolidin-2,4-dion-származékok – ahol R^1 és R^2 jelentése egymástól függetlenül hidrogénatom vagy halogénatom, R^3 jelentése hidrogénatom, A jelentése $-(CH_2)_m-$ – ahol m értéke 0–2 – vagy karbonilcsoport és B és W jelentése egymástól függetlenül $-(CH_2)_n-$, ahol n értéke 0–2, karbonilcsoport vagy vegyértékvonal, és A, B, W a nitrogénatommal együtt 5 vagy 6 tagú oxocsoportot hordozó heteroaromás gyűrűt képez – nem voltak egyáltalán ismertek, és nem is lehetett válni, hogy ezen tiazolidin-2,4-dion-származékok jobb vércukorcsökkentő hatással és erős aldóz-reduktáz-gátló hatással rendelkeznek.

A jelen találmány szerint tehát az eddigieknél jobb vércukorcsökkentő hatású és egyidejűleg erős aldóz-reduktáz-gátló hatású vegyületeket állítunk elő, melyek hatékonyan és nagy biztonsággal előzik meg, illetve kezelik a diabéteszt és szövődeményeit.

Azt találtuk, hogy az (1) általános képletű tiazolidin-2,4-dion-származékok – ahol R^1 és R^2 azonos jelentésű, és jelentésük hidrogénatom vagy halogénatom, R^3 jelentése hidrogénatom, A jelentése $-(CH_2)_m-$, ahol m értéke 0–2, vagy karbonilcsoport, B és W jelentése $-(CH_2)_n-$, ahol n értéke 0–2, karbonilcsoport vagy vegyértékvonal és A, B, W a nitrogénatommal együtt 5 vagy 6 tagú oxocsoportot hordozó heteroaromás gyűrűt

képez – vagy sói kiváló vércukorcsökkentő és aldóz-reduktáz-gátló hatással rendelkeznek egyidejűleg.

A kilépőcsoport lehet halogénatom, rövid szénláncú alkoxi- vagy hidroxilcsoport, előnyösen halogénatom. A „sói” kifejezés fiziológiásan elfogadható sókat takar, például kationokkal, például nátriummal és káliummal, vagy szervetlen savakkal, például sósavval, kénsavval, vagy szerves savakkal, például para-toluolszulfonsavval képezett sók.

- (1) Az (1) általános képletű vegyületek úgy állíthatók elő, hogy egy (2) általános képletű vegyületet – ahol R^3 jelentése a fenti – (3) általános képletű vegyülettel – ahol m és n jelentése 0–2, M jelentése karboxilcsoport vagy reakcióképes származéka és R^1 és R^2 jelentése a fenti – reagáltatunk inert oldószerben, például etanolban, redukálószer, például nátrium-bór-hidrid jelenlétében, (4) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 , R^2 , R^3 , m, n és M jelentése a fenti, majd ezt ciklizáljuk. A ciklizálást bázis vagy sav jelenlétében hajthatjuk végre. Bázisként használhatunk alkálifém-alkoxidokat, például nátrium-metoxidot, alkálifém-hidrideket, például nátrium-hidridet, és a reakciót a szobahőmérséklettől az oldószer forráspontjáig terjedő tartományban hajthatjuk végre. Savként használhatunk szerves savakat, például ecetsavat, para-toluolszulfonsavat és szervetlen savakat, például sósavat vagy hidrogén-bromidot, és a reakciót rendszerint melegítéssel végezzük savfelesleg alkalmazásával. Mindkét esetben a reakciót inert oldószerben, például metanolban, etanolban vagy dimetil-formamidban hajthatjuk végre.

- (2) Az (1) általános képletű vegyületeket előállíthatjuk úgy is, hogy a (2) általános képletű vegyületeket (6) általános képletű vegyületekkel reagáltatjuk, ahol R^1 , R^2 és W jelentése a fenti, inert oldószerben, például dioxánban, (7) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 , R^2 és W jelentése a fenti, vagy (8) általános képletű vegyületek előállítására, ahol R^1 , R^2 , R^3 és W jelentése a fenti, majd ciklizáljuk. A ciklizálást rendszerint melegítéssel, ecetsav feleslegének alkalmazásával hajthatjuk végre. Előnyös lehet bázist, például nátrium-acetátot adagolni.

- A fenti eljárásokkal kapott vegyületeket ismert módon izolálhatjuk és tisztíthatjuk, például oldószeres extrahálással, átkristályosítással, kromatográfiával stb.

- Hogyha gyógyászati lag elfogadható sókra van szükség, az (1) vagy (2) általános képletű vegyületek esetében, akkor ezeket úgy kapjuk, hogy az (1) vagy (2) általános képletű vegyületet kationtartalmú bázissal, például nátrium-hidroxiddal, kálium-hidroxiddal vagy szervetlen savval, például sósavval, kénsavval, vagy szerves savval, például fumársavval vagy oxálsavval reagáltatjuk.

- A találmány további részleteit az alábbi példákkal illusztráljuk.

1. példa

5-[4-(1-Oxo-izoidolin-2-il)-fenil]-tiazolidin-2,4-dion

- 50 ml etanolban feloldunk 4,90 g 5-(4-amino-fenil)-tiazolidin-2,4-diont és 3,54 g ftáldehidsavat, és az ol-

datot 2 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Állás közben lehül, ekkor 1,78 g nátrium-bór-hidridet adunk hozzá, és az elegyet 20 percig szobahőmérsékleten keverjük, majd az oldószert csökkentett nyomáson ledesztilláljuk, és a maradékhoz 10 ml jégacetet adunk, és 10 percig 100 °C hőmérsékleten keverjük. Állás közben lehül, ekkor 100 ml vizet adunk hozzá, és a kivált kristályokat leszűrjük, vízzel mossuk és szárítjuk. Etanolból átkristályosítva 6,90 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 257–259 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{12}N_2O_3S$ képletre számítva:

Számított: C%=62,95, H%=3,73, N%=8,64;

Talált: C%=63,11, H%=3,72, N%=8,59.

2. példa

Az 1. példához hasonlóan kapjuk az alábbi vegyületet:

5-[4-(5-Klór-1-oxo-izindolin-2-il)-fenil]-tiazolidin-2,4-dion

Olvadáspont: >300 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{11}ClN_2O_3S$ képletre számítva:

Számított: C%=56,91, H%=3,09, N%=7,81;

Talált: C%=57,21, H%=2,99, N%=7,75.

3. példa

5-[4-(1,3-Dioxo-izindolin-2-il)-fenil]-tiazolidin-2,4-dion

30 ml dioxánban feloldunk 1 g 5-(4-amino-fenil)-tiazolidin-2,4-diont és 0,74 g ftálsavanhidridet, és az oldatot 2 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. Ezután 30 ml ecetsavat és 0,5 g nátrium-acetátot adunk hozzá, és az elegyet 2 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A reakciófolyadékot 400 ml vízbe öntjük, és a kristályokat, melyek kiválnak, szűrőssel elkülönítjük. Etanolból átkristályosítva 1,5 g cím szerinti vegyületet kapunk.

Olvadáspont: 243–245 °C.

Elemanalízis a $C_{17}H_{10}N_2O_4S$ képletre számítva:

Számított: C%=60,35, H%=2,98, N%=8,28;

Talált: C%=60,44, H%=2,78, N%=8,21.

1. kísérlet

Inzulinérzékenység fokozása patkányon

A patkányoknak 5 napig 10 mg/kg/nap napi egyszeri dózisban az 1. példa szerinti vegyületet adagoljuk orálisan. Ezután 18 óra hosszat éhezettjük az állatokat, majd intraperitoneálisan 0,1 egység/kg inzulint fecskendezünk beléjük. A farokvénából inzulin befecskendezése után 0, illetve 1 órával vérmintákat veszünk, a vércukortartalom meghatározása céljából (1. táblázat).

2. kísérlet

Glükóztolerancia javulása genetikailag elhízott egereken

CS57BL ob/ob genetikailag elhízott egereknek orálisan naponta egyszer 5 napig 10, 30 vagy 100 mg/kg napi 1. példa szerinti vegyületet adagolunk. Az állatokat 18 óra hosszat éhezettjük, majd orálisan 2 g/kg glükózt adagolunk be nekik. A farokvénából a glükóz adagolása után 0, 30, 60 és 120 perccel vérmintát veszünk a vércukor meghatározására (2. táblázat).

Az 1. és 2. táblázat eredményei azt mutatják, hogy a találmány szerinti vegyület hatékony vércukorcsökkentő.

3. kísérlet

Aldóz-reduktáz-gátlás in vitro

Hyman és Kinoshita [J. Biol. Chem., 240, 877 (1965)] módszere szerint az 1. példa szerinti vegyület aldóz-reduktáz-gátló hatását vizsgáltuk patkánylencséből extrahálva. Az alábbi IC_{50} -értékeket kaptuk (3. táblázat).

A 3. táblázat eredményei szerint a találmány szerinti vegyület kiváló aldóz-reduktáz-gátló hatást mutat.

1. táblázat

Csoport	n	0 óra érték – 1 óra érték (mg, %)
Referencia (csak inzulin)	5	11,0±0,8
1. példa, 10 mg/kg	5	23,0±1,2*

*: P<0,01

2. táblázat

A vegyület száma	OGTT (kontroll, %)		
	10 mg/kg	30 mg/kg	100 mg/kg
1. példa szerinti	98,2	84,1	81,1

3. táblázat

Vegyület száma	IC_{50} -érték
1. példa szerinti	9×10^{-8} mol

Ipari alkalmazhatóság

Az új tiazolidin-2,4-dion-származékokat és sóit a találmány szerint igen jó vércukorcsökkentő hatásuk és jelentős aldóz-reduktáz-gátló hatásuk következtében a gyógyászatban diabétesz és szövődényei gyógyítására, illetve megelőzésére használhatjuk.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (1) általános képletű tiazolidin-2,4-dion-származékok – ahol R^1 és R^2 azonos jelentésű, és jelentésük hidrogénatom vagy halogénatom, R^3 jelentése hidrogénatom, A jelentése $-(CH_2)_m-$ – ahol m értéke 0–2 – vagy karbonilcsoport, B és W jelentése egymástól különbözően $-(CH_2)_n-$ – ahol n értéke 0–2 –, karbonilcsoport vagy vegyértékvonal, és A, B, W a nitrogénatommal együtt 5 vagy 6 tagú oxocsoportot hordozó heteroaromás gyűrűt képez – vagy sói.

2. Eljárás (1) általános képletű tiazolidin-2,4-dion-származékok vagy sóik – ahol R^1 és R^2 azonos jelentésű, és jelentésük hidrogénatom vagy halogénatom, R^3 jelentése hidrogénatom, A jelentése $-(CH_2)_m-$ – ahol m értéke 0–2 – vagy karbonilcsoport, B és W jelentése egymástól különbözően $-(CH_2)_n-$ – ahol n értéke 0–2 –, karbonilcsoport vagy vegyértékvonal, és

A, B, W a nitrogénatommal együtt 5 vagy 6 tagú oxocsoportot hordozó heteroaromás gyűrűt képez – előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

a) egy (2) általános képletű vegyületet – ahol R^3 jelentése a fenti – vagy sóját (3) általános képletű vegyülettel – ahol m és n jelentése 0–2, és M jelentése karboxilcsoport, vagy reakcióképes származékával – ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti – reagáltatunk redukálószer jelenlétében (4) általános képletű vegyületek – ahol R^1 , R^2 , R^3 , m , n és M jelentése a fenti – előállítására, majd ez utóbbit ciklizáljuk, vagy

b) egy (6) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 , W jelentése a fenti – (2) általános képletű vegyület-

tel – ahol R^3 jelentése a fenti – reagáltatunk, (7) vagy (8) általános képletű vegyületek – ahol R^1 , R^2 , R^3 és W jelentése a fenti – előállítására, majd a kapott vegyületet ciklizáljuk.

5 3. Eljárás gyógyászati készítmények előállítására, *azzal jellemezve*, hogy egy 2. igénypont szerint előállított (1) általános képletű vegyületet – ahol R^1 , R^2 , A , B , W és R^3 jelentése az 1. igénypontban megadott – gyógyászatilag elfogadható hordozóval összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk.

10 4. Gyógyszerkészítmény, *azzal jellemezve*, hogy hatóanyagként egy (I) általános képletű vegyületet vagy fiziológiailag elfogadható sóját tartalmazza.

