



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

241096
(11) (B2)

(51) Int. Cl.⁴
C 97 D 277/18
//A 61 K 31/425

(22) Přihlášeno 15 03 84

(21) (PV 6479-84)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 16 03 83
(888/83) Maďarská lidová republika

(40) Zveřejněno 13 06 85

(45) Vydáno 15 08 87

(72)

Autor vynálezu

EZER ELEMÉR, HARSÁNYI KÁLMÁN dr. ing.,
DOMÁNY GYÖRGY dr. ing., SZPORNÝ LÁSZLÓ dr., MATUZ JUDIT,
HEGEDŰS BÉLA dr. ing., PALLAGI KATALIN, SZABADKAI ISTVÁN ing.,
TÉTÉNYI PÉTER, BUDAPEŠT (MLR)

(73)

Majitel patentu

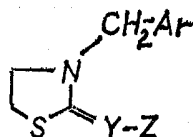
RICHTER GEDEON VEGYÉSZETI GYÁR RT., BUDAPEŠT (MLR)

(54) Způsob přípravy derivátů thiazolidinu

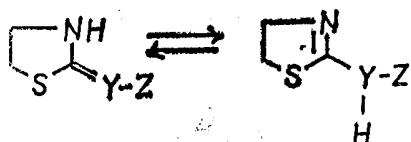
1

2

Připravují se nové deriváty thiazolidinu
obecného vzorce

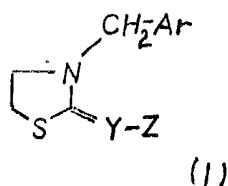


tak, že se alkyluje na dusíku 2-substituova-
ný thiazolidinový derivát obecného vzorce



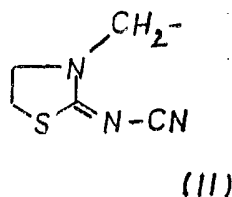
sloučeninou obecného vzorce $\text{Ar}-\text{CH}_2-\text{X}$ a
popřípadě se převádí substituent ve slouče-
nině obecného vzorce I, na jiný substituent
spadající do rozsahu významů uvedených
v předmětu vynálezu o sobě známým způso-
bem. Nové deriváty thiazolidinu jsou účin-
nými protivředovými prostředky.

Vynález se týká způsobu přípravy nových derivátů thiazolidinu, které jsou vhodné pro přípravu farmaceutických prostředků. Zvláště se vynález týká způsobu přípravy nových derivátů thiazolidinu obecného vzorce I



kde znamená

Ar 2-furylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, naftyllovou nebo pyridylovou skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním atomem halogenu, alespoň jednou alkylovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, haloalkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku dihalogenmethylovou skupinou nebo trihalogenmethylovou skupinou, hydroxylovou skupinou a/nebo nitroskupinou nebo skupinou obecného vzorce II



Y atom dusíku nebo skupinu —CH,

Z kyanoskupinu nebo karbamoylovou skupinu v případě, kdy Y znamená atom dusíku nebo nitroskupinu v případě, kdy Y znamená skupinu —CH.

Nové deriváty thiazolidinu obecného vzorce I jsou hodnotnými protivředovými prostředky, to znamená, že jsou vysoce účinné pro léčení gastrointestinálních vředů.

Nové deriváty thiazolidinu obecného vzorce I mají velký terapeutický význam, jelikož počet lidí trpících žaludečními nebo dvanáctníkovými vředy stále vzrůstá jak v absolutních, tak v poměrných množstvích. Jakkoliv jsou četné známé farmaceutické prostředky pro léčení vředů od 4,5-dihydrothiazolů až po poměrně nové 4-aryl-4-hydroxy-4,5-dihydrothiazoly (americký patentový spis číslo 4 143 148), jsou tyto sloučeniny podstatně strukturálně odlišné od sloučenin podle vynálezu.

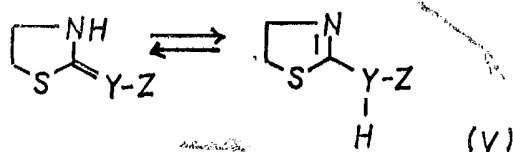
Pokud jde o mechanismus působení, má již známá protivředová činidla velmi rozmanité působení. Nově objevené antagonisty histaminu-H₂, jako cimetidin (N-kyano-N'-methyl-N''-[(5-methylimidazol-4-yl)methylthio]ethylguanidin) vytvářejí vyrovnanou skupinu a jsou charakterizovány tím, že inhibují selektivně histaminem navoze-

nou sekreci žaludeční kyseliny. Z tricyklických 6H-pyrido-[2,3-b]-[1,4]benzodiazepinů je znám pirenzepin, což je [5,11-dihydro-11-[4-methyl-1-piperazinyl]-acetyl]-6H-pyrido-[2,3-b]-[1,4]benzodiazepin-6-on, jakožto látka, která inhibuje vytváření vředu stejnou měrou jako atropin, je však prostý jiných anticholinergických vlivů (například inhibice peristaltiky, narušení akomodace oka, inhibice slinění). Různá autacida, která neinhibují nadprodukcii žaludeční kyseliny nadbytečnou kyselinu vážou, rovněž se jich obecně používá.

Nové deriváty thiazolidinu obecného vzorce I, připravené způsobem podle vynálezu, mají široké spektrum účinnosti a jsou proto vhodné pro ošetřování gastrointestinálních vředů, které vznikají jako důsledek různých patologických mechanismů a vedle jiných se jich může úspěšně používat pro ošetřování vředového onemocnění vyvolaného nesteroidálními protizánětlivými prostředky. Určité výhodné sloučeniny z těchto protivředových prostředků, například 3-benzyl-2-kyanoiminothiazolidin, mají další důležitou přednost, jelikož na rozdíl od známých antagonistů receptoru histaminu H₂ nemají funkční skupiny, ze kterých se v organismu mohou vytvářet nežádoucí kancerogenní N-nitrosloučení.

Pro chemickou klasifikaci nových sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, je několik možností. Podle nomenklatury, používané v referátovém chemickém časopise Chemical Abstracts, se tyto sloučeniny mohou považovat za substituované deriváty karboxylové kyseliny, například kyanomidové, močovinové a podobné sloučeniny, které mají jako substituent heterocyklický zbytek. Na druhé straně jsou to sloučeniny, například sloučeniny obsahující substituent vzorce —CNO₂ v poloze 2, jejichž heterocyklický podíl se může považovat za hlavní strukturní prvek, ke kterému je například shora uvedený postranní řetězec vázán jakožto substituent. Pro jednotnost jsou všechny sloučeniny obecného vzorce I označovány zde jako deriváty thiazolidinu, což jasně indikuje nenasyčený charakter postranního řetězce v poloze 2 (například kyanoiminový a nitromethylenový řetězec).

Sloučeniny obecného vzorce I, kde jednotlivé symboly mají shora uvedený význam, se podle vynálezu připravují způsobem, který je vyznačený tím, že se alkyluje 2-substituovaný thiazolidinový derivát obecného vzorce V



kde Y a Z mají shora uvedený význam, na atomu dusíku sloučeninou obecného vzorce VI



kde Ar má shora uvedený význam a kde znamená X atom halogenu nebo reaktivní esterovou skupinu, a popřípadě se ve sloučenině obecného vzorce I, kde Ar, Y a Z mají shora uvedený význam, převádí jeden substituent na jiný substituent v rámci významu jednotlivých symbolů o sobě známým způsobem.

Reakce sloučeniny obecného vzorce V se sloučeninou obecného vzorce IV se provádí obecně v organickém rozpouštědle, s výhodou v methanolu, ethanolu, acetonu nebo v etheru, například v dioxanu nebo v acetonitrilu, a jakožto prostředku vzájemného kyselinu se může používat například hydroxidů alkalického kovu, uhličitánů nebo alkoholátů nebo organických zásad, například kvartérních amoniových sloučenin. Reakce se provádí obecně při teplotě varu použitého rozpouštědla. Po odfiltrování vysrážené soli se produkt izoluje krystalizací nebo odpařením reakční směsi a popřípadě se podrobuje dalším způsobem čištění o sobě známými způsoby.

V získané sloučenině obecného vzorce I se může převádět určitý substituent na jiný substituent v rozsahu významů jednotlivých substituentů sloučeniny obecného vzorce I. Například kyanoskupina ve významu symbolu Z se může hydrolyzovat na karbamoylovou skupinu ve vodném kyselém prostředí. Jestliže se nechává reagovat sloučenina obecného vzorce I, kde znamená Z kyanoskupinu, s kyselinou, například s kyselinou chlorovodíkovou, v nevodném prostředí, vytvoří se ihned oddělitelný iminoklorid, ze kterého se může připravit žádaná sloučenina obecného vzorce I, ve které znamená Z karbamoylovou skupinu, alkalizací ve vodném prostředí.

Jakožto další příklad převádění určitého substituentu sloučenin obecného vzorce I na jiný substituent, se uvádí převádění přírodních substituentů na skupině symbolu Ar o sobě známými způsoby. Tak methoxyskupina ve sloučenině obecného vzorce I, kde Ar znamená fenylou skupinu substituovanou methoxyskupinou, se může převádět na hydroxylovou skupinu reakcí sloučeniny s bortribromidem v organickém rozpouštědle a alkalizací reakční směsi. Podobně se hydroxylová skupina ve sloučenině obecného vzorce I může převádět na jiné substituenty v rozsahu shora uvedeného významu jednotlivých symbolů o sobě známými způsoby.

Jakožto výhodná reprezentativní sloučenina obecného vzorce I se uvádí 3-benzyl-2-kyanoiminothiazolidin (sloučenina A). Dále se popisují výsledky farmakologických zkoušek prováděných s touto sloučeninou,

připomíná se však, že i ostatní sloučeniny obecného vzorce I mají významnou účinnost.

Farmakologická účinnost nových sloučenin obecného vzorce I, připravených způsobem podle vynálezu, se zkoumá těmito způsoby.

Zkouška podle Shay

Tuto zkoušku jako první popsal Shay a kol. v roce 1945 (Gastroenterology 56, str. 5 až 13, 1945). Samičky krysy H-Wistar (o hmotnosti 120 až 150 g) se nechají 24 hodiny hladovět. Vodu mají k dispozici podle libosti. Vrátník (pylorus) se zvířatům podává v mírné etherové narkóze. V průběhu operace se podává zkoušená látka. Za čtyři hodiny po ošetření se zvířata usmrtí velkou dávkou etheru. Vyřízne se žaludek a rozřízne se v místě velkého zakřivení. Stanoví se objem a hodnota pH obsahu, v určitých případech se titračně stanoví produkce chlorovodíkové kyseliny.

Zkouška žaludečního vředu navozeného aspirinem

Je známo, že nesteroidální protizánětlivé prostředky navozují vznik gastrointestinálních vředů do určité míry (Drugs and Peptic Ulcer, Ed. Pfeiffer, CRC Press, New York, 1982). V široké míře se protivředové sloučeniny zkoušejí tak zvanou zkouškou navozování vředu aspirinem. Za účelem této zkoušky se krysí samičky o hmotnosti 120 až 150 gramů nechávají hladovět po dobu 24 hodin. Vodu mohou pít podle libosti. Žaludeční vřed se navozuje orálním podáním 100 mg/kg aspirinu (ve formě suspenze v Tween 80). Zkoušená sloučenina se podává současně s podáním aspirinu a rovněž orálně. Krysy se usmrtí velkou dávkou etheru 4 hodiny po ošetření. Žaludek se vyřízne a rozřízne v místě velkého zakřivení. Obsah se mírně vymyje a spočítají se haemorrhagická narušení glandulárního povrchu. Hodnotí se výsledky zkoušky a stanoví se počet vředů v žaludku nebo počet krys, které vředy nemají.

Intestinální vředy navozené indomethacinem

Z nesteroidálních protizánětlivých prostředků indomethacin nejen jakožto vedlejší působení navozuje žaludeční vředy, ale může také ve velké míře způsobit intestinální vředovitost. V závislosti na velikosti dávky může být intestinální vředovitost smrtelná, peritonitis v důsledku intestinální perforace usmrcuje živočicha.

a) Indomethacinem navozená smrtelná intestinální vředovitost

Nevyhladovělé samičky krysy H-Wistar o

hmotnosti 120 až 150 g se vždy ošetří orálně 15 mg/kg indomethacinu (ve formě suspenze v Tween 80). Zkoušená látka se podává orálně po podání indomethacinu. Za těchto podmínek se intestinální ulcerace (vředovitost) projeví přibližně za 48 až 72 hodin.

Po posouzení vývoje intestinálních vředů se používá takzvané nafukovací techniky, kterou popsal Ezer a Szporny (J. Pharm. Pharmacol. 27, str. 866, 1975). Tímto způsobem se může kvantitativně zaznamenávat postu ulcerace. Pevnost střešní stěny vyjádřená v Pa se zeslabuje postupně souběžně s postupem ulcerace.

b) Indomethacinem navozená ulcerace nevedoucí k úmrtí

Nevyhladovělé samičky krysy H-Wistar o hmotnosti 120 až 150 g se vždy ošetří orálním podáním 7,5 mg/kg indomethacinu k navození intestinální ulcerace, která nevede k úhynutí. Za 4 hodiny, 24 hodiny a 48 hodin po ošetření indomethacinem se krysám orálně podá zkoušená látka. Krysy se usmrtí 24 hodiny po posledním ošetření a 72 hodiny po navození ulcerace indomethacinem. Ulcerace se hodnotí nafukovací zkouškou.

Žaludeční nekrosa navozená absolutním alkoholem

Tento způsob zavedl A. Robert (Gastroenterology 77, str. 433, 1979) spolu s výrazem cytoprotekce. Samičky krysy H-Wistar o hmotnosti 120 až 150 g se nechají hladovět po dobu 24 hodin. Vodu mohou pít po dobu libosti.

Zkoušená sloučenina se podává orálně 30 minut před podáním ethanolu v množství 0,5 ml/100 g tělesné hmotnosti sondou. Za 2 hodiny se krysy usmrtí velkou dávkou etheru. Žaludek se vyřízne a rozřízne se v místě největšího zakřivení.

Naleptání, navozené podaným ethanolom, se na korpusu žaludku lokalizuje jakožto četné lineární hemorrhagické pásy nekrotizované tkáně. Měří se délka naleptání v milimetrech (Derlenko a Long, Proc. Exp. Biol.

and Med. 166, str. 394, 1981) a stanoví se délka středního naleptání na žaludek. Stupeň ochrany se vyjadřuje v procentech se zřetelem na kontrolní zkoušku.

Výzkum shora popsány zkouškami doložil, že 3-benzyl-2-kyaniminotiazolin (sloučenina A), který je výhodnou reprezentativní sloučeninou obecného vzorce I, připravenou způsobem podle vynálezu, se jeví jako velmi účinná protivředová sloučenina v uvedených farmakologických zkouškách.

Tato sloučenina inhibuje sekreci žaludeční kyseliny při zkoušce krysy podle Shay v nízké dávce ($ED_{50} = 5,3$ mg/kg i. p.). Inhibuje se také aspirinem indukovaná ulcerace žaludku při současném podávání sloučeniny A perorálně ($ED_{50} = 2,1$ mg/kg p. o.).

Sloučenina A je rovněž účinná při zkoušce nekrózy absolutním alkoholem zavedené nedávno Robertem a kol. (Gastroenterology 77, str. 433 až 443, 1979). Zvláště se připomíná, že současné podávání sloučeniny A inhibuje intestinální ulceraci navozenou indomethacinem. Tento výsledek je důležitý, jelikož cimetidin, jedna z neúčinnějších protivředových látek, nemůže inhibovat intestinální ulceraci navozenou indomethacinem (Ezer a Szporny, J. Pharm. Pharmacol. 33, str. 250 až 251, 1981; Der Soldato a kol. Brit. J. Pharmacol. 67, str. 33 až 37, 1979; G. L. Kaufman a kol. Proc. Soc. Exp. Biol. 161, str. 512 až 514, 1970).

Tato skutečnost je podložena klinickými výsledky, které získali Mitchell a Sturrock (Brit. Med. J. 284, str. 731, 1982), které dokládají, že současné podávání cimetidinu a indomethacinu vede k perforacím u reumatických pacientů, kteří současně trpí žaludečními vředy. Anticholinergické sloučeniny (například Propanthelin, Gastrixon) nemohou předcházet indomethacinem navozenou intestinální ulceraci.

Výsledky shora uvedených zkoušek jsou shrnuty v následujících tabulkách 1 až 6; používané zkratky mají tento význam:

n = počet zkoušených zvířat

b. w = tělesná hmotnost

t. s. = pevnost

Tabulka 1

Inhibiční působení sloučeniny A na sekreci žaludeční kyseliny u krysy Shay (podvázání vrátníku: 4 hodiny)

Ošetření	n	Dávka mg/kg i. p.	Sekrece kyseliny $\mu\text{mol HCl}/100$ g b. w.	Inhibice %	Poznámka
kontrola	20	—	429	—	
sloučenina A	5	1,25	436	0	
sloučenina A	10	2,5	358	17	
sloučenina A	10	5,0	301	30	$ED_{50} = 5,3$
sloučenina A	20	10,0	0	100	
sloučenina A	5	25,0	0	100	

Tabulka 2

Vliv sloučeniny A, podané různou cestou, na inhibici vylučování žaludeční kyseliny (krysy Shay, 4 hodiny)

Způsob podání	n	Dávka mg/kg	Sekrece žaludeční kyseliny ml/100 g b. w.	obj. inhibice	pH
15 min před operací i. p.	5	10	2,5	42 %	3,7
15 min před operací s. c.	5	10	2,8	35 %	1,5
15 min před operací p. c.	5	10	2,3	47 %	4,1
kontrola	5	—	4,3	—	1,0

Tabulka 3

Inhibice aspirinem navozených žaludečních vředů souběžným ošetřením sloučeninou A

Ošetření	n	Dávka p. o. mg/kg	Počet vředů	Inhibice vředů %	Živočichové prostí vředů %
Aspirin	20	100	15,7 ± 3,0	—	0
Aspirin ⁺ sloučenina A	10	100 + 1,5	9,5 ⁺⁺	40	0
Aspirin ⁺ sloučenina A	17	100 + 3,0	6,8 ⁺	57	23
Aspirin ⁺ sloučenina A	17	100 + 6,0	4,7 ⁺	71	29
Aspirin ⁺ sloučenina A	14	100 + 12,0	2,2 ⁺	86	66
Aspirin ⁺ sloučenina A	17	100 + 25,0	2,3 ⁺	85	41
⁺⁺ p menší než 0,05, ⁺ p menší než 0,1, ED ₅₀ = 2,1					

Tabulka 4

Na velikosti dávky závislá inhibice indomethacinem navozené intestinální ulcerace při současném podávání sloučeniny A

(indomethacin = I; sloučenina A = A)

Ošetření	n	Dávka p. o. mg/kg	Pevnost střevní stěny 72 hodin po ošetření kPa	Odolnost střevní stěny % nor- málu	Poznámka
kontrola	30	—	31,2 ± 0,7	100	x/p < 0,01 se zřetelem na skupinu indomethacinu
I	16	15	6,2 ± 1,6	20	
I + A	10	15 + 15	16,2 ± 2,7	52	ED ₁₀₀ = 50
I + A	10	15 + 25	25,9 ± 2,5	83 ^x	
I + A	20	15 + 50	30,4 ± 7,1	97 ^x	
I + cimetidin	10	15 + 150	6,3 ± 3,4	21	ED ₁₀₀ = 50
I + Na-salicylát	10	15 + 25	17,8 ± 2,3	57 ^x	
I + Na-salicylát	10	15 + 50	31,2 ± 0,7	100 ^x	

Tabulka 5

Postup indomethacinem navozené (7,5 mg/kg p. o.) nesmrtící intestinální ulcerace pro případ cimetidinu a dodatečného ošetření sloučeninou A (indomethacin = I, sloučenina A = A)

Ošetření 4, 24, 48 hodin po ošetření indomethacinem	n	Dávka p. o. mg/kg	Pevnost střevní stěny 72 h po ošetření indo- methacinem kPa	Skupina
neošetření jedinci	30	—	31,2 ± 0,7	A
I	32	7,5	25,0 ± 1,5	B
I + cimetidin	12	7,5 + 3 × 50	24,8 ± 1,0	C
I + cimetidin	12	7,5 + 3 × 100	26,6 ± 1,4	D
I + A	10	7,5 + 3 × 25	23,8 ± 2,7	F
I + A	10	7,5 + 3 × 50	33,6 ± 5,3	G

Poznámky k tabulce 5:

A — B p menší než 0,05,

B, C, D, F N. S.,

B až G p menší než 0,01.

Tabulka 6

Cytoprotektivní působení sloučeniny A proti žaludeční nekróze navozené absolutním alkoholem

Ošetření	n	Dávka p. o. mg/kg	Délka středního naleptání mm/žaludek	Cyto- protektce	Poznámka
kontrola	112	—	82,4 ± 5	—	
sloučenina A	6	1,5	52,5 ± 19	37 ^x	ED ₅₀ = 2,8
sloučenina A	12	3,0	34,8 ± 10	58 ^x	
sloučenina A	12	6,0	29,9 ± 9	64 ^x	
sloučenina A	13	12,0	32,9 ± 5	60 ^x	
sloučenina A	6	25,0	18,0 ± 8	78 ^x	
cimetidin	5	6,0	46,0 ± 10	44 ^x	ED ₅₀ nevypočítatelné
cimetidin	5	12,0	63,0 ± 18	24	
cimetidin	10	25,0	55,0 ± 12	33	
cimetidin	15	50,0	34,0 ± 10	59 ^x	
cimetidin	12	100,0	47,0 ± 16	43 ^x	

^x p menší než 0,01 vztaženo na kontrolu

Hodnoty v tabulce 1 dokládají, že sloučenina A působí v závislosti na velikosti dávky na snižování sekrece žaludeční kyseliny. Je velmi důležité, že sloučenina A účinně inhibuje sekreci žaludeční šťávy i při orálním podání, jak dokládají hodnoty získané u kryš-Shay, uvedené v tabulce 2.

Sloučenina A inhibuje vytváření aspirinem indukovaných žaludečních vředů při současném podávání s aspirinem v závislosti na použité dávce. Účinně se inhibuje také navozování žaludečních vředů 20 mg/kg orální dávky indomethacinu.

Výsledky jsou uvedeny v tabulce 3. Tabulka 4 objasňuje inhibici smrtelné intestinální ulcerace navozené indomethacinem podaným v dávce 15 mg/kg orální cestou.

Sloučenina A vykazuje na velikosti dávky závislé působení na intestinální ulceraci na-

vozenou indomethacinem (15 mg/kg p. o.). Výsledky získané při takzvané nesmrtící intestinální ulceraci se zdají obzvláště důležité. Při těchto zkouškách se ošetření započalo 4 hodiny po navození ulcerace indomethacinem (7,5 mg/kg p. o.).

Dodatečné ošetřování se tedy provádělo 4 hodiny, 24 hodiny a 48 hodin po ošetření indomethacinem. Hodnoty v tabulce 5 ukazují, že cimetidin a ranitidin jsou při této zkoušce neúčinné, zatímco sloučenina A může normalizovat pevnost střevní stěny v závislosti na použité dávce.

Sloučenina A je účinná proti žaludeční nekróze indukované absolutním alkoholem. Podle výsledků, uvedených v tabulce 6, cytoprotektce je závislá na velikosti dávky.

Na základě farmakologických zkoušek je

možno říci, že sloučenina A má široký obor působnosti, širší než například cimetidin. Vykazuje kombinované působení, což je doloženo skutečností, že je tato sloučenina účinná v případě tří různých vředů, charakterizovaných třemi zcela odlišnými patogenními mechanismy:

1. žaludeční vřed navozený aspirinem,
2. intestinální vřed navozený indomethacinem,
3. žaludeční nekróza indukovaná absolutním alkoholem.

Sloučenina A má dobrou orální absorpci, jak dokládá porovnání hodnot i. p., s. c. a p. o.

V souhlase s toxikologickými zkouškami má sloučenina A vysoký terapeutický index.

Pro toxikologické zkoušky se sloučenina A, která je nerozpustná ve vodě, používá pro podání i. p. a pro orální podání ve formě suspenze sloučeniny A v Tween 80. Pro intravenózní podání se sloučenina obecného vzorce I podává rozpuštěná v dimethylformamidu.

1. Dávka 200 mg/kg vede k žaludeční nevolnosti u zkoušených zvířat, nikoliv však k úmrtí (v průběhu tří dnů).
2. Po podání 250 mg/kg se nezjišťuje žádné úmrtí v průběhu dvou týdnů, avšak po podání dávky 1 500 mg/kg i. p. zvířata hynou v průběhu 30 minut.
3. Orální podání dávky 1 500 mg/kg vede u tří zvířat z 10 k uhynutí v průběhu 24 hodin, v příštím týdnu se již nepozoruje žádné úmrtí, chování zvířat a konzumace potravy je normální.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech, které však vynález nijak neomezuji.

Příklad 1

3-Benzyl-2-kyaniminothiazolidin

Do vroucí směsi 1,27 g (10 milimol) 2-kyaniminothiazolidinu (2-thiazolidinyliden-kyanamid), 25 ml acetonu a 1,52 g bezvodého uhličitanu draselného se po kapkách přidává 1,3 ml (11 milimol) benzylbromidu.

Směs se udržuje na teplotě varu po dobu 4 hodin, sál se odfiltruje a acetonový roztok se odpaří. Krystalizační zbytek se trituruje s etherem a zfiltruje se, čímž se získá 2,03 g (93,5 % teorie) 3-benzyl-2-kyaniminothiazolidinu o teplotě tání 102 až 104 °C. Překrystalováním se teplota tání nemění.

Analýza pro $C_{11}H_{11}N_3S$ (217,29):

vypočteno:

60,80 % C, 5,10 % H, 19,34 % N,
14,76 % S;

nalezeno:

60,98 % C, 5,02 % H, 19,57 % N,
14,96 % S.

IR spektrum (KBr):

2 190 cm^{-1} —C≡N,
1 570 cm^{-1} =C=N— (široké)

NMR spektrum (CDCl_3):

3,38 ppm m(2) —S—CH₂—
3,85 ppm m(2) =N—CH₂— (heterocyklická)
4,65 ppm S(2) =N—CH₂—(fenyl)
7,38 ppm S(5) —Ar—H

Příklad 2

2-Kyanimino-3-(4-chlorbenzyl)thiazolidin

Ve 100 ml acetonu se po dobu 5 hodin vaří 3,82 g (30 milimol) 2-kyaniminothiazolidinu, 4,9 g (30 milimol) 4-chlorbenzylchloridu a 4,3 g bezvodého uhličitanu draselného. Anorganická sůl se odfiltruje a acetonový roztok se odpaří. Zbytek se překrystaluje ze 40 ml isopropanolu za vzniku 6,26 g (83 procent teorie) 2-kyanimino-3-(4-chlorbenzyl)thiazolidinu o teplotě tání 131 až 133 °C. Produkt se izoluje odfiltrováním.

Analýza pro $C_{11}H_{10}ClN_3S$ (251,74):

vypočteno:

52,48 % C, 4,00 % H, 16,69 % N;

nalezeno:

52,72 % C, 4,18 % H, 16,49 % N.

IR spektrum (KBr):

2 185 cm^{-1} —C≡N
1 560 cm^{-1} =C=N—
1 092 cm^{-1} —Ar—Cl

NMR spektrum (CDCl_3 + DMSO- d_6):

3,3 ppm m(2) —S—CH₂—
3,8 ppm m(2) =N—CH₂— (heterocykl)
4,5 ppm S(2) =N—CH₂—(C_6H_4 —Cl)
7,12 ppm S(4) —Ar—H

Příklad 3

2-Kyanimino-3-(3,4-dichlorbenzyl)thiazolidin

Nechává se reagovat 3,82 g (30 milimol) 2-kyaniminothiazolidinu a 6 g (31 milimol) 3,4-dichlorbenzylchloridu způsobem popsaným v příkladu 2 a odpařený zbytek se překrystaluje z 50 ml ethanolu, čímž se získá 6,8 g 2-kyanimino-3-(3,4-dichlorbenzyl)thiazolidinu o teplotě tání 130 až 132 °C.

Analýza pro $C_{11}H_9Cl_2N_3S$ (286,18):

vypočteno:

46,16 % C, 3,17 % H, 11,21 % S;

nalezeno:

46,12 % C, 3,18 % H, 11,22 % S.

IR spektrum (KBr):

2 190 cm^{-1} —C≡N
1 570 cm^{-1} =C=N—
1 060 cm^{-1} —Ar—Cl

NMR spektrum ($CDCl_3$):

3,4 ppm m(2) —S—CH₂—
3,7 ppm m(2) =N—CH₂—(heterocyklický)
4,56 ppm s(2) =N—CH₂—(3,4-dichlorfenyl)
6,9 až 7,5 ppm m(3) —Ar—H

Příklad 4

2-Kyanimino-3-(4-nitrobenzyl)thiazolidin

V 80 ml acetonu se po dobu 6 hodin vaří 2,54 g (20 milimol) 2-kyaniminothiazolidinu, 3,43 g nitrobenzylchloridu a 2,95 g bezvodého uhlíčitanu draselného. Vytvořená sůl se odfiltruje, roztok se odpaří a zbytek se překrystaluje z 30 ml acetonitrilu. Získá se 3,66 gramu (70 % teorie) 2-kyanimino-3-(4-nitrofenyl)thiazolidinu o teplotě tání 171 °C.

Analýza pro $C_{11}H_{10}N_4O_2S$ (262,29):

vypočteno:

50,37 % C, 3,84 % H, 21,36 % N;

nalezeno:

50,36 % C, 3,94 % H, 21,46 % N.

IR spektrum (KBr):

2 190 cm^{-1} —C≡N
1 575 cm^{-1} =C=N—
1 505, 1 334 cm^{-1} —NO₂

NMR spektrum ($CDCl_3 + DMSO-d_6$):

3,4 ppm m(2) —S—CH₂—
3,8 ppm m(2) =N—CH₂—
4,65 ppm s(2) =N—CH₂—C₆H₄—p—NO₂
7,35 ppm d(2) —Ar—H (2,6)
8,05 ppm d(2) —Ar—H (3,5)

Příklad 5

2-Kyanimino-3-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)-thiazolidin

Ve 100 ml acetonu se po dobu 6 hodin vaří 3,82 g (30 milimol) 2-kyaniminothiazolidinu, 5,63 g (30 milimol) 2-hydroxy-5-nitrobenzylchloridu a 4,3 g bezvodého uhlíčitanu

draselného; směs se ochladí a sraženina se odfiltruje. Získá se 9,85 g surového materiálu, který se pak rozpustí v 600 ml horké vody, nečistoty se odfiltrují, hodnota pH se upraví na 3, směs se ochladí, zfiltruje se a sraženina se vysuší. Tak se získá 5,1 g 2-kyanimino-3-(2-hydroxy-5-nitrobenzyl)thiazolidinu o teplotě tání 253 až 255 °C po překrystalování z pyridinu.

Analýza pro $C_{11}H_{10}N_4O_3S$ (278,29):

vypočteno:

47,47 % C, 3,62 % H, 20,13 % N;

nalezeno:

47,78 % C, 3,71 % N, 20,01 % N.

IR spektrum (KBr):

3 100 cm^{-1} (široké) —OH
2 190 cm^{-1} —C≡N
1 575 cm^{-1} =C=N—
1 522, 1 338 cm^{-1} —NO₂

NMR spektrum ($CDCl_3 + DMSO-d_6$):

3,4 ppm m(2) —S—CH₂—
3,8 ppm m(2) =N—CH₂—(heterocyklický)
4,54 ppm s(2) =N—CH₂—(2-OH, 5-NO₂-C₆H₃)
6,88 ppm t(1) —Ar—H(3)
8,00 ppm m(2) —Ar—H(4,6)
5 až 9 ppm b(1) —OH

Příklad 6

2-Kyanimino-3-(3-hydroxybenzyl)thiazolidin

Ve 100 ml acetonu se po dobu 6 hodin vaří 3,82 g (30 milimol) 2-kyaniminothiazolidinu, 7,10 g (30 milimol) m-kresolbromdiacetátu a 4,30 g bezvodého uhlíčitanu draselného. Sraženina se odfiltruje a filtrát se odpaří k suchu. Tak se získá 8,75 g olejovitého materiálu, který se hydrolyzuje s 50 ml 2 N roztoku hydroxidu sodného k odstranění fenylesterové skupiny.

Po okyselení se získá opět olejovitý produkt ve formě sraženiny, která se překrystaluje z acetonitrilu a pak z 50 % acetonu, čímž se získá 1,98 g 2-kyanimino-3-(3-hydroxybenzyl)thiazolidinu o teplotě tání 126 až 128 °C.

Analýza pro $C_{11}H_{11}N_3OS$ (233,29):

vypočteno:

56,63 % C, 4,75 % H, 13,75 % S,
18,02 % N;

nalezeno:

56,70 % C, 5,07 % H, 13,75 % S,
17,83 % N.

IR spektrum (KBr):

3 260, 1 230 cm^{-1} —OH
2 190 cm^{-1} —C≡N
1 570 cm^{-1} =C=N—

NMR spektrum (CDCl_3 + $\text{DMSO}-d_6$):

3,3 ppm m(2) —S—CH₂
3,7 ppm m(2) =N—CH₂— (heterocyklický)
4,48 ppm s(2) =N—CH₂— (hydroxyfenyl)
6,6 až 7,4 ppm m(4) —Ar—H
8,6 b(1) —OH

Příklad 7

2-Kyanimino-3-(1-naftylmethyl)thiazolidin

Ve 100 ml acetonu se po dobu 6 hodin vaří 3,82 g (30 milimol) 2-kyaniminothiazolidinu, 5,56 g (30 milimol) 1-chlormethyl-naftalenu a 4,3 g uhličitanu draselného. Sraženina se ještě za horka odfiltruje; 6 dílů produktu se vysráží již v průběhu filtrace. Po zkoncentrování a uchování v lednici se získá 6,5 g (81,15 % teorie) 2-kyanimino-3-(1-naftylmethyl)thiazolidinu o teplotě tání 167 °C po překrystalování z acetonitrilu.

Analýza pro $\text{C}_{15}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ (267,34):

vypočteno:

67,39 % C, 4,90 % H, 15,72 % N,
12,00 % S;

nalezeno:

67,32 % C, 4,80 % H, 15,78 % N,
11,96 % S.

IR spektrum (KBr):

2 190 cm^{-1} =C≡N
1 580 cm^{-1} =C=N—

NMR spektrum (CDCl_3 + $\text{DMSO}-d_6$):

3,2 ppm m(2) —S—CH₂—
3,6 ppm m(2) =N—CH₂— (heterocyklický)
4,92 ppm s(2) =N—CH₂— (naftyl)
7,0 až 7,9 ppm m(7) —Ar—H

Příklad 8

3,3'-(1,4-xylylen)-bis-(2-kyaniminothiazolidin)

Ve 150 ml acetonu se po dobu 7 hodin vaří 4,5 g (26 milimol) 1,4-xylylendichloridu, 6,36 g (50 mol) 2-kyaniminothiazolidinu a 7,17 g uhličitanu draselného, směs se vnese do lednice a filtruje se po ochlazení. Filtrací se získá 15,48 g sraženiny, ze které se nečistoty rozpustí ve studené vodě. Získá se 8,1 g (91 % teorie) 3,3'-(1,4-xylylen)-bis-(2-

-kyaniminothiazolidinu) o teplotě tání 275 až 278 °C po překrystalování ze 70 ml dime-thylformamidu.

Analýza pro $\text{C}_{16}\text{H}_{16}\text{H}_6\text{S}_2$ (356,47):

vypočteno:

53,91 % C, 4,52 % H, 17,99 % S,
23,58 % N;

nalezeno:

53,70 % C, 4,78 % H, 17,85 % S,
23,37 % N.

IR spektrum (KBr):

2 180 cm^{-1} —C≡N
1 570 cm^{-1} =C=N—

NMR spektrum ($\text{DMSO}-d_6$):

3,4 ppm m(4) —S—CH₂—
3,7 ppm m(4) =N—CH₂— (heterocyklický)
4,50 ppm s(4) =N—CH₂— (fenylen)
7,18 ppm s(4) —Ar—H

Příklad 9

2-Kyanimino-3-(6-methyl-2-pyridylmethyl)-thiazolidin nebo 2-[(2-kyanimino-3-thiazolidinyl)methyl]-6-methylpyridin

V 60 ml acetonu se vaří 3,3 g (26 milimol) 2-kyaniminothiazolidinu, 3,9 g bezvodého uhličitanu draselného a 4,03 g (28,5 milimol) 2-chlormethyl-6-methylpyridinu tak dlouho, až se veškeré množství výchozí thiazolidinové sloučeniny spotřebuje (6 hodin). Vysrážená sůl se odfiltruje, rozpouštědlo se oddestiluje a zbytek se překrystaluje ze 40 mililitrů diethyletheru. Získá se 5,43 g (89,9 procenta teorie) žádané sloučeniny o teplotě tání 114 °C po překrystalování z ethylacetátu.

Analýza pro $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$ (232,30):

vypočteno:

56,87 % C, 5,20 % H, 24,12 % N;

nalezeno:

56,77 % C, 5,12 % H, 24,18 % N.

IR spektrum (KBr):

2 190 cm^{-1} —C≡N
1 570 cm^{-1} =C=N—

NMR spektrum (CDCl_3):

2,48 ppm s(3) —Py—CH₃
3,3 ppm m(2) —S—CH₂—
3,9 ppm m(2) =N—CH₂—
4,6 ppm s(2) =N—CH₂—(Py)
6,9 ppm d(2) —Py 2,5-H
7,4 ppm b(1) —Py—H

Příklad 10

2-Kyanimino-3-[6-dichlormethyl-2-pyridylmethyl]thiazolidin nebo 2-[(2-kyanimino-3-thiazolidinyl)methyl]-6-dichlormethylpyridin

Způsobem, popsaným v předešlých příkladech, se nechává reagovat 6,6 g (52 mmol) 2-kyaniminothiazolidinu, 7,9 g bezvodého uhlíčitanu draselného a 12 g (57 mmol) 2-dichlormethyl-6-chlormethylpyridinu ve 240 ml acetonu. Vysrážená sůl se odfiltruje, zbytek po odpaření rozpouštědla se trituruje etherem, zfiltruje se a překrystaluje se z acetonitrilu, čímž se získá 5,2 g (33 % teorie) žádané sloučeniny o teplotě tání 122 °C.

Analýza pro $C_{11}H_{10}Cl_2N_4S$ (301,19):

vypočteno:

43,86 % C, 3,34 % H, 10,64 % S;

nalezeno:

43,91 % C, 3,46 % H, 10,80 % S.

IR spektrum (KBr):

2 180 cm^{-1} —C≡N

1 560 cm^{-1} =CH—Cl

NMR spektrum ($CDCl_3$):

3,34 ppm t(2) —S—CH₂—

3,97 ppm t(2) =N—CH₂—

4,62 ppm s(2) =N—CH₂— (fenyl)

6,50 ppm s(1) —Py—CH=

7,0 až 7,8 ppm m(3) —Py—H

Způsobem, popsaným v příkladu 1, se získají také následující sloučeniny z odpovídajících výchozích látek:

3-benzyl-2-(karbamoylimino)thiazolidin
(t. t. 148 °C)

Analýza pro $C_{11}H_{13}N_3OS$ (235,31):

vypočteno:

56,15 % C, 5,57 % H, 17,86 % N;

nalezeno:

56,10 % C, 5,46 % H, 18,10 % N.

IR spektrum (KBr):

3 320, 3 260 cm^{-1} —NH₂

1 645 cm^{-1} =C=O

1 540 cm^{-1} =C=N—

NMR spektrum ($CDCl_3$ + DMSO- d_6):

3,05 ppm t(2) —S—CH₂—

3,50 ppm t(2) =N—CH₂— (heterocyklický)

4,75 ppm s(2) =N—CH₂— (fenyl)

5,60 ppm b(2) —NH₂

7,32 ppm s(5) —Ar—H

3-benzyl-2-nitromethylthiazolidin
(t. t. 139 °C)

Analýza pro $C_{11}H_{12}N_2O_2S$ (236,30):

vypočteno:

55,91 % C, 5,12 % H, 11,86 % N;

nalezeno:

55,81 % C, 4,99 % H, 11,89 % N.

IR spektrum (KBr):

1 633 cm^{-1} =C=C=

1 535, 1 354 cm^{-1} —NO₂

NMR spektrum ($CDCl_3$):

3,10 ppm t —S—CH₂—

3,80 ppm t =N—CH₂— (heterocyklický)

4,43 ppm s =N—CH₂—(C₆H₅)

6,97 ppm s —CH=

7,0 až 7,3 ppm m —Ar—H

2-kyanimino-3-(4-methoxybenzyl)thiazolidin
(t. t. 99 až 102 °C)

Analýza pro $C_{12}H_{13}N_3OS$ (247,31):

vypočteno:

58,28 % C, 5,30 % H;

nalezeno:

58,35 % C, 5,17 % H.

IR spektrum (KBr):

2 840 cm^{-1} —O—CH₃

2 185 cm^{-1} —C≡N

1 570 cm^{-1} =C=N—

1 608, 814 cm^{-1} —Ar

NMR spektrum ($CDCl_3$):

3,3 ppm m —S—CH₂—

3,7 ppm m =N—CH₂—

3,75 ppm s —O—CH₃

4,43 ppm s =N—CH₂—(C₆H₅)

6,90 ppm q —Ar—H

2-kyanimino-3-(2-furylmethyl)thiazolidin
(t. t. 124 až 125 °C)

Analýza pro $C_9H_9N_3OS$ (207,25):

vypočteno:

20,28 % N, 15,47 % S;

nalezeno:

20,38 % N, 15,44 % S.

IR spektrum (KBr):

2 185 cm^{-1} —C≡N

1 570 cm^{-1} $=\text{C}=\text{N}-$
 1 238 cm^{-1} $=\text{C}-\text{O}-\text{C}=\text{}$
 795 cm^{-1} $-\text{Ar}-\text{H}$

NMR spektrum (CDCl_3):

3,3 ppm m $-\text{S}-\text{CH}_2-$
 3,7 ppm m $=\text{N}-\text{CH}_2-$ (heterocyklický)
 4,57 ppm s $=\text{N}-\text{CH}_2-\text{Ar}$
 6,30 ppm d $-\text{Ar}-(3,4)\text{H}$
 7,3 ppm m $-\text{Ar}-(5)\text{H}$

2-kyanimino-3-(4-methylbenzyl)thiazolidin
 (t. t. 102 až 104 $^{\circ}\text{C}$)

Analýza pro $\text{C}_{12}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{S}$ (231,31):

vypočteno:

62,26 % C, 5,66 % H, 13,85 % S;

nalezeno:

62,16 % C, 5,52 % H, 13,96 % S.

IR spektrum (KBr):

2 190 cm^{-1} $-\text{C}\equiv\text{N}$
 1 590 cm^{-1} $=\text{C}=\text{N}-$
 1 260 cm^{-1} $-\text{S}-\text{CH}_2-$
 792 cm^{-1} $-\text{Ar}$

NMR spektrum (CDCl_3):

2,31 ppm s $-\text{CH}_3$
 3,30 ppm m $-\text{S}-\text{CH}_2$
 3,70 ppm m $=\text{H}-\text{CH}_2-$ (heterocyklický)
 4,54 ppm s $=\text{N}-\text{CH}_2-$ (fenylen)
 7,10 ppm s $-\text{Ar}-\text{H}$

3-(2-furylmethyl)-2-nitromethylthiazolidin
 (t. t. 190 až 192 $^{\circ}\text{C}$)

IR spektrum (KBr):

1 543, 1 340 cm^{-1} $-\text{NO}_2$
 1 640 cm^{-1} $=\text{C}=\text{C}=\text{}$
 3 130, 757 cm^{-1} furan $\equiv\text{C}-\text{H}$
 1 243 cm^{-1} $\equiv\text{C}-\text{O}-\text{C}\equiv$ furanový kruh

NMR spektrum (CH_3-COOH):

3,7 ppm t $-\text{S}-\text{CH}_2-$

4,6 ppm t $=\text{N}-\text{CH}_2-$
 5,7 ppm s $=\text{N}-\text{CH}_2-(\text{C}_4\text{H}_3\text{O})$
 6,3 ppm b $=\text{CH}-\text{NO}_2$
 6,5 ppm m furan 3,4 H
 7,5 ppm n furan 5 H

2-kyanimino-3-(4-hydroxybenzyl)thiazolidin
 (t. t. 175 až 177 $^{\circ}\text{C}$)

IR spektrum (KBr):

2 190 cm^{-1} $-\text{C}\equiv\text{N}$
 1 570 cm^{-1} $=\text{C}=\text{N}-$
 3 210 cm^{-1} $-\text{OH}$
 1 610, 840 cm^{-1} $-\text{Ar}$

NMR spektrum (CDCl_3):

3,4 ppm m $-\text{S}-\text{CH}_2-$
 3,7 ppm m $=\text{N}-\text{CH}_2-$
 4,5 ppm s $-\text{Ar}-\text{CH}_2$
 6,9 ppm q $-\text{Ar}-\text{H}$
 9,47 ppm s $-\text{CH}$

Příklad 11

Příprava farmaceutického prostředku

Farmaceutický prostředek ve formě tablet se připraví z těchto složek (pro 1 000 tablet):

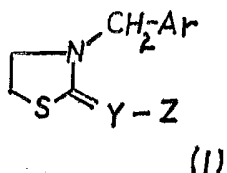
50 g 3-benzyl-2-kyaniminotiazolidinu
 (účinná látka)
 75 g škrobu
 55 g mléčného cukru
 10 g mastku
 6 g polyvinylpyrrolidonu
 3 g stearátu hořečnatého
 1 g koloidní křemičité kyseliny

200 g

Jemně mletá účinná látka se mísí s mléčným cukrem a s mastkem, směs se hněte s polyvinylpyrrolidonovým roztokem a protlačí se sítem. Granule se suší, smíchají se se stearátem hořečnatým a s koloidní kyselinou křemičitou a slisují se na 1 000 tablet vždy o hmotnosti 0,2 g.

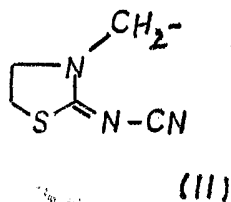
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

1. Způsob přípravy derivátů thiazolidinu
obecného vzorce I



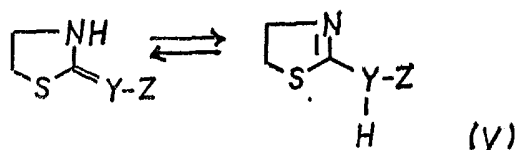
kde znamená

Ar 2-furylovou skupinu nebo fenylovou skupinu, naftylovou nebo pyridylovou skupinu, popřípadě substituovanou alespoň jedním atomem halogenu, alespoň jednou alkyllovou skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, halogenalkoxyskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, dihalogenmethylovou skupinou nebo trihalogenmethylovou skupinou, hydroxylovou skupinou a/nebo nitroskupinou nebo skupinou obecného vzorce II



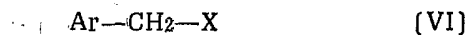
kde znamená

Y atom dusíku nebo skupinu CH,
Z kyanoskupinu nebo karbamoylovou skupinu v případě, kdy Y znamená atom dusíku a nitroskupinu v případě, kdy Y znamená skupinu vzorce CH, vyznačený tím, že se alkyluje na atomu dusíku v poloze 2 substitutovaný derivát thiazolidinu obecného vzorce V



kde

Y a Z mají shora uvedený význam, sloučeninou obecného vzorce VI



kde

Ar má shora uvedený význam a X znamená atom halogenu nebo reaktivní esterovou skupinu, a popřípadě se převádí substituent v získané sloučenině obecného vzorce I, kde Ar, Y a Z mají shora uvedený význam, na jiný substituent spadající do vymezeného významu.