



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

244947
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 23. 07. 81
(21) (PV 9044-83)

(32) (31) (33) Právo přednosti od 02. 01. 81
(222202) Spojené státy americké

(40) Zveřejněno 17. 09. 85

(45) Vydáno 15. 07. 88

(51.) Int. Cl.⁴
C 07 D 263/44
(C 07 D 263/44,
263/32)
//A 61 K 31/42

(72) Autor vynálezu SCHNUR RODNEY CAUGHREN; NOANK, CONNECTICUT (Sp. st. a.)

(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, NEW YORK (Sp. st. a.)

(54) Způsob výroby racemických nebo opticky aktivních 5-substituovaných oxazolidin-2,4-dionů

1

Vynález se týká způsobu výroby určitých 5-substituovaných derivátů oxazolidin-2,4-dionu, které jsou užitečné jako hypoglykemická činidla.

Přes již dřívější objev insulinu a jeho následující rozsáhlé použití při léčbě diabetes, a přes novější objev a použití sulfonylmočovin (například preparátů chlorpropamid, tolbutamid, acetohexamid a tolazamid) a biguanidů (například preparátu phenformin) jako orálně aplikovatelných hypoglykemických činidel, je léčba diabetes stále málo uspokojivá. Použití insulinu, nutné u vysokého procenta diabetiků, u nichž nejsou účinná stávající syntetická hypoglykemická činidla, vyžaduje několikanásobnou denní injekční aplikaci, kterou si pacient obvykle provádí sám. Stanovení vhodného dávkování insulinu vyžaduje časté zjišťování obsahu cukru v moči nebo krvi. Aplikace příliš vysoké dávky insulinu vede k hypoglykémii, která může mít za následek mírné abnormality v hladině glukózy v krvi až kóma, nebo dokonce i smrt. V případech, kdy jsou účinná, se před insulinem upřednostňují syntetická hypoglykemická činidla, která se snadněji aplikují a mají menší sklon vyvolávat těžké hypoglykemické reakce. Klinicky upotřebitelné hypoglykemické prostředky však naneštěstí vykazují jiné pro-

2

jevy toxicity, které omezují jejich použití. Obecně však platí, že selže-li v individuálním případě některé z těchto činidel, může mít jiné činidlo v takovém případě úspěch. Z výše uvedeného je zřejmé, že existuje neustálá potřeba hypoglykemických činidel, která by byla méně toxická nebo byla úspěšná v případech, kde jiná činidla selhávají.

Kromě shora jmenovaných hypoglykemických prostředků byla již popsána celá řada dalších sloučenin vykazujících tento typ účinnosti, jak v poslední době přehledně shrnul Blank [viz Burger's Medicinal Chemistry, 4. vydání, část II., John Wiley and Sons, N. Y. (1979), str. 1 057 až 1 080].

Účinné látky ze skupiny 5-fenyloxazolidin-2,4-dionů podle vynálezu, jsou novými sloučeninami, a to nehledě na skutečnost, že oxazolidin-2,4-diony jsou jako skupina sloučenin dalekosáhle známé [rozsáhlý přehled těchto látek je uveden v práci Clark-Lewis, Chem. Rev. 58, str. 63 až 99 (1958)]. Mezi známé sloučeniny náležející do této skupiny patří 5-fenyloxazolidin-2,4-dion, různé popisovaný jako meziproduct pro výrobu určitých antibakteriálních činidel β -laktamového typu [viz americký patent číslo 2 721 197], jako antidepresivní prostředek [viz americký patent č. 3 699 229] a jako antikonvulsivní prostředek [viz Brink a

Freeman, J. Neuro. Chem. 19 [7], str. 1783 až 1788 [1972]], a dále sem patří řada 5-fenyloxazolidin-2,4-dionů substituovaných na fenylovém kruhu, například 5-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz King a Clark-Lewis, J. Chem. Soc., str. 3 077—3 079 [1961]], 5-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz Najer a spol., Bull. soc. chim. France, str. 1 226 až 1 230 [1961]], 5-(4-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz Reibsoner a spol., J. Am. Chem. Soc. 61, str. 3 491 až 3 493 [1939]] a 5-(4-aminofenyl)oxazolidin-2,4-dion (viz německý patent č. 108 026), jakož i 5-(2-pyrryl)oxazolidin-2,4-dion [viz Ciamacian a Silber, Gazz. chim. ital. 16, 357 [1886]; Ber. 19, 1 708 až 1 714 [1886]].

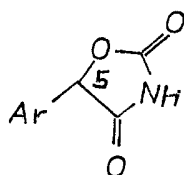
Nyní bylo zjištěno, jak je detailně diskutováno níže, že některé z těchto sloučenin rovněž vykazují hypoglykemickou účinnost. Naproti tomu jedna z výhodných sloučenin podle vynálezu, již je 5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion, nevykazuje podle testu na křečích vyvolaných pentylenetetrazolem nebo elektricky žádnou antikonvulzivní účinnost. Pro výše zmíněnou látku ne-

byla mimoto zaznamenána žádná antidepresivní účinnost, bylo však zjištěno, že v dávkách vyšších, než jaké jsou třeba k manifestaci hypoglykemické účinnosti, má tato sloučenina depresivní účinnost.

Hypoglykemická účinnost známých 5-aryloxazolidin-2,4-dionů, zjišťovaná autorem vynálezu, je uvedena v následující tabulce I. Biometodologie používaná při tomto stanovení je detailněji diskutována níže. Základní fenylderivát má dobrou účinnost v dávce 25 mg/kg. Substituce fenylového kruhu methoxyskupinou v poloze 4 vede k úplné ztrátě účinnosti dokonce i při aplikaci v dávce 100 mg/kg; 2,4-dimethoxy- a 2,3-dimethoxyanalogy nejsou rovněž účinné v testované dávce 10 mg/kg. Překvapující a neočekávané však je, že zavede-li se do polohy 2 methoxyskupina, a to buď samostatně nebo v kombinaci se substitucí polohy 5 nebo 6 dalšími vybranými skupinami, vykazují výsledné sloučeniny mimořádnou hypoglykemickou účinnost při aplikaci v těch dávkách, v nichž základní fenylderivát a jiné známé analogy účinné nejsou.

TABULKA I

Hypoglykemická účinnost známých oxazolidin-2,4-dionů při testu tolerance glukózy (krysa)



Ar	pozn.	dávka (mg/kg)	snížení hladiny glukózy v krvi v ‰ ^{b)}	
			0,5 hodiny	1 hodina
fenyl	(a, b)	25	25	21
		10	10	11
		5	6	4
benzyl	(b, c)	10	3	3
		25	9	12
4-methoxyfenyl	(d)	100	10	9
			5	3
2,4-dimethoxyfenyl	(d)	25	5	4
		10	2	3
2,3-dimethoxyfenyl	(e)	10	—8	—7
4-chlorfenyl	(e)	100	16	19
		25	7	2
4-methylfenyl	(f, b)	100	10	9
		50	6	6
2,5-dimethylfenyl	(f)	10	21	13
		5	6	6
4-aminofenyl	(g, b)	100	0	—2
2-pyrryl	(c)	100	11	8

Legenda:
poznámky

(a) viz text;

(b) jsou známé další homology, například 5-methyl-5-fenyl-, 5-(4-ethylfenyl)- a 5-(4-methylaminofenyl)- [viz Clark-Le-

- wis, Chem. Rev. 58, str. 63 až 99 [1958]);
 (c) viz Clark-Lewis, ibid.;
 (d) King a Clark-Lewis, J. Chem. Soc., str. 3 077 až 3 079 [1951];
 (e) Najer a spol., Bull. Soc. Chim. France, str. 1 226 — 1 230 [1961]; Chem. Abs. 55, str. 27 268 až 27 269;
 (f) Riebsomer a spol., J. Am. Chem. Soc. 61, str. 3 491 — 3 493 [1939];
 (g) německý patent č. 108 026;
 (h) při snížení o 8 % nebo méně se testovaná látka v dané dávce pokládá za neúčinnou.

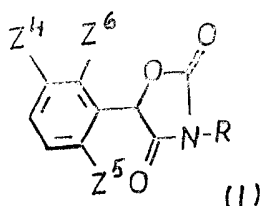
Dále pak zavedení aminoskupiny do polohy 4 fenylového derivátu, za vzniku známého 5-(4-aminofenyl)oxazolidin-2,4-dionu, má rovněž za následek neúčinnost tohoto produktu, a to dokonce v dávce 100 mg/kg, zatímco analogický 2-acetamidofenylderivát podle vynálezu má účinnost srovnatelnou s účinností 2-methoxysloučenin. Obdobně zavedení halogenu (chloru) do polohy 4 snižuje účinnost, zatímco 2-fluorfenylový derivát podle vynálezu má vynikající účinnost, opět srovnatelnou s účinností 2-methoxysloučenin.

Oxazolidin-2,4-dion a substituované oxazolidin-2,4-diony (konkrétně 5-methyl- a 5,5-dimethylderiváty) byly již popsány jako kyselé zbytky vhodné k přípravě adičních solí hypoglykemicky účinných, bazických biguanidů s kyselinami (viz americký patent č. 2 961 377). Nyní bylo zjištěno, že ani samotný oxazolidin-2,4-dion, ani 5,5-dimethyl-oxazolidin-2,4-dion nevykazují hypoglykemickou účinnost sloučenin podle vynálezu.

V poslední době byla popsána skupina spirooxazolidin-2,4-dionových derivátů, které působí jako inhibitory aldose-reduktasy a tím jsou užitečné k léčbě určitých komplikací diabetes (viz americký patent číslo 4 200 642).

Způsob výroby 3-aryloxazolidin-2,4-dionů (kde arylová skupina obsahuje 6 až 12 atomů uhlíku a je popřípadě substituovaná jedním nebo několika atomy halogenů, methylovými nebo methoxylovými skupinami, je předmětem dalšího amerického patentu z poslední doby (viz americký patent číslo 4 220 787). Použitelnost těchto sloučenin, které jsou isomerní s různými látkami podle vynálezu, není specifikována.

Předmětem vynálezu je způsob výroby racemických nebo opticky aktivních 5-substituovaných oxazolidin-2,4-onů obecného vzorce I



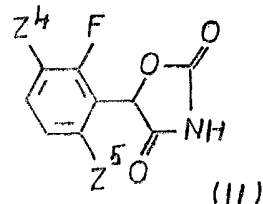
ve kterém

R znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku (například skupinu formylovou, acetylovou nebo isobutyrylovou), benzoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku (například methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou nebo isopropoxykarbonylovou skupinu), alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části (například N-methylkarbamoylovou nebo N-propylkarbamoylovou skupinu), cykloalkylkarbamoylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části (například N-cyklohexylkarbamoylovou skupinu) nebo dialkylkarbamoylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 3 atomy uhlíku (například N,N-dimethylkarbamoylovou skupinu),

každý se symbolů Z⁴ a Z⁵ představuje atom vodíku, methylovou skupinu, atom bromu, chloru nebo fluoru, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu a

Z⁶ znamená methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo methylthioskupinu,

a farmaceuticky upotřebitelných kationických solí těchto sloučenin obecného vzorce I, v nichž R znamená atom vodíku, který se provádí tak, že se atom fluoru ve sloučenině obecného vzorce II



ve kterém

Z⁴ a Z⁵ mají shora uvedený význam, výmění reakcí s methoxidem, ethoxidem nebo methylmerkaptidem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, načež se popřípadě vzniklá racemická sloučenina shora uvedeného obecného vzorce I, kde R znamená atom vodíku, rozštěpí na opticky aktivní enantiomery oddělením diastereomerních solí připravených s opticky aktivním aminem a regenerací opticky aktivních sloučenin obecného vzorce I, kde R znamená atom vodíku, okyselením, a/nebo se získá sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou kationickou sůl, a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, acyluje chloridem kyseliny obecného vzorce



ve kterém

R⁵ znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylkarbamoylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo dialkylkarbamoylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 3 atomy uhlíku,

nebo odpovídajícím anhydridem nebo isokyanátem, za vzniku sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém Z⁴, Z⁵, Z⁶ a R mají shora uvedený význam, s výjimkou vodíku ve významu symbolu R.

Předpokládá se, že vysokou účinnost, charakteristickou pro sloučeniny obecného vzorce I, zakládají v první řadě ty sloučeniny, v nichž R znamená atom vodíku, a že ty sloučeniny, v nichž R představuje některý z řady zbytků karbonylových derivátů definovaných výše, představují tzv. prekursorů těchto léčiv, z nichž se karbonylový postranní řetězec odštěpuje hydrolýzou za fyziologických podmínek, za vzniku odpovídajících plně aktivních sloučenin, v nichž R znamená atom vodíku.

Výrazem „farmaceuticky upotřebitelné kationické soli“ se označují takové soli, jako soli s alkalickými kovy (například soli sodné a draselné), soli s kovy alkalických zemin (například soli vápenaté a hořečnaté), soli hlinité, soli amonné a soli s organickými aminy, jako s benzathinem (N,N'-dibenzylethyldiaminem), cholinem, diethanolaminem, ethylendiaminem, megluminem (N-methyl-glukaminem), benethaminem (N-benzylfenethylaminem), diethylaminem, piperazinem, tromethaminem (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiolem), prokainem apod.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují hypoglykemickou účinnost, která umožňuje jejich klinické využití k snižování hladiny glukosy v krvi hyperglykemických savců včetně lidí, na normální hodnotu. Speciální výhoda popisovaných sloučenin tkví v tom, že tyto látky snižují hladinu glukosy v krvi na normální hodnotu bez toho, že by způsobovaly hypoglykemii. Sloučeniny podle vynálezu byly testovány co do hypoglykemické (antihyperglykemické) účinnosti na krysách, za použití tzv. testu tolerance glukosy, detailněji popsaného níže.

Vzhledem ke své vyšší hypoglykemické nichž R znamená atom vodíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli. Zvláště výhodnými sloučeninami, vykazujícími vynikající hypoglykemickou účinnost, jsou látky shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém

R má shora uvedený význam,

Z⁴ znamená atom vodíku,

Z⁵ představuje atom vodíku, chloru, bromu nebo fluoru, kyanoskupinu nebo methylovou skupinu, a

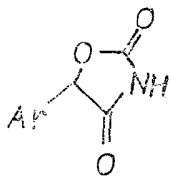
Z⁶ znamená methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu,

a farmaceuticky upotřebitelné kationické soli těch shora uvedených sloučenin, v nichž R znamená vodík.

Známé analogy těchto sloučenin buď vůbec nemají hypoglykemickou účinnost, nebo jsou alespoň méně účinné než základní fenylderivát. Naproti tomu shora popsané sloučeniny překvapivě vykazují neočekávaně vysokou účinnost. Jak je uvedeno v následující tabulce II, vykazují všechny tyto sloučeniny účinnost v dávce 5 mg/kg nebo v dávce nižší. V této dávce jsou všechny známé sloučeniny včetně základního fenylového derivátu, neúčinné.

TABULKA II

Hypoglykemická účinnost výhodných oxazolidin-2,4-dionů při testu tolerance glukosy (krysa)



Ar	Dávka (mg/kg)	Snížení hladiny glukosy v krvi (%)	
		0,5 hodiny	1 hodina
2-acetamidofenyl	5	1	5 ^{a)}
2-chlor-6-methoxy-	5	14	18
		26	19
	2,5	17	18
2-fluorfenyl	5	4	10 ^{b)}
6-methoxy-	5	12	19
	2,5	3	14
2-methoxyfenyl	5	14	8
		14	14
		9	10
5-brom-	5	22	17
5-chlor-	5	38	29
		24	17
5-fluor-	5	14	10
		16	16
5-kyan-	5	20 ^{c)}	9 ^{c)}
5-methyl-	5	10	11
2-ethoxyfenyl	5	15	13
		12	15
5-chlor-	5	11	12
5-fluor-	5	9	1
6-fluor-	5	9	2

Legenda:

- a) za 2 hodiny hodnota 14
- b) za 2 hodiny hodnota 13
- c) předběžné testy svědčí o absenci účinnosti při této hladině.

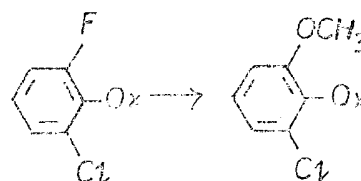
Vzhledem ke své zvlášť mimořádné účinnosti jsou výjimečně cenné ty sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R⁶ znamená methoxyskupinu nebo ethoxyskupinu a Z⁵ představuje atom vodíku, fluoru nebo chlo-ru, zvláště pak

- 5-[2-methoxyfenyl]oxazolidin-2,4-dion,
- 5-[2-ethoxyfenyl]oxazolidin-2,4-dion,
- 5-[5-chlor-2-methoxyfenyl]oxazolidin-2,4-dion,
- 5-[5-fluor-2-methoxyfenyl]oxazolidin-2,4-dion,
- 5-[2-chlor-6-methoxyfenyl]oxazolidin-2,4-dion a
- 5-[2-fluor-6-methoxyfenyl]oxazolidin-2,4-dion.

Způsob podle vynálezu spočívá v náhradě fluoru ve výchozí sloučenině shora uvedeného obecného vzorce II žádanou methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo methyl-

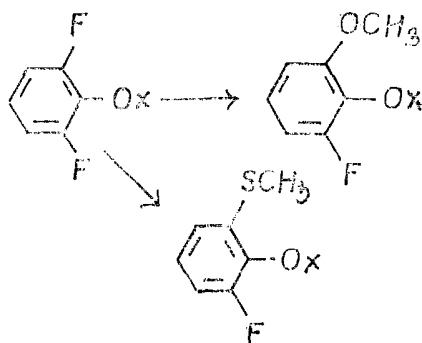
thioskupinou. Výchozí nové sloučeniny obecného vzorce II je možno připravit známým postupem.

Způsob podle vynálezu je možno popsat následujícím reakčním schématem:



Ve vzorcích uvedených v tomto schématu představuje symbol Ox 5-substituovaný oxazolidin-2,4-dionový kruhový systém. Shora zmíněná reakce se uskutečňuje působením dvou ekvivalentů methoxidu v dimethylsulfoxidu a methanolu při teplotě v rozmezí od 80 do 170 °C. Namísto methoxidu je možno použít rovněž terc.butoxid draselný, natriumhydrid, sodík nebo podobné silné báze.

Obdobně probíhají reakce podle následujícího reakčního schématu:



V tomto druhém případě se buď použije methanolu, nebo methylmerkaptanu.

Farmaceuticky upotřebitelné kationické soli sloučenin obecného vzorce I se snadno připraví reakcí sloučeniny ve formě kyseliny s příslušnou bází, obvykle s jedním ekvivalentem této báze, v pomocném rozpouštědle. Jako typické báze lze uvést hydroxid sodný, methoxid sodný, ethoxid sodný, natriumhydrid, methoxid draselný, hydroxid hořečnatý, hydroxid vápenatý, benzathin, cholin, diethanolamin, ethylendiamin, meglumin, benethamin, diethylamin, piperazin a tromethamin. Výsledná sůl se izoluje zahuštěním reakční směsi k suchu nebo přidáním nerozpouštědla. V některých případech je možno žádané soli připravit smísením roztoku kyseliny s roztokem kationické soli jiné kyseliny (například sodné soli ethylhexanové kyseliny nebo hořečnaté soli kyseliny olejové), za použití rozpouštědla, z něhož se žádaná kationická sůl vysráží, přičemž výslednou sůl lze pochopitelně izolovat i jiným způsobem, jako zahuštěním reakční směsi a přidáním nerozpouštědla.

3-acylované deriváty sloučenin obecného vzorce I se snadno připraví za použití standardních acylačních podmínek, například reakcí soli oxazolidin-2,4-dionu (jako takové nebo účelně připravené in situ přidáním jednoho ekvivalentu terciárního aminu, jako triethylaminu nebo N-methylmorpholinu, k ekvivalentu chloridu nebo anhydridu příslušné kyseliny) nebo oxazolidin-2,4-dionu s příslušným organickým isokyanátem, popřípadě v přítomnosti katalytického množství terciární báze. V každém z těchto případů se reakce provádí v inertiálním rozpouštědle, jako v toluenu, tetrahydrofuranu nebo methylenchloridu. Teplota nehraje rozhodující úlohu a může se pohybovat v širokých mezích (například od 0 do 150 °C). Je pochopitelné, že tato acylace může být komplikována konkurenční nebo dokonce selektivní acylací postranního řetězce v případě, že tento postranní řetězec obsahuje primární nebo sekundární aminovou funkci. V daném konkrétním případě 2-acetamido-

fenyloxazolidin-2,4-dionů je třeba poznamenat, že výchozí 5-(2-aminofenyl)oxazolidin-2,4-diony lze selektivně acetylovat na 2-aminoskupině a pak lze popřípadě zavést 3-acylovou skupinu některou z výše popsaných obecných metod.

Je zřejmé, že sloučeniny podle vynálezu jsou asymetrické a mohou proto existovat ve dvou opticky aktivních enantiomerních formách. Ty racemické sloučeniny podle vynálezu, které mají povahu kyselin, tvoří soli s organickými aminy. Takovéto racemické formy je tedy obecně možno rozštěpit na formy opticky aktivní klasickou metodou přípravy diastereomerních solí s opticky aktivními aminy, kteréžto soli je možno oddělit selektivní krystalizací. Jako příklad je možno uvést krystalizaci (+)-enantiomeru 5-(5-chlor-2-methoxy)oxazolidin-2,4-dionu ve formě soli s L-cincholidinem. Krystalizace se provádí z ethanolu a z matečných louhů se izoluje odpovídající (–)-enantiomer. Bylo zjištěno, že obecně jedna z enantiomerních forem má vyšší účinnost než forma druhá.

Reakce používané k přípravě sloučenin podle vynálezu je možno obecně sledovat standardními metodami chromatografie na tenké vrstvě, za použití obchodně dostupných desek. Mezi vhodná eluční činidla náležejí běžná rozpouštědla, jako chloroform, ethylacetát nebo hexan, nebo jejich kombinace, při jejichž použití je možno rozlišit výchozí látky, produkty, vedlejší produkty a v některých případech i meziproducty. Aplikace těchto metod, jež jsou vesměs dobře známé, umožní další zlepšení metodologie konkrétních příkladů uvedených dále, například výběr optimálnějších reakčních časů a teplot, a napomůže i výběru optimálních postupů.

Oxazolidin-2,4-diony podle vynálezu je možno klinicky používat jako antidiabetická činidla. Hypoglykemickou účinnost požadovanou pro toto klinické použití dokládá níže popsaný test na toleranci glukosy.

K testu se jako pokusná zvířata používají intaktní samci bílých krys. Pokusná zvířata se nechají cca 18 až 24 hodiny hladovět, pak se zvážejí, očíslovají se a podle potřeby se rozdělí do skupin po 5 nebo 6 zvířatech. Každé skupině pokusných zvířat se pak intraperitoneálně podá glukosa (1 g/kg) a orálně buď voda (kontrola), nebo testovaná sloučenina v dávce pohybující se obvykle v rozmezí od 0,1 do 100 mg/kg. Z ocasů jak kontrolních, tak ošetřených zvířat se během 3 hodin odebírají vzorky krve, v nichž se stanovuje obsah glukosy (mg/100 ml). V čase 0 je obsah glukosy v krvi kontrolních a ošetřených zvířat stejný. Snížení obsahu glukosy v % po 0,5 hodiny, 1 hodině, 2 hodinách a 3 hodinách se vypočte podle vztahu:

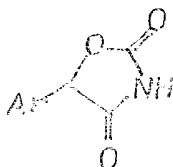
$$\frac{(\text{obsah glukosy u kontrolní skupiny}) - (\text{obsah glukosy u ošetřené skupiny})}{(\text{obsah glukosy u kontrolní skupiny})} \times 100$$

Klinicky upotřebitelná hypoglykemická činidla vykazují v tomto testu účinnost. Hodnoty hypoglykemické účinnosti, naměřené pro sloučeniny podle vynálezu, jsou

shrnuty do následujících tabulek III a IV. V těchto tabulkách je uvedeno snížení obsahu glukosy v % po 0,5 hodině a 1 hodině. Snížení obsahu glukosy o 9 % nebo více obecně představuje statisticky významnou hypoglykemickou účinnost v tomto testu. Pro ty sloučeniny, které vykazují významnou účinnost až po 2 nebo 3 hodinách, je tato účinnost uvedena v poznámkách.

TABULKA III

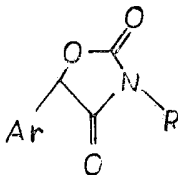
Hypoglykemická účinnost oxazolidin-2,4-dionů při testu tolerance glukosy (krysa)



Ar	Dávka (mg/kg)	Snížení obsahu glukosy v krvi (%)	
		0,5 hodiny	1 hodina
2-chlor-6-methoxyfenyl	5	14	18
	5	26	19
2-chlor-6-methylthiofenyl	25	21	15
2-fluor-6-methoxyfenyl	5	12	19

TABULKA IV

Hypoglykemická účinnost oxazolidin-2,4-dionů při testu tolerance glukosy (krysa)



Ar/R	Dávka (mg/kg)	Snížení obsahu glukosy v krvi (%)	
		0,5 hodiny	1 hodina
2-chlor-6-methoxyfenyl]			
acetyl	25	20	17
ethoxykarbonyl	25	14	14
methylkarbamoyl	25	21	18

Sloučeniny podle vynálezu je možno používat ve formě farmaceutických prostředků, které obsahují účinnou látku, nebo její farmaceuticky upotřebitelnou adiční sůl s kyselinou, v kombinaci s farmaceuticky upotřebitelným nosičem nebo ředidlem. Mezi vhodné farmaceuticky upotřebitelné nosiče náleží inertní pevná plnidla nebo ředidla a sterilní vodné nebo organické roztoky. Účinná látka je v těchto farmaceutických prostředcích obsažena v množstvích umožňujících dosáhnout shora popsaného žádoucího dávkování. K orálnímu podání je tedy možno účinné látky podle vynálezu kombinovat s vhodným pevným nebo kapalným

nosičem nebo ředidlem za vzniku kapslí, tablet, prášků, sirupů, roztoků, suspenzí a podobně. Farmaceutické prostředky mohou popřípadě obsahovat ještě další přísady, jako aromatické přísady, sladidla, pomocné látky apod.

K parenterální aplikaci je možno popisované sloučeniny kombinovat se sterilním vodným nebo organickým prostředím za vzniku injekčních roztoků nebo suspenzí. Tak například je možno používat roztoky v sezamovém nebo podzemnicovém oleji, vodném propylenglykolu apod., jakož i vodné roztoky ve vodě rozpustných farmaceuticky

upotřebitelných adičních solí sloučeniny podle vynálezu s kyselinami. Injekční roztoky připravené tímto způsobem je možno aplikovat intravenózně, intraperitoneálně, subkutánně nebo intramuskulárně, přičemž u člověka je výhodná aplikace intramuskulární.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

Příprava 6-fluorfenylderivátů používáných v příkladech jako výchozích látek je známá.

Příklad 1

5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

22 g (0,096 molu) 5-(2-chlor-6-fluorfenyl)oxazolidin-2,4-dionu se vyjme směsí 100 mililitrů dimethylsulfoxidu a 31,5 ml methanolu a během 4 minut se přidá 10,8 g (0,2 molu) methoxidu sodného, přičemž teplota reakční směsi vystoupí na 57 °C. Výsledná směs se nechá 16 hodin stát při teplotě místnosti, pak se 5 hodin zahřívá na 106 °C, ochladí se na 65 °C, vylije se do 450 mililitrů vody s ledem, vyčeří se aktivním uhlím a po filtraci se silně okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Vysrážený produkt se odfiltruje a vlhký filtrační koláč se suspenduje ve 100 ml toluenu. Azeotropickou destilací ve vakuu se odstraní voda a zbývající suspenze se převede na roztok přidáním 100 ml acetonu a zahřevem. Po vyčeření se aceton odpaří ve vakuu (finální objem odparku 70 ml). Filtrací se získá 20,3 g vyčištěného 5-(2-chlor-6-methoxy)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 199 až 202 °C. Z matečných louhů se získá druhý podíl produktu (0,9 g) o nižší teplotě tání.

Příklad 2

5-(2-fluor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

2,0 g (9,4 mmolu) 5-(2,6-difluorfenyl)oxazolidin-2,4-dionu se rozpustí v 50 ml dimethylsulfoxidu, přidá se nejprve 5 ml methanolu a pak 2,11 g (18,8 mmolu) terc.butoxidu draselného, reakční směs se 4 hodiny zahřívá na olejové lázni o teplotě 155 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti, vylije se do 200 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se třikrát ethylacetátem. Spojené organické extrakty se promyjí vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí na pevný zbytek. Tento pevný materiál se vyjme 1 N hydroxidem sodným, roztok se promyje třemi podíly ethylacetátu a okyselí se 1 N kyselinou chlorovodíko-

vou, čímž se vysráží 1,32 g (62 %) vyčištěného 5-(2-fluor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 138 až 142 °C. K analýze se produkt překrystaluje z toluenu. Získá se 930 mg látky o teplotě tání 139 až 141 °C.

Analýza pro $C_{10}H_8O_4NF$:

vypočteno:

53,34 % C, 3,58 % H, 6,22 % N,

nalezeno:

53,17 % C, 3,54 % H, 6,14 % N.

Příklad 3

5-(2-chlor-6-methylthiofenyl)oxazolidin-2,4-dion

234 mg (2,1 mmolu) terc.butoxidu draselného se vyjme 2,0 ml dimethylsulfoxidu a do směsi se přidá 0,16 ml (146 mg, 3,0 mmolu) z kondenzovaného methylmerkaptanu. K výsledné směsi se pak přidá 229 mg (1,0 mmolu) 5-(2-chlor-6-fluor)oxazolidin-2,4-dionu, reakční směs se 16 hodin zahřívá na 100 °C, pak se ochladí na teplotu místnosti, vylije se do 10 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se třemi podíly ethylacetátu. Spojené organické extrakty se dvakrát promyjí vodou a jednou roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Olejovitý odparek o hmotnosti 223 mg poskytne po krystalizaci ze směsi isopropylalkoholu a hexanu 58 mg vyčištěného 5-(2-chlor-6-methylthiofenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 136 až 138 °C.

Příklad 4

Natrium-5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion

22,6 g (0,098 molu) 5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu se za zahřevu na 35 °C rozpustí ve směsi 300 ml ethylacetátu a 200 ml tetrahydrofuranu a roztok se vyčeří filtrací, přičemž k vypláchnutí baňky a promytí usazeniny na filtru se použije 35 mililitrů tetrahydrofuranu. Matečný louh se při teplotě místnosti zředí 100 ml ethylacetátu, přidá se k němu 5,06 g (0,094 molu) methoxidu sodného ve 25 ml methanolu, pak se přidá 4,8 ml vody a poškrábáním stěn nádoby skleněnou tyčinkou nebo naočkováním se vyvolá krystalizace. Produkt se nechá během 4 hodin shluknout a pak se odfiltruje. Získá se 21 g žádané sodné soli, která po tritraci se směsí 200 ml ethylacetátu a 5 ml vody poskytne 19,6 g vyčištěného natrium-5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 96 až 98 °C.

Analýza pro $C_{10}H_7O_4NClNa \cdot 2H_2O$:

vypočteno:

40,08 % C, 3,70 % H, 4,67 % N, 7,67 % Na,
11,83 % Cl, 12,02 % H_2O ,

nalezeno:

39,92 % C, 3,89 % H, 4,75 % N, 7,81 % Na,
11,59 % Cl, 11,69 % H_2O .

Tříhodinovým sušením ve vakuu při teplotě 60 °C se z produktu odstraní voda.

Příklad 5

3-acetyl-5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-oxazolidin-2,4-dion

1,21 g (5 mmolů) 5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu se rozpustí v 10 mililitrech tetrahydrofuranu, přidá se 613 miligramů (0,57 ml, 6 mmolů) acetanhydridu, reakční směs se 44 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se zahustí na olejovitý zbytek, který se roztřepe mezi chloroform a nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného. Chloroformová vrstva se promyje čerstvým roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a zahustí se na pevný zbytek, který po tritraci s cca 50 ml etheru poskytne 790 mg (56 %) 3-acetyl-5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 132 až 135 °C.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 285/283$.

Příklad 6

5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-3-methylkarbamoyloxazolidin-2,4-dion

1,21 g (5 mmolů) 5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu se suspenduje ve 25 ml 1,2-dichlorethanu, přidá se 1 kapka triethylaminu a 285 mg (0,29 ml, 5 mmolů) methylisokyanátu, a směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, přičemž přejde na roztok. Reakční směs se zředí 50 ml 1,2-dichlorethanu, dvakrát se promyje nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí. Překrystalováním zbytku ze směsi chloroformu a hexanu se získá 1,04 g (70 %) vyčištěného 5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-3-methylkarbamoyloxazolidin-2,4-dionu, tajícího za rozkladu při 124 až 127° Celsia.

Hmotnostní spektrum: $m/e = 300/298$.

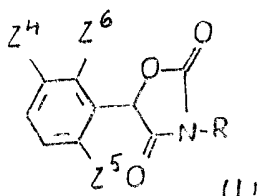
Příklad 7

5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-3-ethoxykarbamoyloxazolidin-2,4-dion

Ve 20 ml toluenu se smísí 542 mg (2,06 mmolů) bezvodého natrium-5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dionu z příkladu 4 s 291 mg (2,68 mmolů) ethylchlorformiátu, směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, dalších 16 hodin se míchá, načež se odpaří. Získá se 415 mg pevného zbytku, který po překrystalování z toluenu poskytne 212 mg vyčištěného 5-(2-chlor-6-methoxyfenyl)-3-ethoxykarbamoyloxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 196 až 200 °C.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

Způsob výroby racemických nebo opticky aktivních 5-substituovaných oxazolidin-2,4-dionů obecného vzorce I



ve kterém

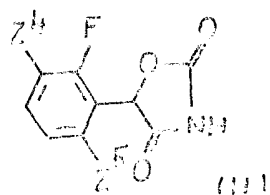
R znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbamoylovou sku-

pinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylkarbamoylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo dialkylkarbamoylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 3 atomy uhlíku,

každý ze symbolů Z^4 a Z^5 představuje atom vodíku, methylovou skupinu, atom bromu, chloru či fluoru, kyanoskupinu, nitroskupinu nebo trifluormethylovou skupinu a

Z^6 znamená methoxyskupinu, ethoxyskupinu nebo methylthioskupinu,

a farmaceuticky upotřebitelných kationických solí těchto sloučenin obecného vzorce I, v nichž R znamená atom vodíku, vyznačující se tím, že se atom fluoru ve sloučenině obecného vzorce II



ve kterém

Z^4 a Z^5 mají shora uvedený význam, vymění reakcí s methoxidem, ethoxidem nebo methylmerkaptidem za vzniku sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam, načež se popřípadě vzniklá racemická sloučenina shora uvedeného obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku a Z^4 , Z^5 a Z^6 mají shora uvedený význam, rozštěpí na opticky aktivní enantiomery oddělením diastereomerních solí připravených s opticky aktivním aminem a regenerací opticky aktivních sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku a Z^4 , Z^5 a Z^6 mají shora uvedený význam, okyselením, a/nebo získa-

ná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku a Z^4 , Z^5 a Z^6 mají shora uvedený význam, převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou kationickou sůl, a/nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R znamená atom vodíku, a Z^4 , Z^5 a Z^6 mají shora uvedený význam, acyluje chloridem kyseliny obecného vzorce



ve kterém

R^5 znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku, alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, cykloalkylkarbamoylovou skupinu s 5 až 7 atomy uhlíku v cykloalkylové části nebo dialkylkarbamoylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 3 atomy uhlíku,

nebo odpovídajícím anhydridem či isokyanátem, za vzniku sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém Z^4 , Z^5 , Z^6 a R mají shora uvedený význam s výjimkou vodíku ve významu symbolu R.