P02 03 478

3646 A2

Új tiazolidin-dion-származékok, mint antidiabéteszes szerek, eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

KIVONAT KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

A találmány új tiazolidin-dion-származékokra vonatkozik, mint antidiabéteszes szerekre. A találmány kiterjed az (I) általános képletű vegyületekre és gyógyászatilag elfogadható sóira és tautomer formáira. Kiterjed továbbá a vegyületek előállítására és alkalmazására diabétesz elleni szerként és hipoglikémiás szerként önmagában vagy más antidiabéteszes szerrel, ~~pl. szulfonil-karbamiddal vagy biguaniddal kombinálva~~, valamint olyan gyógyszer előállítására, az inzulinnal szemben kialakult rezisztenciával összefüggő szövődmények, ~~pl. magas vérnyomás, hiperurikémia vagy más szív-érrendszeri, anyagcsere vagy endokrin állapotok~~ vagy más, diabétesszel kapcsolatos állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére.

A2 (I) általános képletű
R_1 jelentése hidrogénatom vagy alkilcsoport
R_2 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, halogénatom, OR_5, SR_5, NR_5R_6 vagy fenilcsoport;
R_3 jelentése hidrogénatom, alkilcsoport, halogénatom, OR_5, SR_5, NR_5R_6 vagy fenilcsoport;
R_4 jelentése azonos R_3 jelentésével;
R_5 és R_6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy alkilcsoportot jelent;

PK

Aktaszám: 96913-2940 KY/hzs

P0203478

A2

Képviselő:

Danubia Szabadalmi és

Védjegy Iroda Kft.

Budapest

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

Új tiazolidin-dion-származékok, mint antidiabéteszes szerek, eljárás az előállításukra és ezeket tartalmazó gyógyszerkészítmények

A találmány új vegyületekre vonatkozik, amelyek nagyfokú hipoglikémiás hatást mutatnak, és ezért potenciálisan alkalmasak diabétesz és/vagy a diabéteszre jellemző más elváltozások vagy szövődmények, pl. hiperglikémia vagy hiperlipidémia kezelésére.

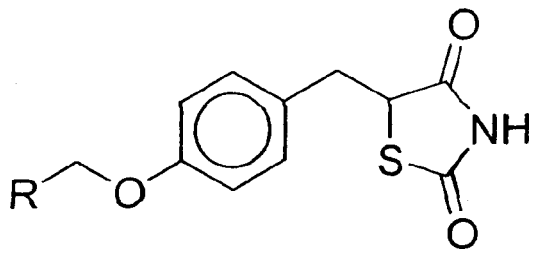
A diabetes mellitus olyan tünetcsoportot jelent, melynek fő jellemző vonása a magas vércukorszint vagy hiperglikémia. Ez hosszú távú, érrel kapcsolatos komplikációkhoz, pl. nefropátiához, retinopátiához és neuropátiához vezethet.

Két típusú diabéteszt különböztetünk meg. Az egyik I típusú diabéteszként ismert (IDDM), amelyet az inzulin kiválasztás hiányossága és a vérben levő cukrot szabályzó hormon hiányossága idéz elő, továbbá a II típusú diabétesz (NIDDM), melyet főleg az inzulin szabályzó hatásának való ellenállás jellemez, és ez utóbbi típus ugyanolyan fontos, vagy még fontosabb, mint az első.

A II típusú diabétesz jelenleg szokásos kezelése szulfonil-karbamiddal és biguaniddal történik, de ez az ideálistól távol van. A szulfonil-karbamidok hipoglikémiát idézhetnek elő, a biguanidok pedig tejsav acidózishoz vezethetnek.

Aktaszám: 96913-2940 KY/hzs

Az utóbbi években a hipoglikémiás hatású tiazolidin-dion-származékokat írták le, főleg az úgynevezett II típusú diabétesz kezelésére. Ezen vegyületek szerkezeti képlete a következő:

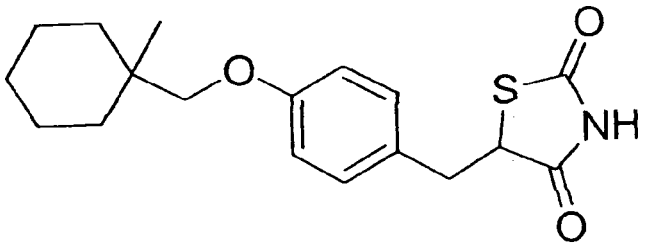


ahol R jelentése aromás vagy heteroaromás típusú csoport, és ez kapcsolódhat vagy nem kapcsolódik egy nitrogén típusú heteroatomhoz.

A tárgyról szóló áttekintés megtalálható a B. Hulin és tsai, Current Pharmaceutical Design (1996), 2, 85-102 irodalomban.

Az ilyen szerkezetű vegyületekre való utalás megtalálható T.Sohda és tsai, Chem. Pharm. Bull., 30 (10), 3580-3600 (1982) irodalomban is, amely figyelembe veendő. Ebben az irodalomban a szerzők a tiazolidin-dion szerkezetű vegyületek szintézisét írják le, konkrétan megtalálható a ciglitazon szintézise, amely valódi kiindulási pontot jelent a tiazolidin-dionok, mint hipoglikémiás szerek, többek között a glitazonokként ismert vegyületek kutatásában.

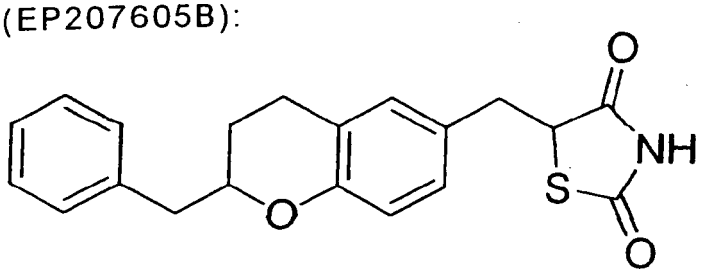
A glitazonok szerkezete számos módosításon ment keresztül.



ciglitazon

A ciglitazon szerkezet lipofil csoportjába vezették be a módosításokat, és ez olyan új vegyületek szintéziséhez vezetett, mint amilyen a troglitazon (EP139421), roziglitazon (EP306228) és pioglitazon (EP193256).

Ezen kívül az étercsoportot is módosították (D.A. Clark és tsai, J. Med. Chem., 1991, 34, 319-325; R. L. Dow és tsai, J. Med. Chem., 1991, 34, 1538-1544; B. Hulin és tsai, J. Med. Chem. 1992, 35, 1853-1864), ahol ezt a csoportot egy aromás gyűrűvel kondenzált ciklusba építették be, és így kapták az englitazont (EP207605B):



Ugyanakkor Cantello és tsai az XP002901546 sz. dokumentumban [[ω-(heterociklusos amino)-alkoxi]-benzil]-2,4-tiazolidin-dionokról írnak, mint potenciális antihiperglikémiás szerekről (J. Med. Chem., 1994, 37, 3977-3985). Hatásosabb antihiperglikémiás analógok a [[heterociklusos amino)-alkoxi]-benzil]-2,4-tiazolidin-dionok. Azonban jobb biológiai hatásúak azok a heterociklusok, amelyek egy piridilcsoportot tartalmaznak a pirimidinilgyűrű előtt, amelyek a 2-es helyzetben kapcsolódnak az amino-alkoxi-lánchoz.

Ezen kívül az XP002901547 irodalomban Hulin és tsai az antidiabéteszes szerek glitazon családjára utalnak a Current Pharmaceutical Design, 1996, 2, 85-102-ben, és leírják a szubsztituált tiazolidin-dion-származékokat, ahol a heterociklusos csoport piridinil- vagy pirimidinilcsoport lehet. Azonban eb-

ben a dokumentumban a jobb biológiai hatást a piridinilcsoport teszi lehetővé. Ez a dokumentum arra utalna, hogy ne használjuk a piridinilcsoportot az amino-alkoxi-lánc 4-es helyzetében amiatt, hogy ez a változás lényegesen kevésbé hatásossá teszi a vegyületeket.

Ezen túlmenően az 5 02 953 sz. USA szabadalmi leírásban Hindley 1989-ben olyan szubsztituált tiazolidin-dion-származékokat ír le, ahol a heterociklusos csoport piridil- vagy 2-pirimidinil-csoport lehet.

Egyik dokumentumban sem szerepel vagy történik utalás arra, hogy a pirimidinilcsoport helyzetének megváltoztatása a vegyületek biológiai hatását növelné.

Meglepő módon jelen találmány feltalálói azt találtuk, hogy az új tiazolidin-dionok igen jó hipoglikémiás tulajdonsággal rendelkeznek.

A jelen találmány tárgya tehát (I) általános képletű vegyületek és gyógyászatilag elfogadható sói és tautomer formái – ahol

R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, mégpedig fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, OR_5, SR_5, NR_5R_6, NO_2 vagy fenilcsoport;

R_3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, mégpedig fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, OR_5, SR_5, NR_5R_6, NO_2 vagy fenilcsoport;

R_4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, mégpedig fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, OR_5, NR_5R_6 vagy fenilcsoport;

vagy R_3 és R_4 együtt –CH=CH-CH=CH-,



amelyek a pirimidingyűrűn kondenzált gyűrűt képeznek;

R_5 és R_6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelenthet;

R_7 jelentése hidrogénatom vagy amincsoport;

R_8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-,



csoport.

A jelen találmány kiterjed a vegyületek előállítására és alkalmazására antidiabéteszes és hipoglikémiás szerként önmagukban vagy más antidiabéteszes szerrel, pl. szulfonilkarbamidokkal vagy biguanidokkal kombinálva, valamint kiterjed a találmány a vegyületek alkalmazására gyógyszer előállítására, amellyel az inzulinnal szemben mutatott rezisztenciával, pl. magas vérnyomással, hiperurikémiával vagy más szív-érrendszeri, anyagcsere vagy endokrin állapottal összefüggő komplikációk kezelhetők.

A jelen találmány szerinti előnyös vegyületek a következők:

R_1 jelentése metilcsoport

R_2 jelentése hidrogénatom, OR_5, NR_5R_6;

R_3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, előnyösen fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, vagy OR_5;

R_4 jelentése hidrogénatom;

vagy R_3 és R_4 együtt $-N-\underset{R_8R_7}{C}=N-$ vagy $-N=\underset{R_7R_8}{C}-N-$

csoportot képez, ahol R_7 és R_8 jelentése a fenti.

A találmány szerinti előnyös vegyületek a következők:

5-{4-[2-(metil-pirimidin-4-il-amino)-etoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[(6-klór-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[(2-amino-6-klór-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[metil-(7H-purin-6-il)-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[metil-(9-metil-9H-purin-6-il)-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[(6-metoxi-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[(6-hidroxi-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion.

Az (I) általános képletű vegyületeket a következő eljárásokkal állíthatjuk elő.

A módszer

Ez a módszer abból áll, hogy egy Barrie C.C: Cantello és tsai, J. Med. Chem., (1994), 37, 3977-85 szerint előállított (II) általános képletű vegyületet (III) általános képletű pirimidinszármazékkal reagáltatunk, ahol R_1, R_2, R_3 és R_4 jelentése az (I) általános képletnél megadott.

1. reakcióvázlat – ahol X kilépőcsoport, pl. halogénatom, különösen klór- vagy brómatom.

A reakciót inert közegben, 10-120 °C közötti hőmérsékleten hajthatjuk végre. Inert közegként toluolt, DMF-t stb. használhatunk előnyösen.

B módszer

Ez a módszer a 2. reakcióvázlatban bemutatott eljárásból áll, ahol a (III) képletű pirimidint N-alkil-amino-etanollal reagáltatjuk, ahol R_1 jelentése 1-6 szénatomos alkilcsoport, vagy etanol-aminnal reagáltatjuk, ahol R_1 jelentése hidrogénatom, oldószerben vagy anélkül, 10-120 °C közötti hőmérsékleten, és (IV) képletű vegyületet kapunk.

A (IV) általános képletű vegyületet para-fluor-benzaldehiddel reagáltatjuk inert oldószerben és ekvivalens mennyiségű nátrium-bórhidrid jelenlétében. A reakciót 0-120 °C között végezzük, ily módon (V) általános képletű vegyületeket kapunk, melyeket toluolban 2,4-tiazolidin-dionnal reagáltatunk visszafolyató hűtő alatt, és katalitikus mennyiségű piperidin-acetátot alkalmazunk, miközben a reakció során keletkező vizet Dean-Stark készülékben távolítjuk el. Így (VI) általános képletű vegyületeket kapunk.

A (VI) általános képletű vegyületeket redukálva (I) általános képletű vegyületeket állítunk elő. Ezt a redukciót nátrium-bórhidriddel végezhetjük fémekkel, proton-donor jelenlétében vagy anélkül, enzimes redukcióval vagy katalitikus hidrogénezéssel.

A redukciót előnyösen katalitikus hidrogénezéssel vagy nátrium-bórhidrid nátrium-hidroxiddal meglúgosított vizes olda-

tának alkalmazásával hajthatjuk végre, és ezt az oldatot hozzáadjuk a (VI) általános képletű THF-DMF oldószer-eleggyel képezett oldatához katalitikus mennyiségű kobalt-klorid és dimetil-glioxim jelenlétében.

C módszer

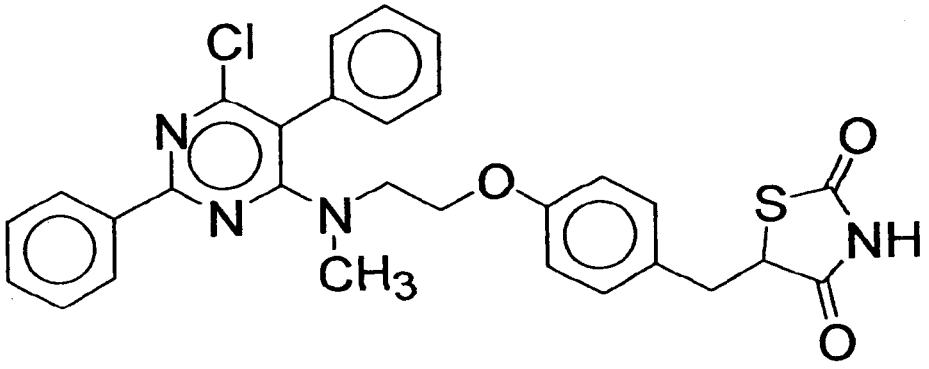
Ez a módszer abból áll, hogy egy (I) általános képletű vegyületet reagáltatunk (Ia) képletű vegyület előállítására, ahol R_2, R_3 vagy R_4 közül az egyik szubsztituens a kiindulási vegyületben levőktől eltér (3. reakcióvázlat).

KÍSÉRLETI RÉSZ

A módszer

1. példa

5-(4-{2-[(6-Klór-2,5-difenil-pirimidin-4-il)-metil-amino]--etoxi}-tiazolidin-2,4-dion



0,57 g, 1,89 mmól 4,6-diklór-2,5-difenil-pirimidint és 0,53 g, 1,89 mmól 5-[4-(2-metil-amino-etoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-diont 30 ml DMF-ben 80 °C-on 1 órát melegítünk.

A reakció befejeződése után 90/10/1 arányban diklór-metán, etanol és ammónium-hidroxid elegyét adjuk hozzá, az elegyet 300 ml vízbe öntjük, majd 3 x 300 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Diklór-metán és etanol 95/5

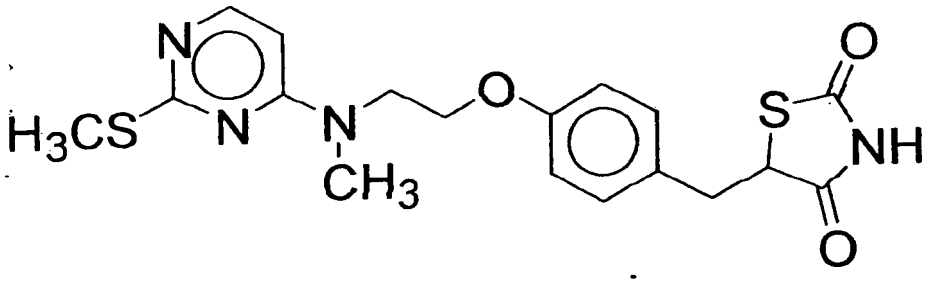
arányú elegyével eluálva 40 % termeléssel 0,4 g fehér szilárd terméket kapunk.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 8,36-8,32 (m, 2H), 7,60-7,30 (m, 8H), 7,12 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,82-4,76 (m, 1H), 4,17 (t, 2H), 3,83 (t, 2H), 3,24 (dd, 1H), 3,00 (dd, 1H), 2,74 (s, 3H, NCH_3).

Ugyanilyen eljárással a következő vegyületeket állítjuk elő:

2. példa

5-(4-{2-[Metil-(2-metil-szulfanil-pirimidin-4-il)-amino]-etoxi}--benzil)-tiazolidin-2,4-dion

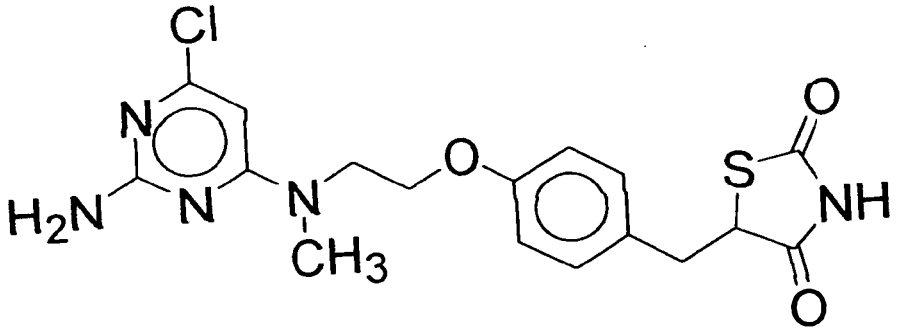


Kiindulási anyagként 1,15 g, 8,3 mmól 4-klór-2-metil-tio-pirimidint alkalmazunk, és 1,5 g szilárd anyagot kapunk 54 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 8,01 (d, 1H), 7,08 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,42 (d, 2H), 4,84 (dd, 1H), 4,18 (t, 2H), 3,84 (széles s, 2H), 3,36 (dd, 1H), 3,10 (s, 3H, SCH_3), 3,04 (dd, 2H), 2,00-2,38 (s, 3H, NCH_3).

3. példa

5-(4-{2-[(2-Amino-6-klór-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}--benzil)-tiazolidin-2,4-dion

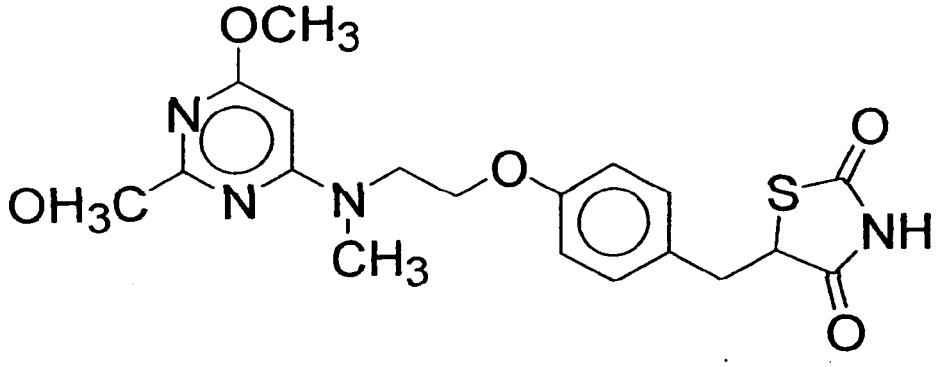


1,18 g, 7,2 mmól 2-amino-4,6-diklór-pirimidinből kiindulva 1,8 g szilárd terméket kapunk 62 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 7,19 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 6,48 (s, 2H, NH_2), 6,00 (s, 1H), 4,82 (dd, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,84 (széles s, 2H), 3,36 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,04 (t, 3H, NCH_3).

4. példa

5-(4-{2-[(2,6-Dimetoxi-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion

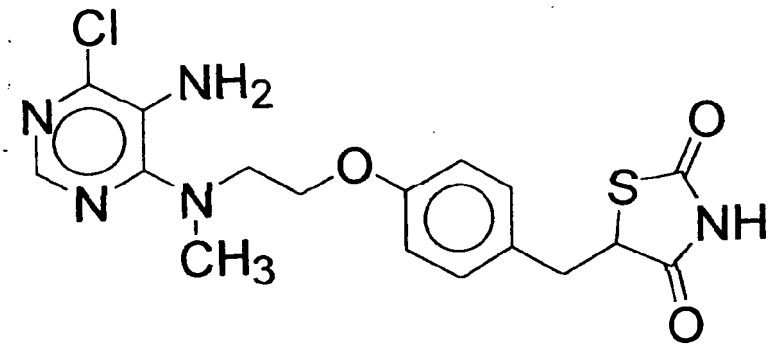


0,94 g, 5,3 mmól 6-klór-2,4-dimetoxi-pirimidinből kiindulva 0,84 g szilárd terméket kapunk 38 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 7,18 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,80 (s, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,16 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,78 (s, 3H, OCH_3), 3,76 (s, 3H, OCH_3), 3,36 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H), 3,04 (s, 3H, NCH_3).

5. példa

5-(4-{2-[(5-Amino-6-klór-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion

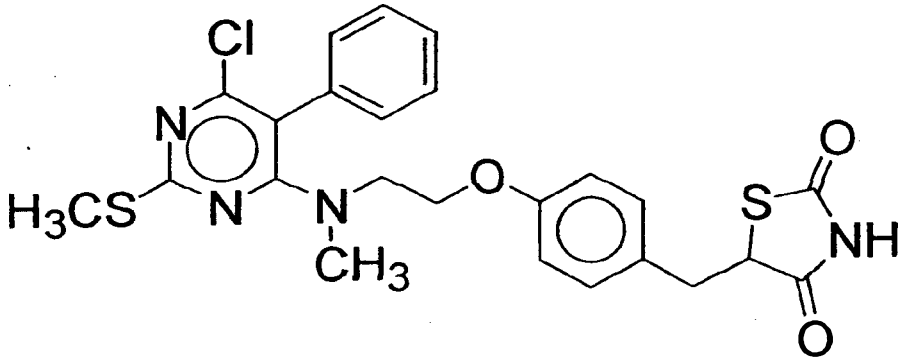


0,99 g, 5,3 mmól 5-amino-4-diklór-pirimidinből kiindulva 1,1 g sárga szilárd terméket kapunk.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 7,95 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,21 (széles s, 2H, NH_2), 4,84 (dd, 1H), 4,11 (t, 2H), 3,64 (t, 2H), 3,30 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,96 (s, 3H).

6. példa

5-(4-{2-[(6-Klór-2-metil-szulfanil-5-fenil-pirimidin-4-il)--metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion

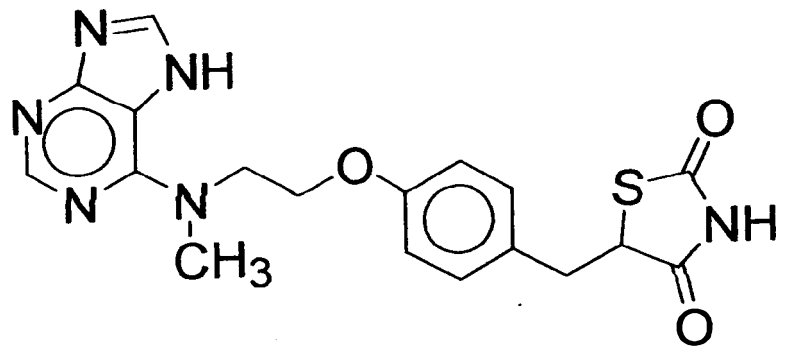


1,5 , 5,3 mmól 4,6-diklór-5-fenil-2-metil-tio-piridinből kiindulva 1,88 g szilárd terméket kapunk 69 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 7,46-7,38 (m, 3H), 7,30-7,26 (m, 2H), 7,18 (d, 2H), 6,82 (d, 2H), 4,82 (dd, 1H), 4,03 (t, 2H), 3,71 (t, 2H), 3,30 (dd, 1H), 3,02 (dd, 1H), 2,63 (s, 3H, NCH_3), 2,42 (s, 3H, SCH_3).

7. példa

5-(4-{2-[Metil-(7H-purin-6-il)-amino]-etoxi}-benzil)-
-tiazolidin-2,4-dion

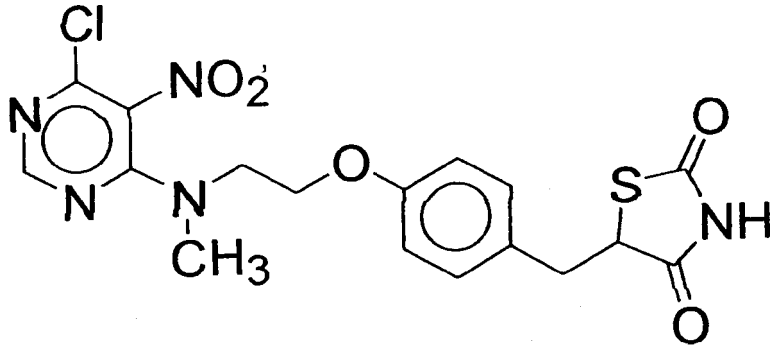


0,83 g, 5,3 mmól 6-klór-purinból kiindulva 0,6 g sárga szilárd terméket kapunk 29 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 13,04 (széles s, 1H, NH), 12,00 (széles s, NH), 8,22 (s, 1H), 8,15 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 4,82 (dd, 1H), 4,40 (széles s, 2H), 4,14 (széles s, 2H), 3,44 (széles s, 3H), 3,30 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H).

8. példa

5-(4-{2-[(6-Klór-5-nitro-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-
-benzil)-tiazolidin-2,4-dion

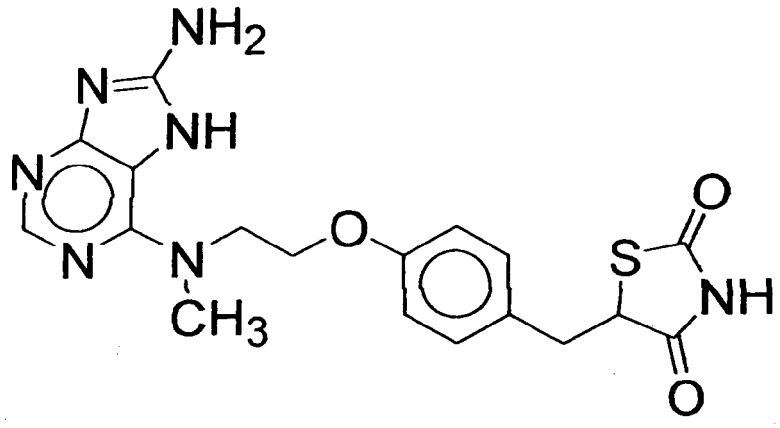


1,04 g, 5,3 mmól 4,6-diklór-5-nitro-piridinből kiindulva 0,3 g cím szerinti vegyületet kapunk 13 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 8,54 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,83 (d, 2H), 4,79 (dd, 1H), 4,23 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,30 (dd, 1H), 3,06 (s, 3H, NCH_3), 3,04 (dd, 1H).

9. példa

5-(4-{2-[(8-Amino-7H-purin-6-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)--tiazolidin-2,4-dion

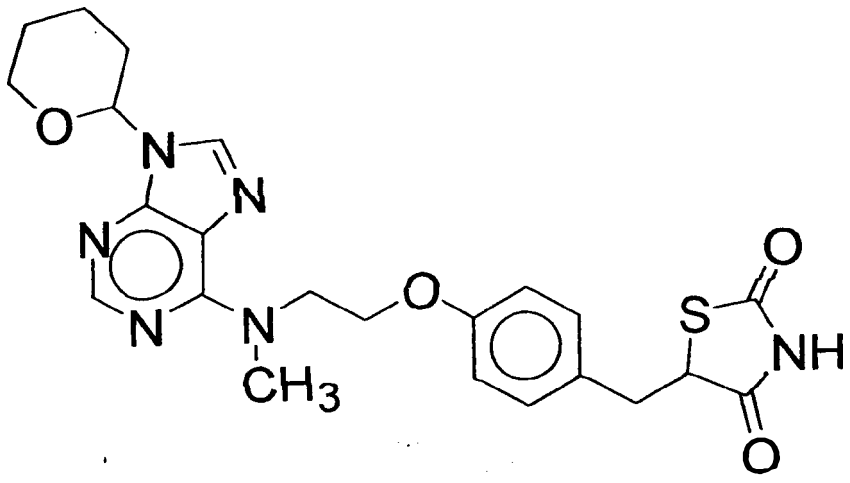


1 g, 9 mmól 2-amino-6-klór-purinból kiindulva 1,28 g sárga szilárd anyagot kapunk 54 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,10 (széles s, 1H, NH), 7,71 (s, 1H), 7,17 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 5,74 (széles s, 2H, NH_2), 4,81 (dd, 1H), 4,30 (széles s, 2H), 4,20 (széles s, 2H), 3,40 (széles s, 3H), 3,32 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H).

10. példa

5-[4-(2-Metil-[9-(tetrahidropiran-2-il)-9H-purin-6-il]-amino}--etoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion

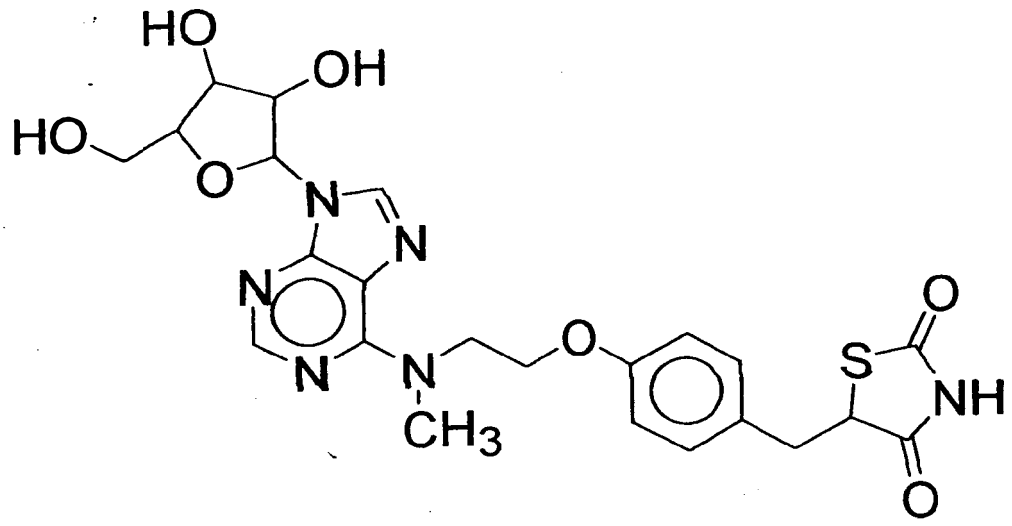


1 g, 4,5 mmól 6-klór-9-(tetrahidro-2-piranil)-purinból kiindulva 1,3 g szilárd anyagot kapunk 65 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 8,41 (s, 1H), 8,25 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,64 (d, 1H), 4,80 (dd), 4,60-4,20 (széles s, 2H), 4,24 (széles s, 2H), 4,04 (d, 1H), 3,80-3,60 (m, 1H), 3,60-3,40 (széles s, 3H, NCH_3), 3,30 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H), 2,30-2,10 (m, 1H), 2,10-1,90 (m, 2H), 1,90-1,70 (m, 1H), 1,70-1,50 (m, 2H).

11. példa

5-[4-({2-[9-(3,4-Dihidroxi-5-hidroxi-metil-tetrahidrofuran-2--il)-9H-purin-6-il]-metil-amino}-etoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4--dion

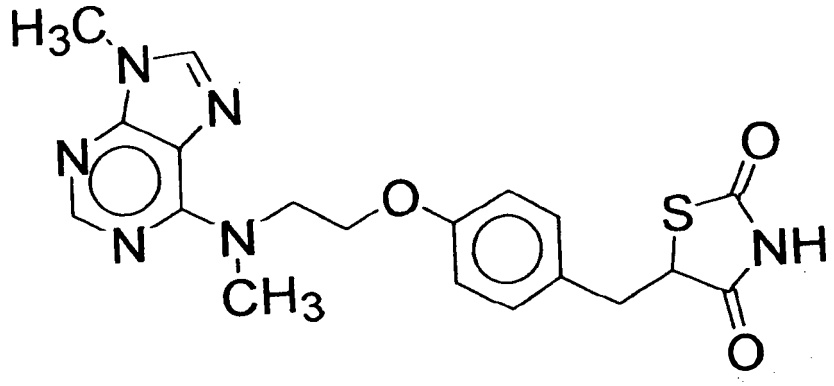


1 g, 3,5 mmól 6-klór-purin-D-ribozidból kiindulva 1,2 g szilárd terméket kapunk 65 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 8,42 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,80 (d, 2H), 5,95 (d, 1H), 5,46 (d, 1H, OH), 5,37 (t, 1H, OH), 5,21 (d, 1H, OH), 4,86 (dd, 1H), 4,62 (t, 2H), 4,25 (széles s, 2H), 4,21-4,17 (m, 2H), 3,98-3,95 (m, 1H), 3,75-3,25 (m, 6H), 3,05 (dd, 1H).

12. példa

5-(4-{2-[Metil-(9-metil-9H-purin-6-il)-amino]-etoxi}-benzil)-
-tiazolidin-2,4-dion

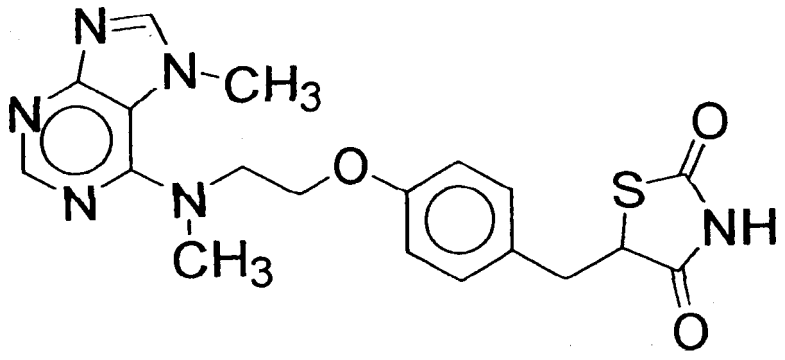


1 g, 6 mmól 6-klór-9-metil-purinból kiindulva 6-klór-purin metil-jodiddal acetonban történő metilezésével kálium-karbonát jelenlétében, 1,02 g sárga szilárd terméket kapunk 41 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 8,24 (s, 1H), 8,17 (s, 1H), 7,16 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,82 (dd, 1H), 4,60-4,10 (széles s, 2H), 4,30-4,20 (széles s, 2H), 3,75 (széles s, 3H, NCH_3), 3,60-3,20 (széles s, 3H, NCH_3), 3,30 (dd, 1H), 3,03 (dd, 1H).

13. példa

5-(4-{2-[Metil-(7-metil-7H-purin-6-il)-amino]-etoxi}-benzil)-
-tiazolidin-2,4-dion

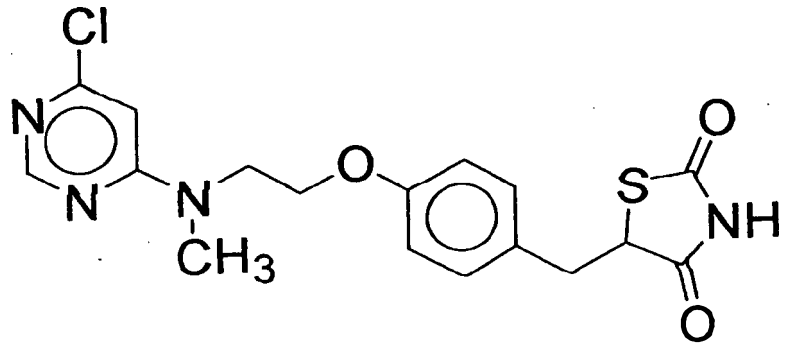


0,5 g, 3 mmól 6-klór-7-metil-purinból kiindulva 6-klór-purin metil-jodiddal történő alkilezés melléktermékeként, 0,38 g narancsszínű szilárd anyagot kapunk 31 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 8,40 (s, 1H), 8,35 (s, 1H), 7,12 (d, 2H), 6,81 (d, 2H), 4,69 (dd, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,97 (s, 3H, NCH_3), 3,90 (t, 2H), 3,30 (dd, 1H), 3,20 (s, 3H, NCH_3), 2,95 (dd, 1H).

14. példa

5-(4-{2-[(6-Klór-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)--tiazolidin-2,4-dion

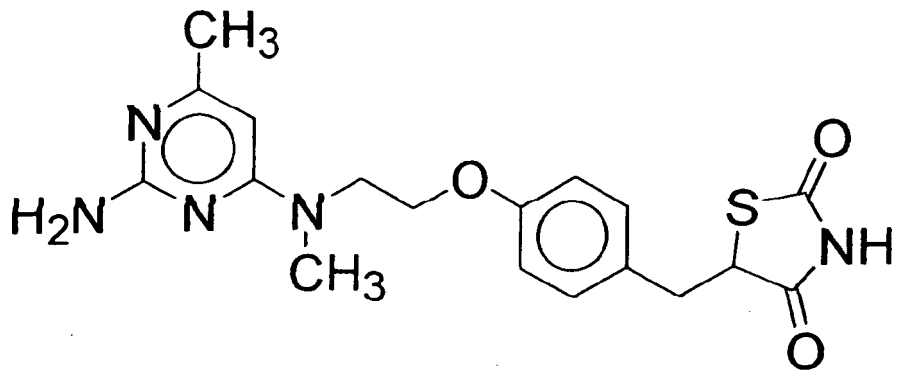


1,1 g, 7,4 mmól 4,6-diklór-pirimidinből kiindulva 2 g fehér szilárd anyagot kapunk 72 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 8,19 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,85 (s, 1H), 6,83 (d, 2H), 4,82 (dd, 1H), 4,17 (t, 2H), 4,03-3,82 (széles s, 2H), 3,30 (dd, 1H), 3,14 (s, 3H, NCH_3), 3,05 (dd, 1H).

15. példa

5-(4-{2-[(2-Amino-6-metil-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}--benzil)-tiazolidin-2,4-dion

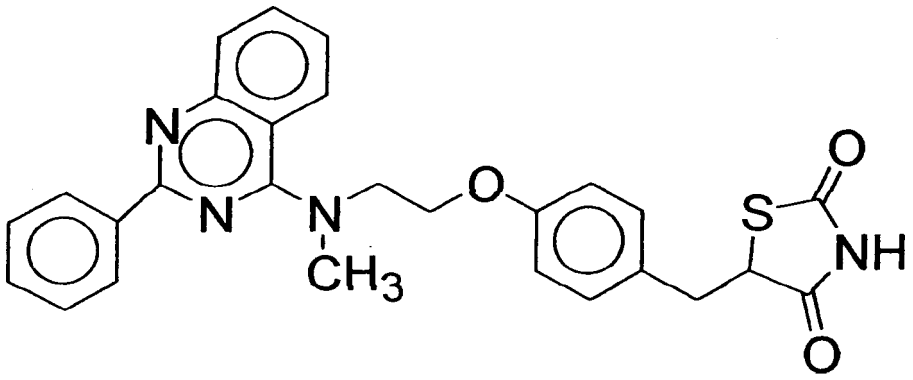


0,8 g, 5,3 mmól 2-amino-4-klór-6-metil-pirimidinből kiindulva 1,2 g fehér szilárd anyagot kapunk 58 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 7,16 (d, 2H), 6,87 (d, 2H), 6,08 (széles s, 2H, NH_2), 5,84 (s, 1H), 4,71 (dd, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,85 (t, 2H), 3,31 (dd, 1H), 3,05 (3H, NCH_3), 2,98 (dd, 1H), 2,10 (s, 3H, CH_3).

16. példa

5-(4-{2-[Metil-(2-fenil-kinazolin-4-il)-amino]-etoxi}-benzil)--tiazolidin-2,4-dion

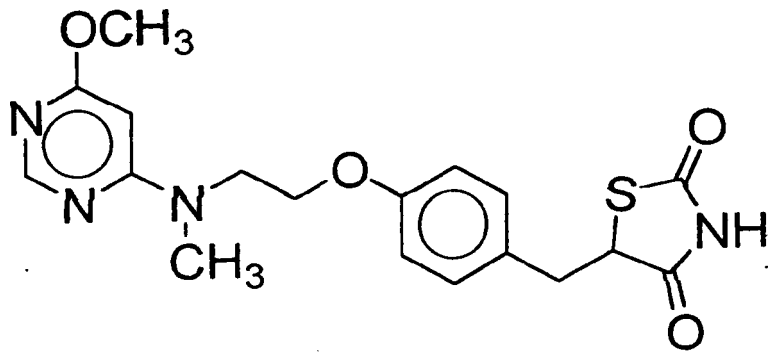


1,3 g, 5,3 mmól 4-klór-2-fenil-kinazolinból kiindulva 1,6 g sárga szilárd terméket kapunk 62 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 8,50-8,42 (m, 2H), 8,24 (d, 1H), 7,84-7,76 (m, 2H), 7,52-7,42 (m, 4H), 7,16 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 4,84 (dd, 1H), 4,42 (t, 2H), 4,24 (t, 2H), 3,58 (s, 3H, NCH_3), 3,30 (dd, 1H), 3,04 (dd, 1H).

17. példa

5-(4-{2-[(6-Metoxi-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-
-tiazolidin-2,4-dion



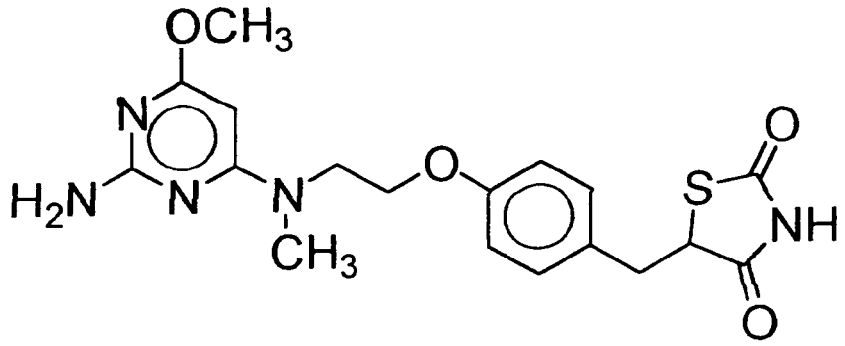
2,9 g, 0,02 mól 4-klór-metoxi-pirimidin és 5,6 g, 0,02 mól 5-[4-(2-metil-amino-etoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion 60 ml DMF-fel készített elegyét 17 g nátrium-hidrogén-karbonát jelenlétében 24 órát 100 °C-on melegítjük. A reakció befejeződése után az elegyet 600 ml vízbe öntjük és 4 x 200 ml etil-acetáttal extraháljuk.

Az extraktumokat szárítjuk és bepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Diklór-metán és etanol 95:5 arányú elegyével eluálva 2,5 g fehér szilárd terméket kapunk, termelés 32 %.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 8,22 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,92 (s, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,82 (s, OCH_3), 3,32 (dd, 1H), 3,04 (s, NCH_3), 3,02 (dd, 1H).

18. példa

5-(4-{2-[(2-Amino-6-metoxi-pirimidin-4-il)-metil-amino]-
-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion

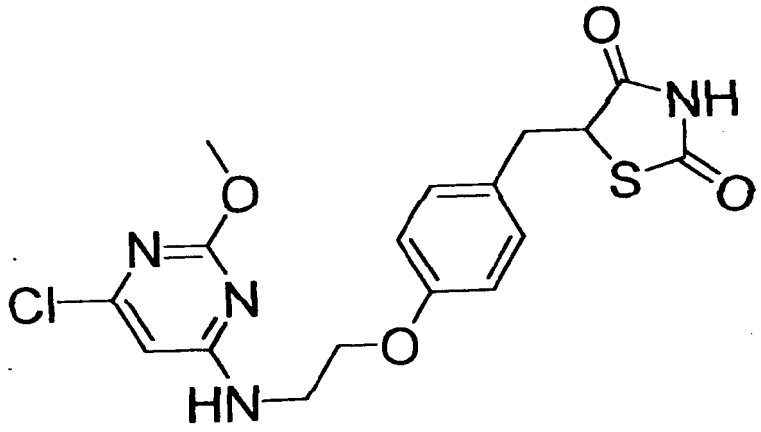


1,5 g, 0,01 mól 2-amino-4-klór-metoxi-pirimidinből az előző példa szerinti eljárással 1,1 g cím szerinti terméket kapunk 27 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 7,18 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,04 (s, 2H, NH_2), 5,21 (s, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,08 (t, 2H), 3,82 (t, 2H), 3,74 (s, 3H, OCH_3), 3,32 (dd, 1H), 3,08 (dd, 1H), 3,00 (s, 3H, NCH_3).

19. példa

5-{4-[2-(6-Klór-2-metoxi-pirimidin-4-il)-amino)-etoxi]--benzil}-tiazolidin-2,4-dion



1,8 g, 0,01 mmól 2-metoxi-4,6-diklór-pirimidinből, 2,7 g, 0,01 mól 5-[4-(2-amino-etoxi)-benzil]-tiazolidin-2,4-dion-hidrokloridból és 1,68 g, 0,02 mól nátrium-hidrogén-karbonátból álló elegyet 120 °C-on melegítünk 2 órát 50 ml dimetil-formamidban.

A reakció befejeződése után az elegyet lehűtjük, majd 500 ml vízbe öntjük, és a kivált szilárd csapadékot leszűrjük. .

A kapott szűrletet 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. Az extraktumokat nátrium-szulfáttal szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk. A maradékot az előzőleg leszűrt szilárd anyaggal összeöntjük és 50 ml metanolban keverjük. A fel nem oldott szilárd anyagot leszűrve 3,4 g, 84 % teljesen tiszta terméket kapunk.

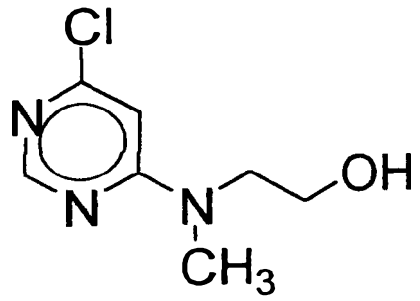
^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 8,05 (széles s, 1H, NH), 7,21 (d, 2H), 6,90 (d, 2H), 6,24 (s, 1H), 4,86 (dd, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,84 (s, 3H), 3,68 (széles s, 2H), 3,38 (dd, 1H), 3,05 (dd, 1H).

B módszer

20. példa

5-{4-[2-(Metil-pirimidin-4-il-amino)-etoxi]-benzil}-tiazolidin--2,4-dion

20.1 2-[(6-Klór-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etanol szintézise

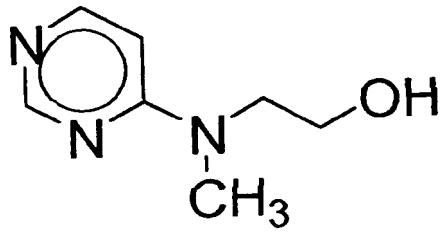


14,8 g, 0,1 mmól 2,4-diklór-pirimidin 120 ml etanollal és 20 ml vízzel képezett, 0 °C-ra lehűtött oldatához 11,3 g, 0,15 mól 2-(N-metil-amino)-etanolt adunk. A kapott elegyet ½ órát melegítjük szobahőmérsékleten, majd szárazra pároljuk, végül diklór-metánnal és nátrium-hidrogén-karbonáttal telített oldattal kirázzuk.

A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot 20 ml diklór-metánban keverjük, majd a kivált fehér szilárd anyagot leszűrjük. 7,7 g terméket kapunk. A szűrési folyadékból további 5,8 g tiszta terméket nyerünk ki szilikagéles oszlopkromatografálással, heptán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva. Termelés: 72 %.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8,30 (s, 1H), 6,45 (l, 1H), 3,89 (t, 2H), 3,78 (t, 2H), 3,10 (s, 3H, NCH_3).

20.2 2-(Metil-pirimidin-4-il-amino)-etanol szintézise



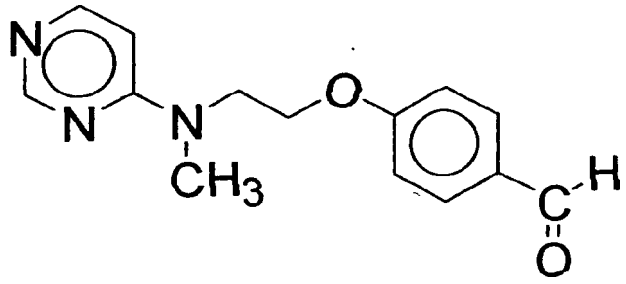
9,4 g, 50 mmól 2-[(6-klór-pirimidin-4-il)-metil-amino)-etanol 50 ml etanollal és 10 ml vízzel képezett elegyéhez 1 g 10 %-os palládium-csontszén pépet adagolunk, és a kapott elegyet 60 atmoszféra nyomáson szobahőmérsékleten 8 órát hidrogénezzük.

Az oldatot leszűrjük dekaliton keresztül. A szűrletet szárazra pároljuk, majd 100 ml telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és 100 ml diklór-metánnal kirázzuk. A vizes fázist további 2 x 100 ml diklór-metánnal extraháljuk, az extraktumokat az előzőekkel összeöntjük.

Az extraktumokat szárítjuk, bepároljuk, a maradékot oszlopkromatográfiásan szilikagél hordozón tisztítjuk, diklór-metán és etanol 9:1 arányú elegyével eluáljuk. 4,1 g színtelen olajat kapunk 54 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 8,48 (s, 1H), 8,09 (d, 1H), 6,43 (d, 1H), 4,90-4,80 (széles s, 1H, OH), 3,83 (t, 2H), 3,74 (t, 2H), 3,10 (s, 3H, NCH_3).

20.3 4-[2-(Metil-pirimidin-4-il-amino)-etoxi]-benzaldehid szintézise

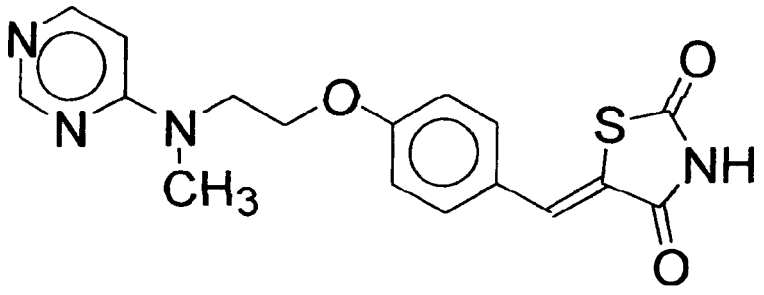


30 ml DMF-hez 0,25 g, 22 mmól, 60 %-os ásványi olajjal készített nátrium-hidridet és 2,9 g, 19 mmól 2-[6-klór-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etanolt adunk. Az elegyet szobahőmérsékleten ½ órát keverjük. Hozzáadunk 2,6 g, 21 mmól para-fluor-benzaldehidet, és a kapott elegyet 50 °C-on 15 órát melegítjük.

A reakcióelegyet 300 ml vízbe öntjük, majd 3 x 100 ml etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist szárítjuk, leszűrjük és bepároljuk, a maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Heptán és etil-acetát 1:1 arányú elegyével eluálva 2,5 g cím szerinti vegyületet kapunk 51 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): 9,90 (s, 1H, CHO), 8,62 (s, 1H), 8,28-8,18 (széles s, 1H), 7,83 (d, 2H), 7,00 (d, 2H), 6,51 (d, 1H), 4,30 (t, 2H), 4,08 (t, 2H), 3,21 (s, 3H, NCH_3).

20.4 5-{4-[2-(Metil-pirimidin-4-il-amino)-etoxi]-benzilidén}--tiazolidin-2,4-dion szintézise

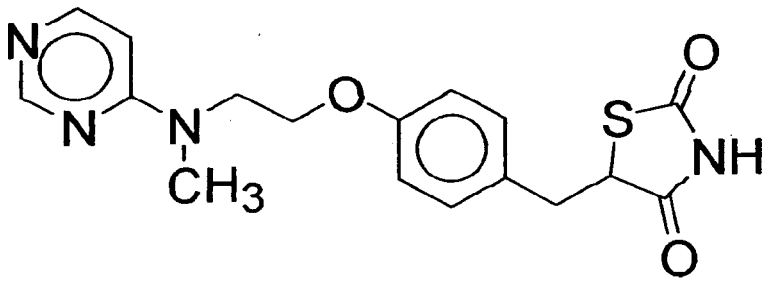


2,3 g, 8 mmól 4-[2-(metil-pirimidin-4-il-amino)-etoxi]-benzaldehid 40 ml toluolos oldatához 1,06 g, 8,9 mmól 90 % 2,4-tiazolidin-diont adunk. Ezután hozzáadunk 0,06 ml, 0,78 mmól piperidint és 0,044 ml, 0,78 mmól ecetsavat. 5 órát melegítjük visszafolyató hűtő alatt, miközben a keletkező vizet Dean-Stark készüléken elválasztjuk.

A reakcióelegyet hagyjuk lehűlni, a szilárd csapadékot leszűrjük. 2,5 g terméket kapunk 88 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 8,50 (s, 1H), 8,15 (d, 1H), 7,70 (s, 1H), 7,51 (d, 2H), 7,07 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,25 (t, 2H), 3,96 (t, 2H), 3,10 (s, 3H, NCH_3).

20.5 5-{4-[2-(Metil-pirimidin-4-il-amino)-etoxi]-benzil}--tiazolidin-2,4-dion szintézise



7,5 mg, 0,025 mmól kobalt-klorid-hexahidrát és 116 mg, 1 mmól dimetil-glioxim 40 ml vizes kevert oldatához 4 csepp 1N nátrium-hidroxidot, majd 0,57 g, 15 mmól nátrium-bórhidridet adagolunk.

A 0 °C-ra lehűtött oldathoz hozzáadunk 30 ml DMF-ben oldott 1,8 g, 5 mmól 5-{4-[2-(metil-pirimidin-4-il-amino)-etoxi]-benzilidén}-tiazolidin-2,4-diont.

Az elegyet 24 órát szobahőmérsékleten tartjuk, majd 300 ml vízbe öntjük, és a pH-t ecetsavval 6-7-re állítjuk be. A kicsapódott fehér szilárd anyagot leszűrjük, 100 ml metanollal kezeljük és refluxig melegítjük. A metanolos oldatot forrón leszűrve a maradék kiindulási anyagot eltávolítjuk.

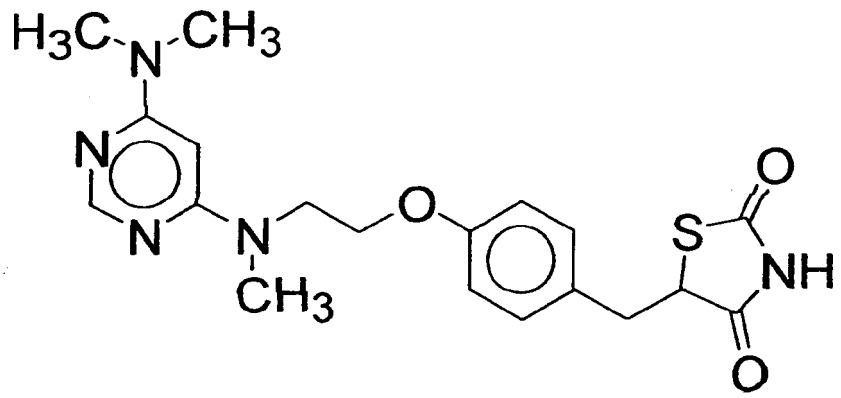
A szűrési folyadékból 1,5 g végterméket kapunk kristályosítással, 84 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H, NH), 8,48 (s, 1H), 8,17 (d, 1H), 7,14 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 6,70 (d, 1H), 4,82 (dd, 1H), 4,12 (t, 2H), 3,90 (t, 2H), 3,30 (dd, 1H), 3,10 (s, 3H, NCH_3), 3,03 (dd, 1H).

C módszer

21. példa

5-(4-{2-[(6-Dimetil-amino-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}--benzil)-tiazolidin-2,4-dion



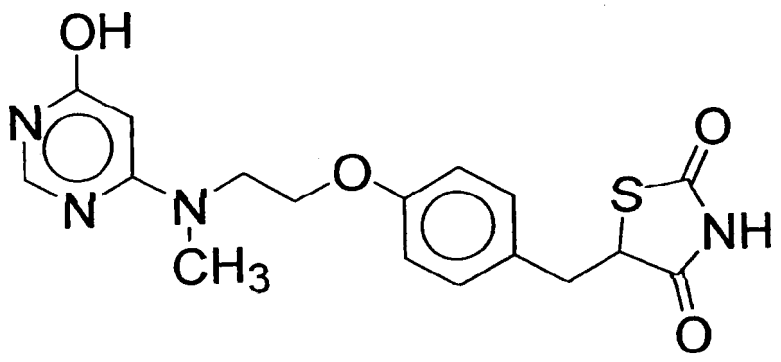
1 g, 2,5 mmól 14. példa szerinti vegyülethez 30 ml DMF-ben hozzáadunk 0,21 g, 2,5 mmól nátrium-hidrogén-karbonátot és 1,8 ml, 25 mmól 60 %-os dimetil-amint vízben oldva.

Az elegyet 80 °C-on 24 órát melegítjük, majd szárazra pároljuk és a maradékot 100 ml vízzel és 100 ml diklór-metánnal kirázzuk. A szerves fázist szárítjuk és bepároljuk. A maradékot szilikagélen kromatografáljuk. Diklór-metán és etanol 96:4 arányú elegyével eluálva a cím szerinti vegyületet kapjuk.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H), 8,06 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,86 (d, 2H), 5,50 (s, 1H), 4,84 (dd, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,56 (t, 2H), 3,30 (dd, 1H), 3,04 (s, 3H, NCH_3), 3,02 (dd, 1H), 2,98 (s, 6H).

22. példa

5-(4-{2-[(6-Hidroxi-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion



1,9 g, 5 mmól 17. példa szerinti vegyülethez 40 ml ecetsavban 3,5 ml, 20 mmól hidrogén-bromid 33 %-os ecetsavas oldatát adjuk.

A reakcióelegyet 4 órát melegítjük 80 °C-on. A reakció befejeződése után vízbe öntjük, és a kicsapódott fehér szilárd anyagot leszűrjük, majd 30 percig 50 ml etanolban keverjük. A

kapott szuszpenziót újra szűrjük, 1,2 g teljesen tiszta szilárd anyagot kapunk 64 %-os termeléssel.

^{1}H-NMR (DMSO-d_6): 12,00 (széles s, 1H), 11,62 (széles s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,18 (d, 2H), 6,84 (d, 2H), 5,10 (s, 1H), 4,82 (dd, 1H), 4,10 (t, 2H), 3,86-3,80 (széles s, 2H), 3,32 (dd, 1H), 3,04 (dd, 1H), 2,97 (s, 3H, NCH_3).

Farmakológiai módszerek

A találmány szerinti vegyületek farmakológiai hatását genetikailag diabéteszes C57 BL hímnemű, 9-11 hetes db/db egereken mértük, és kontrollként azonos törzsű és korú C57 BL db/+ állatokat használtunk. A db/db egerek a 2-es típusú diabétesznél megjelenő legtöbb metabolikus változást mutatták, míg a kontroll állatoknál ez a betegség nem fejlődik ki. Minden kísérleti csoportban 8-10 állatot használtunk, melyeket különböző adagban: 1 mg/kg, 5 mg/kg, 10 mg/kg vagy 25 mg/kg vegyülettel kezeltünk orálisan, 5 egymást követő napon.

A kísérlet 0. napján vérmintákat gyűjtöttünk a retroorbitális véna pungálásával, heparinnal töltött csövekbe. A plazmát elkülönítjük és az alap glükózszintet és az inzulinszintet kvantitatív analizáljuk.

A kezelések befejezése után minden állat vérmintáját újra gyűjtjük, és mennyiségi analízis végzünk a plazma posztkezeléses glükóz- és inzulinszintek vonatkozásában.

A glükóz meghatározását enzimes módszerrel végezzük, az enzim a glükózt glükóz-6-foszfáttá alakítja, továbbá a nikotinamid-dinukleotid-foszfátot (NADP) NADPH-vá redukáljuk glükóz-6-P-dehidrogenáz segítségével. Az NADPH redukálja a jód-nitro-tetrazóliumot, amelyet spektrofotometriásan értékelünk

ki kvantitatíve. Az 520 nm-nél mért abszorbancia arányos a glükóz koncentrációjával (Randox GI, 2623, Bergmeyer H.U., Bernt E., Schmidt F.H., Stork H. In Methods of Enzymatic Analysis, Academic Press: London és New York 1974, 1196.o.).

Az eredményeket a kezelés kezdete előtt meghatározott alapszintekre vonatkoztatva csökkenési %-ban fejezzük ki.

A kapott eredményeket az 1. táblázat mutatja. A táblázatból kitűnik, hogy a találmány szerinti vegyületek nagyobb glükózszint csökkenést idéznek elő, mint amilyet a standard troglitazonnal lehet elérni, még 100-szorosan alacsonyabb dózis esetében is.

1. táblázat

Vegyület	Dózis (mg/kg, p.o.)	Glükóz-csökkenés %-a
troglitazon	100	38
3. példa	1	47
4. példa	1	53
7. példa	10	47
11. példa	10	30
12. példa	10	30
14. példa	1	51
17. példa	1	48
20. példa	5	21
21. példa	25	36
22. példa	5	22

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. (I) általános képletű vegyület - ahol

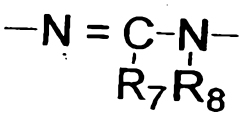
R_1 jelentése hidrogénatom vagy 1-6 szénatomos alkilcsoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, mégpedig fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, OR_5, SR_5, NR_5R_6, NO_2 vagy fenilcsoport;

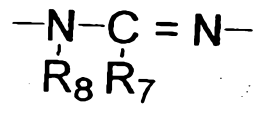
R_3 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, mégpedig fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, OR_5, SR_5, NR_5R_6, NO_2 vagy fenilcsoport;

R_4 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkilcsoport, halogénatom, mégpedig fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, OR_5, NR_5R_6 vagy fenilcsoport;

vagy R_3 és R_4 együtt $-CH=CH-CH=CH-$,



vagy



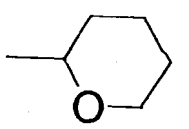
csoport,

amelyek a pirimidingyűrűn kondenzált gyűrűt képeznek;

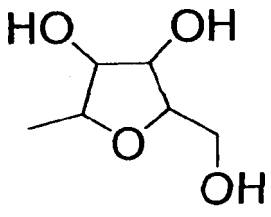
R_5 és R_6 egymástól függetlenül hidrogénatomot vagy 1-6 szénatomos alkilcsoportot jelenthet;

R_7 jelentése hidrogénatom vagy amincsoport;

R_8 jelentése hidrogénatom, 1-6 szénatomos alkil-,



vagy



csoport –

és gyógyászatilag elfogadható sói és tautomer formái.

2. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület – ahol

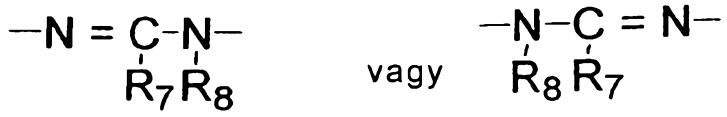
R_1 jelentése metilcsoport;

R_2 jelentése hidrogénatom, OR_5, NR_5R_6;

R_3 jelentése hidrogénatom, halogénatom, azaz fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, OR_5;

R_4 jelentése hidrogénatom;

vagy R_3 és R_4 együtt



csoportot képez, ahol R_7 és R_8 jelentése a fenti.

3. Az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület, amely a következők valamelyike lehet:

5-{4-[2-(metil-pirimidin-4-il-amino)-etoxi]-benzil}-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[(6-klór-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion;

6-(4-{2-[(2-amino-6-klór-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[(2,6-dimetoxi-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[metil-(7H-purin-6-il)-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[metil-(9-metil-9H-purin-6-il)-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[(6-metoxi-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion;

5-(4-{2-[(6-hidroxi-pirimidin-4-il)-metil-amino]-etoxi}-benzil)-tiazolidin-2,4-dion.

4. Eljárás az 1. igénypont szerinti (I) általános képletű vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (III) általános képletű vegyületet (II) általános képletű vegyülettel, ahol R_1, R_2, R_3 és R_4 jelentése a fenti, és X kilépőcsoport, előnyösen halogénatom, különösen klór- vagy brómatom, reagáltatunk inert közegben 10 – 120 °C-on.

5. Eljárás az 1. igénypont szerinti vegyület előállítására, azzal jellemezve, hogy egy (VI) általános képletű vegyületet redukálunk, ahol R_1, R_2, R_3 és R_4 jelentése a fenti.

6. Az 5. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy a redukciót nátrium-bórhidriddel, fémmel proton-donor jelenlétében vagy anélkül, enzimes redukcióval vagy katalitikus hidrogénezéssel végezzük.

7. Gyógyszerkészítmény, amely egy 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyületet és gyógyászatilag elfogadható hordozót tartalmaz hiperglikémia és/vagy hiperlipidémia és/vagy inzulinnal szemben kialakult rezisztenciából fakadó szövődmények, pl. magas vérnyomás, hiperurikémia vagy más szív-érrendszeri, metabolikus vagy endokrin állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére.

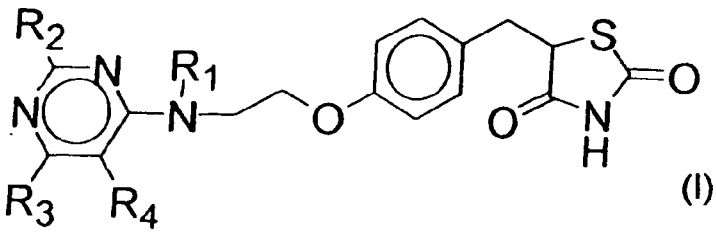
8. Az 1-3. igénypontok bármelyike szerinti (I) általános képletű vegyület alkalmazása önmagában vagy kombinációban egy vagy több más antidiabéteszes szerrel, pl. szulfonil-karbamiddal vagy biguaniddal, gyógyszer előállítására hiperglikémia és/vagy hiperlipidémia és/vagy az inzulinnal szemben kialakult rezisztenciával összefüggő szövődmények, pl. magas vérnyomás, hiperurikémia vagy más szív-érrendszeri,

metabolikus vagy endokrin állapotok kezelésére és/vagy megelőzésére.

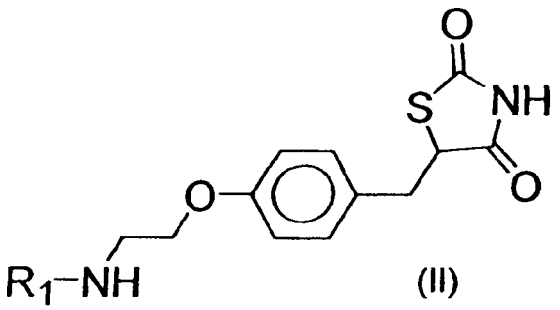
Vita-Invest S.A. helyett
a meghatalmazott:

DANUBIA
Szabadalmi és Védjegy Iroda Kft.

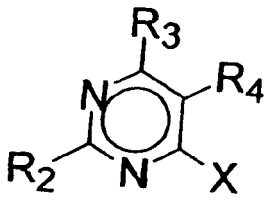
Kerény Judit
szabadalmi ügyvivő



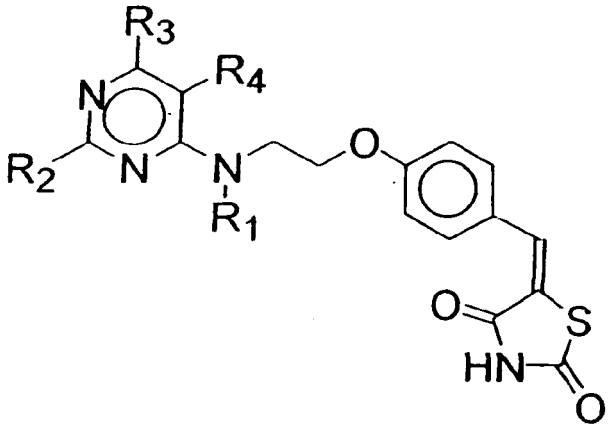
(I)



(II)

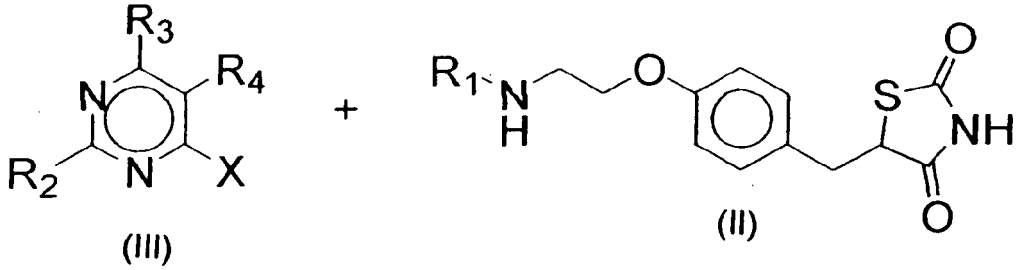


(III)



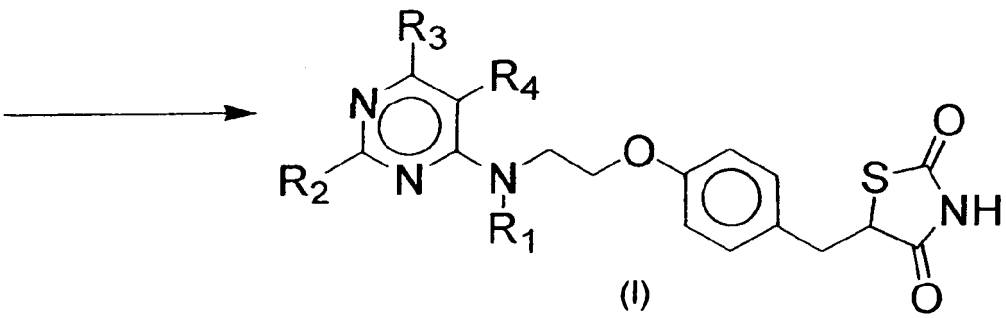
(VI)

1. reakcióvázlat



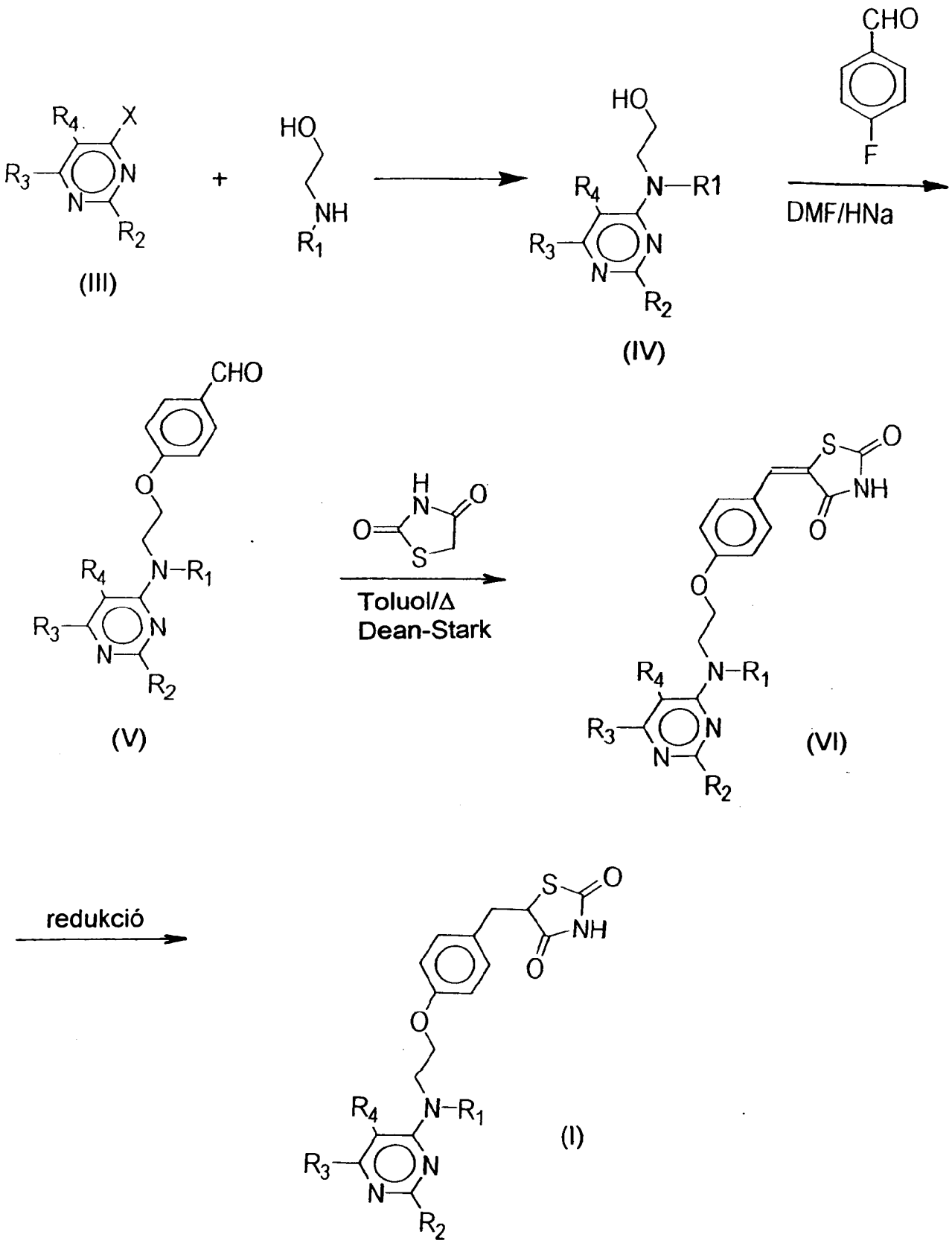
(III)

(II)



(I)

2. reakcióvázlat



3. reakcióvázlat

KÖZZÉTÉTELI PÉLDÁNY

