



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

237346
(11) (B2)

(22) Přihlášeno 23 07 81
(21) (PV 8032-83)
(32) (31) (33) Právo přednosti od 28 07 80
(173206) a od 23 04 81 (252962)
Spojené státy americké
(40) Zveřejněno 14 12 84
(45) Vydáno 15 04 87

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 263/44
(C 07 D 263/44,
263/46,
263/48)
//A 61 K 31/42

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

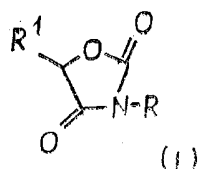
(73) Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

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

1

2

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



a farmaceuticky upotřebitelných kationických solí těchto sloučenin, v nichž R znamená atom vodíku, jakož i farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami těchto sloučenin, v nichž R¹ obsahuje bazickou dusíkatou funkci.

Vyráběné sloučeniny jsou účinné jako hypoglykemická činidla a lze je používat jako léčiva.

Vynález se týká způsobu výroby nových derivátů oxazolidin-2,4-dionu, zejména způsobu výroby určitých 5-thienyl-, 5-pyridyl- a 5-chinolylderivátů 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 sulfonylmočoviny (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, ale také 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 projevy toxicity, které omezují jejich použití. Obecně však platí, že selže-li v individuálním případě některé z těchto činidel, může mít jiné činidlo v takovémto případě úspěch. Z výše uvedeného je zřejmé, že existuje neustálá potřeba hypoglykemických činidel, která by byla méně toxická nebo byla úspěšná v případě, 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. 1057 až 1080].

Oxazolidin-2,4-diony podle vynálezu jsou novými sloučeninami, a to neohledě 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, různě popisovaný jako meziproduct pro výrobu určitých antibakteriálních činidel β -laktamového typu (viz americký patent č. 2 721 197), jako antidepresivní prostředek (viz americký patent č. 3 699 229) a jako antikovulsivní 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, jako například 5-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz King a

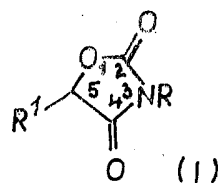
Clark-Lewis, J. Chem. Soc., str. 3077—3079 (1961)], 5-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz Najer a spol., Bull. soc. chim. France, str. 1226 až 1230 (1961)], 5-(4-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz Reibsoner a spol., J. Am. Chem. Soc. 61, str. 3491 až 3493 (1939)] a 5-(4-aminofenyl)oxazolidin-2,4-dion (viz německý patent č. 108 026), jakož i 5-(2-pyrryl)oxazolidin-2,4-dion [viz Ciamician a Silber, Gazz. chim. ital. 16, 357 (1886); Ber. 19, 1708 až 1714 (1886)]. Posledně jmenovaná sloučenina, pro kterou není dosud známo žádné upotřebení, vykazuje pouze relativně slabou hypoglykemickou účinnost (viz níže uvedenou tabulku I).

Oxazolidin-2,4-dion a substituované oxazolidin-2,4-diony (konkrétně 5-methyl- a 5,5-dimethylderivát) byly již popsány jako kyselé zbytky vhodné pro přípravu adičních solí hypoglykemicky účinných zásaditých 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 nemají hypoglykemickou účinnost sloučenin podle vynálezu.

V poslední době byla popsána skupina spiro-oxazolidin-2,4-dionových derivátů, které působí jako inhibitory reduktasy aldosa a jsou tedy použitelné k léčbě určitých komplikací diabetu (viz americký patent číslo 4 200 642).

Způsob syntézy 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 patentu z poslední doby (viz americký patent č. 4 220 787). Použitelnost těchto sloučenin není specifikována.

Vynález popisuje způsob výroby racemických nebo opticky aktivních 5-substituovaných derivátů oxazolidin-2,4-dionu obecného vzorce I



ve kterém

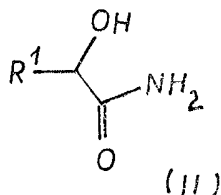
R znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku (například skupinu formylovou, acetylovou nebo isobutyrylovou), benzoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku (například methoxykarbonylovou, ethoxykarbonylovou nebo isopropoxykarbonylovou skupinu) nebo alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části (například N-methylkarbamoylovou nebo N-propylkarbamoylovou skupinu) a

R¹ znamená 2-alkoxy-3-pyridylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 2-alkoxy-5-halogen-3-pyridylovou skupinu s

1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 8-chinolylovou skupinu, 6-halogen-8-chinolylovou skupinu, 7-alkoxy-8-chinolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části 6-alkoxy-5-chinolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-alkoxy-2-pyrrolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-alkyl-2-pyrrolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-fenyl-2-pyrrolylovou skupinu, 2-furylovou skupinu, 3-halogen-2-furylovou skupinu, 5-alkoxy-2-furylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-alkyl-2-furylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 5-fenyl-2-furylovou skupinu, 3-furylovou skupinu, 2,5-dialkyl-3-furylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, 5-halogen-3-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 3-halogen-2-thienylovou skupinu, 3-alkyl-2-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 3-alkoxy-2-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-halogen-2-thienylovou skupinu, 5-alkyl-2-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-fenyl-2-thienylovou skupinu, 5-benzoyl-2-thienylovou skupinu, 5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-thienylovou skupinu, 3-thienylovou skupinu, 4-halogen-3-thienylovou skupinu, 4-alkoxy-3-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-halogen-3-indolylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 2-benzothiazolylovou skupinu, 6-halogen-8-chromanylovou skupinu, 3-alkylisoxazolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 5-halogen-7-benzo[b]furanylovou skupinu, 5-halogen-2,3-dihydrobenzo[b]furanylovou skupinu, 3-benzo[b]thienylovou skupinu nebo 7-benzo[b]thienylovou skupinu,

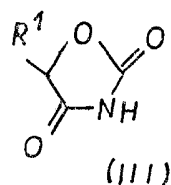
a farmaceuticky upotřebitelných kationických solí těchto sloučenin, v nichž R znamená atom vodíku, jakož i farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami těchto sloučenin, v nichž R¹ obsahuje bazickou dusíkatou funkci, vyznačující se tím, že se

a) buď alkyl-chlorformiát v přítomnosti slabé báze nebo dialkylkarbonát v přítomnosti silné báze nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce II



ve kterém

R¹ má shora uvedený význam, v inertním rozpouštědle, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



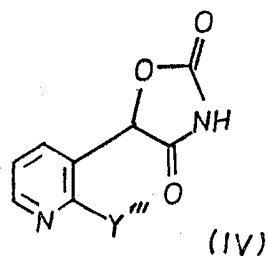
ve kterém

R¹ má shora uvedený význam, načež se popřípadě

b) vzniklá racemická sloučenina shora uvedeného obecného vzorce III rozštěpí na opticky aktivní enantiomery oddělením diastereomerních solí připravených s opticky aktivním aminem a regenerací opticky aktivních sloučenin obecného vzorce III oxy-

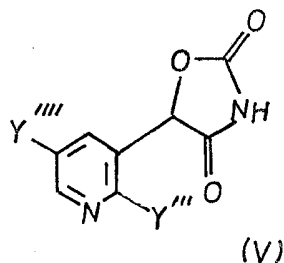
a/nebo se

c) halogenuje vzniklá sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

Y^{'''} představuje alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, působením halogenu ve vodném rozpouštědle, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



ve kterém

Y^{'''} má shora uvedený význam a

Y^{'''} představuje atom halogenu, a/nebo se

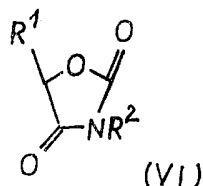
d) vzniklá sloučenina shora uvedeného obecného vzorce III acyluje chloridem kyseliny obecného vzorce



ve kterém

R² 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, cykloalkylkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 4 atomy líku 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 obecného vzorce VI



ve kterém

R¹ a R² mají shora uvedený význam, a/nebo se

e) vzniklá sloučenina shora uvedeného obecného vzorce III převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou kationickou sůl, a/nebo se

f) vzniklá sloučenina obecného vzorce I, obsahující ve zbytku R¹ bazický dusík, převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

Předpokládá se, že vysokou účinnost charakteristickou pro látky podle vynálezu zakládají v prvé 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. prekursory 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-methylglukaminem), benethaminem (N-benzylfenethylaminem), diethylaminem, piperazinem, tromethaminem (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiolem), prokainem a podobně.

Výrazem „farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami“ se míní takové soli, jako hydrochloridy, hydrobromidy, hydrojodidy, nitráty, hydrogensulfáty, dihydrogenfosfáty, mesyláty, maleáty, sukcináty apod.

Sloučeniny podle vynálezu vykazují hypoglykemickou účinnost, která umožňuje jejich klinické využití k snižování hladiny glukózy v krvi hyperglykemických savců, včetně lidí, na normální hodnotu. Speciální výhoda popisovaných sloučenin tkví v tom, že tyto látky snižují hladinu glukózy v krvi na normální hodnotu bez toho, že by způsobovaly hypoglykémii. Sloučeniny podle vynálezu byly testovány co do hypoglykemické

ké (antihyperglykemické) účinnosti na krysách, za použití tzv. testu tolerance glukózy, detailněji popsaného níže.

Vzhledem ke své vyšší hypoglykemické účinnosti jsou výhodné ty sloučeniny, v nichž R znamená atom vodíku, a jejich farmaceuticky upotřebitelné soli. Z těchto sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, jsou vzhledem ke své vynikající hypoglykemické účinnosti nejvýhodnější tyto látky:

5-(2-methoxy-3-pyridyl)-oxazolidin-2,4-dion,

5-(2-ethoxy-3-pyridyl)-oxazolidin-2,4-dion,

5-(5-chlor-2-methoxy-3-pyridyl)-oxazolidin-2,4-dion,

5-(5-chlor-2-ethoxy-3-pyridyl)-oxazolidin-2,4-dion,

5-(8-chinolyl)oxazolidin-2,4-dion,

5-(7-methoxy-8-chinolyl)-oxazolidin-2,4-dion,

5-(6-chlor-8-chinolyl)-oxazolidin-2,4-dion,

5-(6-fluor-8-chinolyl)-oxazolidin-2,4-dion,

5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion,

5-(4-brom-3-thienyl)-oxazolidin-2,4-dion,

5-(4-ethoxy-3-thienyl)-oxazolidin-2,4-dion,

5-(4-ethoxy-2-methyl-3-thienyl)-oxazolidin-2,4-dion,

5-(4-methoxy-2-methyl-3-thienyl)-oxazolidin-2,4-dion,

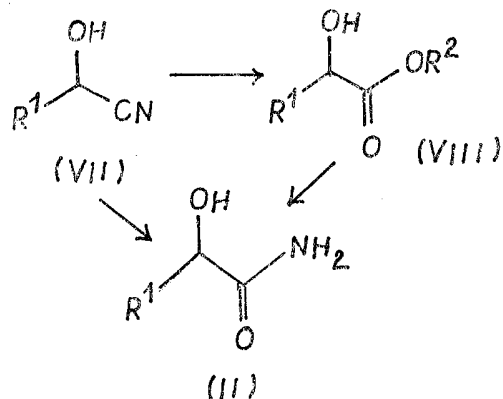
5-(3-methyl-2-thienyl)-oxazolidin-2,4-dion,

5-(3-methoxy-2-thienyl)-oxazolidin-2,4-dion.

Při práci způsobem podle vynálezu se vychází α -hydroxyamid převádí na žádaný oxazolidin-2,4-dion obecného vzorce I buď reakcí s alkyl-chlorformiátem v přítomnosti bazického katalyzátoru, jako uhličitánu draselného, nebo reakcí s dialkyl-karbonátem v přítomnosti silnějšího bazického katalyzátoru, jako methoxidu sodného nebo terc.-butoxidu draselného. Jako rozpouštědlo pro posledně zmíněnou reakci je vhodný alkohol, přičemž účelně se používá 1 až 3 ekvi-

valentů jak dialkylkarbonátu, tak báze, s výhodou pak 2 až 3 ekvivalentů obou těchto reakčních činidel. Má-li finální produkt obsahovat primární nebo sekundární aminovou funkci, zavádí se tato skupina přes odpovídající oxazolidin-2,4-dion obsahující vhodnou skupinu, která je prekursorem aminoskupiny, jak je již uvedeno výše.

Potřebný α -hydroxyamid obecného vzorce II se účelně připraví z kyanhydridu (VII) nebo z α -hydroxykyseliny či jejího esteru (VIII), ve smyslu schématu:



Vhodné podmínky pro hydrolyzu kyanhydridu (VII) spočívají v reakci kyanhydridu v kyselině mravenčí s nadbytkem koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Reakční teplota se obvykle pohybuje v rozmezí od 0 do 75 °C a závisí na stabilitě příslušného amidu v tomto reakčním prostředí. Je-li to žádoucí, lze za těchto podmínek izolovat intermediární ester kyseliny mravenčí (II). Nadměrné hydrolyze na kyselinu je možno předejít sledováním průběhu reakce chromatografií na tenké vrstvě, jak je detailně uvedeno dále. Vhodné podmínky pro aminolýzu esteru (VIII) spočívají v jednoduchém záhřevu esteru v horkém koncentrovaném hydroxidu amonném.

Farmaceuticky upotřebitelné kationické soli těchto sloučenin podle vynálezu, který tyto soli tvoří, 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. Ty soli, které se nevysráží přímo, se izolují 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 kyseliny ethylhexanové kyseliny nebo hořečnaté soli kyseliny olejové), za použití rozpouštědla, z něhož se žádané kationická sůl vysráží, přičemž výslednou sůl lze pochopitelně izolo-

vat i jiným způsobem, jako zahuštěním reakční směsi a přidáním nerozpouštědla.

Farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami těchto sloučenin podle vynálezu, které takovéto soli tvoří, se snadno připraví reakcí příslušné sloučeniny ve formě báze s příslušnou kyselinou, obvykle s jedním ekvivalentem této kyseliny, v pomocném rozpouštědle. Jako typické kyseliny lze uvést kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu bromovodíkovou, kyselinu dusičnou, kyselinu sírovou, kyselinu fosforečnou, kyselinu methansulfonovou, kyselinu maleinovou, kyselinu jantarovou apod. Ty soli, které se nevysráží přímo, se izolují zahuštěním reakční směsi k suchu nebo přidáním nerozpouštědla.

3-acetylované deriváty podle vynálezu 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 či anhydridu příslušné kyseliny) nebo oxazolidin-2,4-dionu s příslušným organickým isokyanátem, popřípadě v přítomnosti katalytického množství terciární aminové báze. V každém z těchto případů se reakce provádí v inertním rozpouštědle, jako v toluenu, tetrahydrofuranu či 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 (R^1) v případě, že tento postranní řetězec obsahuje primární nebo sekundární aminovou funkci.

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 ($R = \text{vodík}$), 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. Alternativně je možno tyto sloučeniny, které obsahují bazickou aminovou funkci, rozštěpit tak, že se takováto sloučenina převede na sůl s opticky aktivní kyselinou, výhodně se silnou organickou kyselinou, jako sulfonovou kyselinou. Obecně platí, že jedna z enantiomerních forem má vždy 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 popsáný test na toleranci glukózy.

K testu se jako pokusná zvířata používají intaktní samci bílých krys. Pokusná zvířata se nechají cca 18 až 24 hodiny hladovět, pak

se zváží, očíslojí se a podle potřeby se rozdělí do skupin po 5 nebo 6 zvířatech. Každé skupině pokusných zvířat se pak intraperitoneálně podá glukóza (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 glukózy (mg/100 ml). V čase 0 je obsah glukózy v krvi kontrolních a ošetřených zvířat stejný. Snížení obsahu glukózy v % po 0,5 hodiny, 1 hodině, 2 hodinách a 3 hodinách se vypočte podle následujícího vztahu:

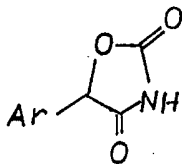
$$\frac{(\text{obsah glukózy u kontrolní skupiny}) - (\text{obsah glukózy u ošetřené skupiny})}{(\text{obsah glukózy u kontrolní skupiny})} \times 100 \%$$

Klinicky upotřebitelná hypoglykemická činidla vykazují v tomto testu účinnost. Hodnoty hypoglykemické účinnosti, naměřené pro sloučeniny podle vynálezu, jsou shrnuty do následující tabulky I. V této tabulce je uvedeno snížení obsahu glukózy v % po 0,5 hodině a 1 hodině. Snížení obsahu glu-

kózy 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 I

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



Ar	dávka (mg/kg)	snížení obsahu glukózy v krvi (%)	
		0,5 hodiny	1 hodina
2-thienyl	10	11	8
5-benzoyl-	25	10	7
3-brom-	10	8	6 ^{a)}
5-brom-	100	36	19
5-chlor-	100	26	17
3-methoxy-	5	13	16
5-methoxy-	25	9	7
3-methyl-	100	30	17
	10	14	12
5-methyl-	50	18	10
5-fenyl-	50	1	5 ^{b)}
3-thienyl	10	23	20
	5	20	17
4-brom-	100	31	25
	10	14	9
4-methoxy-	5	11	8
4-methoxy-2-methyl-	5	16	14
4-ethoxy-	5	19	19
4-ethoxy-2-methyl-	5	7	12
4-propoxy-	5	11	6
3-pyridyl	—	—	—
2-methoxy-	10	—	13
2-ethoxy-	25	—	20

Ar	dávka (mg/kg)	snížení obsahu glukózy v krvi (%)	
		0,5 hodiny	1 hodina
2-methoxy-5-chlor-	25	22	17
2-ethoxy-5-chlor-	10	—	24 ^{e)}
5-chinolyl	—	—	—
6-methoxy-	20	—	7 ^{c)}
8-chinolyl	18	19	16
6-chlor-	10	—	16
6-fluor-	10	—	15
7-methoxy-	10	—	— ^{d)}

Legenda:

- a) po 2 hodinách hodnota 11
 b) po 2 hodinách hodnota 9
 c) po 2 hodinách hodnota 9
 d) po 3 hodinách hodnota 12
 e) po 0,75 hodiny.

Oxazolidin-2,4-diony podle vynálezu se klinicky aplikují savcům, včetně lidí, orálně nebo parenterálně. Orálnímu podání se dává přednost, protože je pohodlnější a nedochází při něm k případné bolesti nebo podráždění, k němuž může dojít při injekční aplikaci. V případech, kdy pacient nemůže lék polknout nebo kdy je zhoršena absorpce po orálním podání (ať už v důsledku choroby nebo jiných vlivů), je pochopitelně nutné podat léčivo parenterálně. Při obou shora zmíněných způsobech podání se dávkování pohybuje v rozmezí zhruba od 0,10 do 50 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta denně, s výhodou zhruba od 0,20 do 20 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta denně, přičemž účinná látka se podává buď jednorázově, nebo v několika dílčích dávkách. Optimální dávkování v individuálních případech sice stanoví ošetřující lékař, obecně se však postupuje tak, že se zpočátku podávají nižší dávky, které se pak postupně zvyšují k zjištění dávky nejvhodnější. Dávkování se mění v závislosti na použité sloučenině a na ošetřovaném pacientovi.

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 vodné či 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 apod. 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 či 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 sloučenin 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.

Příklady 9, 15, 17, 19 a 22 ilustrují přípravu sloučenin obecného vzorce I podle vynálezu, příklad 10 ilustruje případnou chloraci, příklad 23 ilustruje přípravu soli a příklady 25 a 27 ilustrují případnou acylaci.

Příklad 1

Methyl-2-methoxypyridin-3-karboxylát

K 5 g 2-methoxypyridin-3-karboxylové kyseliny v 50 ml tetrachlormethanu se přidá 50 ml thionylchloridu, reakční směs se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, odpaří se na pevný odparek a ten se několikrát promyje čerstvým tetrachlormethanem. Výsledný hydrochlorid chloridu kyseliny se rozpustí v 50 mlilitrech methanolu, roztok se 16 hodin míchá při teplotě místnosti, odpaří se a olejovitý zbytek se vyjme chloroformem. Chloroformový roztok se promyje dvakrát nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a jednou roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se 4,63 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

NMR: (deuteriochloroform, hodnoty δ):

3,9 a 4,1 (2 singlety, 6H), 6,9 (multiplet, 1H), 8,2 (multiplet, 2H).

Příklad 2

3-methansulfinylmethylkarbonyl-2-methoxypyridin

2,69 g natriumhydridu (50% disperze v oleji, 0,056 mol) se třikrát promyje petrol-etherem. Po třetí dekantaci se zbytky petroletheru odpaří ve vakuu. Přidá se 30 ml dimethylsulfoxidu a směs se 45 minut zahřívá na olejové lázni na teplotu 75 °C, po kteréžto době ustane vývoj vodíku. Reakční směs se ochladí ve vodě s ledem, zředí se 30 ml suchého tetrahydrofuranu a během 5 minut se k ní přikape roztok 4,63 g (0,028 mol) sloučeniny z předchozího příkladu v 10 ml suchého tetrahydrofuranu. Výsledná směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do 180 ml vody, vodná směs se okyslí 1 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 4 a třikrát se extrahuje chloroformem. Spojené organické vrstvy se vysuší síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí. Získá se 4,97 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

2,8 (singlet, 3H), 4,1 (singlet, 3H), 4,4 a 4,7 (2 dublety, 2H), 7,0 (multiplet, 1H), 8,3 (multiplet, 2H).

Příklad 3

S-methyl-2-acetoxy-2-(2-methoxy-3-pyridyl)thioacetát

V 80 ml toluenu se smísí 3,97 g sloučeniny připravené v předcházejícím příkladu, 3,97 gramu octanu sodného a 40 ml acetanhydridu, výsledná směs se 16 hodin zahřívá na 115 °C, pak se ochladí a odpaří se ve vakuu k suchu. Získaný surový produkt se chromatografuje na 200 g silikagelu za použití směsi chloroformu a ethylacetátu (2 : 1) jako elučního činidla. Odebírají se frakce po 10 ml, které se sledují chromatografií na tenké vrstvě. Frakce 58 až 79, obsahující čistý produkt, se spojí a zahustí se na olejovitý odpárek. K odstranění možných stopových zbytků acetanhydridu se tento olejovitý odpárek vyjme vlhkým ethanolem, roztok se nechá 15 minut stát, pak se odpaří, zbytek se azeotropickou reakcí s toluenem zbaví vody, vyjme se chloroformem, roztok se vysuší bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se znovu odpaří za vzniku 3,16 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

$R_f = 0,60$ (ethylacetát—methanol 3 : 1).

Hmotnostní spektrum:
 $m/e = 255$.

IC (dichlormethan):

1748, 1686, 1582, 1460, 1205 cm^{-1} .

Příklad 4

5-(2-methoxy-3-pyridyl)-oxazolidin-2,4-dion

632 mg (11,7 mmol) methoxidu sodného se rozpustí v 50 ml absolutního ethanolu, roztok se ochladí ve vodě s ledem, přidá se k němu nejprve 234 mg (3,9 mmol) močoviny a pak 1,0 g (3,9 mmol) sloučeniny uvedené v názvu v předcházejícím příkladu, v 5 ml ethanolu. Směs se 16 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, neutralizuje se 11,7 mililitru 1 N kyseliny chlorovodíkové a odpaří se na pryskyřičnatý zbytek, který se zbaví vody odpařením s toluenem. Výsledný pryskyřičnatý zbytek se chromatografuje na 40 g silikagelu za použití směsi ethylacetátu a chloroformu (1 : 2) jako elučního činidla. Odebírají se frakce po 10 ml a průběh chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce 6 až 15, obsahující žádaný produkt, se spojí a odpaří se na viskózní olejovitý zbytek, který po krystalizaci z vody poskytne 75 mg sloučeniny o teplotě tání 183 až 186 °C.

$R_f = 0,32$ (ethylacetát—chloroform 1 : 2).

Příklad 5

Ethyl-2-ethoxypyridin-3-karboxylát

4 g 2-ethoxypyridin-3-karboxylové kyseliny se šedesátiminutovým varem pod zpětným chladičem s 8,6 ml thionylchloridu převedou na hydrochlorid chloridu kyseliny. Reakční směs se odpaří na pevný zbytek, z něhož se odstraní nadbytek thionylchloridu odpařením s toluenem. Zbytek se vyjme 80 mililitry ethanolu, roztok se 16 hodin chladí na 0 °C a pak se odpaří na pevný materiál, který se roztřepe mezi toluen a 1 N hydroxid sodný. Vodná vrstva se extrahuje čerstvým toluenem, obě organické vrstvy se spojí, promyjí se nejprve vodou a pak roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se 3,2 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,6 (2 singlety, 6H), 4,4 až 5,0 (2 kvartety, 4H), 7,2 a 8,2 (multiplet, 3H).

Příklad 6

2-ethoxy-3-methansulfinylmethylkarbonylpyridin

Postupem popsaným v příkladu 2, za použití methylenchloridu namísto chloroformu při izolaci, se 3,0 g produktu z předcházejícího příkladu převede na 2,63 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 89 až 91 °C.

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,5 (triplet, 3H), 2,8 (singlet, 3H), 4,2 až 4,8 (singlet a kvartet, 4H), 6,8 až 7,1 a 8,0 až 8,4 (3H).

Příklad 7

S-methyl-2-acetoxy-2-(2-ethoxy-3-pyridyl)thioacetát

Opakuje se postup popsáný v příkladu 3 s tím, že se reakce provádí nejprve 4 hodiny při teplotě 100 °C a pak 48 hodin při teplotě místnosti. Tímto způsobem se 2,5 g produktu z předcházejícího příkladu převede na surový olejovitý produkt, který se izoluje odpařením reakční směsi. Tento olejovitý materiál se vyjme ethylacetátem, roztok se postupně promyje třikrát 1 N hydroxidem sodným, jednou vodou a jednou roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se. Získá se 2,96 gramu sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

$R_f = 0,78$ (ethylacetát—methanol 10 : 1).

Hmotnostní spektrum:
 $m/e = 269$.

Příklad 8

2-(2-ethoxy-3-pyridyl)-2-hydroxyacetamid

2,9 g produktu z předcházejícího příkladu se smísí s 30 ml ethanolu a 30 ml koncentrovaného hydroxidu amonného, směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se odpaří na olejovitý surový produkt o hmotnosti 2,7 g. Tento olejovitý produkt se chromatografuje na 170 g silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce obsahující čistý produkt se spojí a odpaří se. Získá se 0,9 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

$R_f = 0,6$ (ethylacetát—methanol 10 : 1).

NMR (deuterochloroform, hodnoty δ v ppm):

1,4 (triplet, 3H), 4,5 (kvartet, 2H), 5,4 (singlet, 1H), 6,2 až 8,2 (multiplet, 5H).

Příklad 9

5-(2-ethoxy-3-pyridyl)-oxazolidin-2,4-dion

900 mg (4,6 mmol) produktu z předcházejícího příkladu se smísí s 25 ml terc.butanolu, přidá se nejprve 1,08 g (9,2 mmol) dimethylkarbonátu a pak 1,03 g (9,2 mmol) terc.butoxidu draselného, reakční směs se 3,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a vylije se do 10 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové. Hodnota pH se upraví na 7,0, směs se dvakrát extrahuje ethylacetátem, vodná vrstva se nasýtí chloridem sodným a znovu se extrahuje ethylacetátem. Všechny tři organické vrstvy se spojí, promyjí se malým množstvím vody a roztoku chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a odpaří se na viskózní olejovitý surový produkt. Po krystalizaci z toluenu se získá 295 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, tající při 140 až 143 °Celsia.

Hmotnostní spektrum:
 $m/e = 272$.

Analýza pro $C_{16}H_{16}O_4N_2$:

vypočteno

54,05 % C, 4,54 % H, 12,61 % N,

nalezeno

54,34 % C, 4,85 % H, 12,70 % N.

Příklad 10

5-(5-chlor-2-ethoxy-3-pyridyl)-oxazolidin-2,4-dion

125 mg 5-(2-ethoxy-3-pyridyl)oxazolidin-2,4-dionu se suspenduje ve 100 ml vody a suspenze se zahřívem na 56 °C převede na roztok. Do teplého roztoku se 30 minut uvádí plynný chlor, během kteréžto doby teplota pomalu poklesne na 34 °C a vyloučí se sraženina. Reakční směs se 30 minut proplachuje dusíkem a surový produkt se izoluje filtrací. Získá se 101 mg produktu o teplotě tání 119 až 124 °C. Po dvojnásobném překrystalování ze směsi ethanolu a vody (2 : 1) se získá 24 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, tající při 145 až 147 °C.

$R_f = 0,56$ (ethylacetát—chloroform 1 : 1).

Hmotnostní spektrum:
 $m/e = 256$.

Analogickým způsobem se za použití 10% fluoru v dusíku převede 5-(2-ethoxy-3-pyridyl)oxazolidin-2,4-dion na 5-(5-fluor-2-ethoxy-3-pyridyl)oxazolidin-2,4-dion.

Příklad 11

Methyl-5-chlor-2-methoxypyridin-3-karboxylát

Za použití postupu popsaneho v příkladu

1 se 5-chlor-2-methoxypyridin-3-karboxylová kyselina [10 g; Sarges a spol., J. Med. Chem. 19, 709 (1976)] převede na odpovídající chlorid kyseliny, který se najednou přidá k 150 ml methanolu, přičemž dojde k mírnému vývoji tepla. Směs se zalkalizuje přidáním cca 1,1 ekvivalentu triethylaminu, pak se odpaří a pevný zbytek se roztřepe mezi ethylacetát a vodu. Ethylacetátová vrstva se promyje čerstvou vodou a pak roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se 9,75 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 79 až 81 °C.

NMR (deuteriochloroform, hodnoty δ v ppm):
3,8 (singlet, 3H), 4,1 (singlet, 3H), 8,1 (dublet, 1H), 8,3 (dublet, 1H).

Příklad 12

5-chlor-3-methansulfinylmethylkarbonyl-2-methoxypyridin

Za použití postupu popsaného v příkladu 2 se 9,7 g (0,045 mol) produktu z předcházejícího příkladu převede na 10,3 g sloučeniny uvedené v názvu, izolované ve formě viskózního oleje.

Hmotnostní spektrum:
 $m/e = 249/247$.

Příklad 13

S-methyl-2-acetoxy-2-(5-chlor-2-methoxy-3-pyridyl)thioacetát

Pracuje se postupem popsaným v příkladu 3 s tím, že se reakce provádí 19 hodin při teplotě 100 °C, načež se produkt izoluje postupem popsaným v příkladu 7. Tímto způsobem se 10,3 g produktu z předcházejícího příkladu převede na 8,8 g sloučeniny uvedené v názvu, rezultující ve formě viskózního oleje.

NMR spektrum, měřené v deuteriochloroformu, obsahuje singlet při 6,4 ppm.

Hmotnostní spektrum:
 $m/e = 291/289$.

Příklad 14

2-(5-chlor-2-methoxy-3-pyridyl)-2-hydroxyacetamid

125 ml methanolu se při teplotě 0 až 5 °C nasýtí bezvodým amoniakem, přidá se 8,8 g produktu z předcházejícího příkladu ve 25 mililitrech methanolu, reakční směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, načež se zahustí na 7,3 g viskózního olejovitého materiálu. Tento olej se chromatografuje na 400 g silikagelu za použití směsi stejných dílů chloroformu a ethylacetátu jako eluč-

ního činidla. Odebírají se frakce po 10 ml a průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce 190 až 270, obsahující čistý produkt, se spojí a odpaří se. Získá se 1,3 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 110 až 113 °C.

Hmotnostní spektrum:
 $m/e = 218/216$.

IČ (KBr-technika):
3444, 3410, 1684 cm^{-1} .

Příklad 15

5-(5-chlor-2-methoxy-3-pyridyl)-oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se postupem popsaným v příkladu 9, přičemž reakční směs se 15 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Tímto způsobem se 1,25 g (5,8 mmol) produktu z předcházejícího příkladu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. K izolaci produktu se reakční směs ochladí na teplotu místnosti, její pH se 1 N kyselinou chlorovodíkovou upraví na hodnotu 3 a odpaří se ve vakuu na mírně pryskyřičnatý pevný zbytek, který po rozmíchání s 25 ml vody poskytne 1,09 g filtrovatelného surového produktu o teplotě tání 199 až 204 °C. Po překrystalování z 15 ml ethanolu se získá 470 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, tající při 212 až 214 °C.

Hmotnostní spektrum:
 $m/e = 244/242$.

IČ (KBr-technika):
3174, 3074, 2980, 1830, 1752 cm^{-1} .

Příklad 16

5-(6-chlor-8-chinolyl)-oxazolidin-2,4-dion

292 mg (2,6 mmol) terc.butoxidu draselného se rozpustí ve 20 ml terc.butanolu, přidá se 234 mg (2,6 mmol) dimethylkarbonátu a pak 300 mg (1,3 mmol) 2-(6-chlor-8-chinolyl)-2-hydroxyacetamidu. Reakční směs se 18 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, její pH se 1 N kyselinou chlorovodíkovou upraví na hodnotu 3 a pak se zředí 1 N kyselinou chlorovodíkovou a ethylacetátem. Vodná vrstva se ještě dvakrát promyje ethylacetátem, organické vrstvy se spojí, promyjí se dvakrát čerstvou 1 N kyselinou chlorovodíkovou a pak roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří na olejovitý zbytek o hmotnosti 130 mg. Krytací tohoto oleje z isopropyletheru se získá 58 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, tající při 207 až 210 °C.

IČ (KBr-technika):
1839, 1825, 1740 cm^{-1} .

Příklad 17

2-(6-fluor-8-chinolyl)- -2-hydroxyacetamid

1,1 g ethyl-2-(6-fluor-8-chinolyl)-2-hydroxyacetátu se 10 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem ve 300 ml koncentrovaného hydroxidu amonného. Reakční směs se mírně ochladí, vyčeří se filtrací a odpaří se na pevný zbytek, který triturací s 25 ml toluenu poskytne 860 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající při 169 až 171 °C.

Příklad 18

5-(6-fluor-8-chinolyl)- oxazolidin-2,4-dion

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 16 s tím, že se reakční směs 3,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Tímto způsobem se 840 mg (3,8 mmol) produktu z předcházejícího příkladu převede na sloučeninu uvedenou v názvu. V tomto případě se izolace provádí při pH 2 bez použití dalšího nadbytku 1 N kyseliny chlorovodíkové a surový produkt se překrystaluje z toluenu. Získá se 120 mg žádaného produktu o teplotě tání 202 až 204 °C.

Hmotnostní spektrum:
 $m/e = 246$.

IČ (KBr-technika):
1819, 1743, 1363 cm^{-1} .

Příklad 19

Ethyl-2-hydroxy-2-(3-thienyl)acetát

10 g (0,089 mol) 3-thenaldehydu a 13,8 g (0,133 mol) hydrogensířičitanu sodného se ve 152 ml vody 2 hodiny zahřívá na 50 až 60 °C, čímž se in situ vytvoří bisulfitický addukt. Reakční směs se ochladí na 5 °C, přidá se k ní 200 ml ethylacetátu a k vzniklému dvoufázovému systému se během 30 minut přikape roztok 17,4 g (0,267 mol) kyanidu draselného v 75 ml vody. Reakční směs se zahřeje na 20 °C, na této teplotě se udržuje 1 hodinu, pak se k ní přidá dalších 5,7 gramu (0,088 mol) kyanidu draselného a výsledná směs se ještě 10 minut nechá reagovat při teplotě 20 °C. Vrstvy se oddělí a vodná vrstva se promyje 50 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové vrstvy se promyjí nasyceným roztokem chloridu sodného, čímž se získá čirý roztok kyanhydrinu 3-thenaldehydu v ethylacetátu.

K roztoku kyanhydrinu 3-thenaldehydu v ethylacetátu se za míchání při teplotě místnosti přidá 41,6 g (52,7 mol; 10 ekvivalentů)

ethanolu a 15,2 ml (0,182 mol) koncentrované kyseliny chlorovodíkové, reakční směs se 17 hodin zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na 25 °C, promyje se 100 ml vody a pak se promývá nasyceným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného až do pH nad 7,0, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým, vyčeří se aktivním uhlím a po filtraci se odpaří na olejovitý zbytek o hmotnosti zhruba 11,5 g, který po přidání 46 ml směsi stejných dílů toluenu a isooktanu poskytne 7,4 g (45 %) krystalického ethyl-2-hydroxy-2-(3-thienyl)acetátu o teplotě tání 55 až 57 °C.

Příklad 20

2-hydroxy-2-(3-thienyl)acetamid

168 g (0,903 mol) ethyl-2-hydroxy-2-(3-thienyl)acetátu se suspenduje ve 420 ml (6,3 mol) 15 N hydroxidu amonného, suspenze se 2,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, výsledný roztok se ochladí na 70 °C a přidá se k němu 840 ml toluenu. Směs se za míchání ochladí na 20 °Celsia a produkt se nechá 1 hodinu shlukovat. Filtrací a promytím toluenem se získá 105,9 g (75 %) 2-hydroxy-2-(3-thienyl)acetamidu o teplotě tání 120 až 126 °C. Odpařením vodné vrstvy filtrátu na objem 50 ml a granulací se 100 ml toluenu se získá druhý podíl produktu o hmotnosti 10,3 g a teplotě tání 114 až 120 °C. Po překrystalování prvního a druhého podílu z ethylacetátu se izoluje ve výtěžku 77 až 79 % vyčištěný produkt tající při 127 až 130 °C.

Příklad 21

5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion

K roztoku 10 g (0,185 mol) methoxidu sodného a 22,0 ml (0,182 mol) diethylkarbonátu ve 200 ml ethanolu se při teplotě 25 °C přidá 10,0 g (0,064 mol) 2-hydroxy-2-(3-thienyl)acetamidu. Reakční směs se 3 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na 20 °C a pomalu se zředí 100 ml vody. Ethanol se odpaří, vodný zbytek se vyčeří aktivním uhlím a zfiltruje se. Filtrát se převrství ethylacetátem a hodnota pH se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou upraví na 1,0. Vodná vrstva se oddělí, promyje se 100 ml ethylacetátu, ethylacetátové vrstvy se spojí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a ethylacetát se oddestilovává ve vakuu za současného nahrazování toluenem na finální objem 150 mililitrů. Výsledná suspenze se zahřeje k varu pod zpětným chladičem, přičemž přejde na roztok, pak se ochladí na 0 °C a zfiltruje se. Získá se 8,92 g (76,5 %) 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 135 až 138 °C.

Příklad 22

Natrium-5-(3-thienyl)-
oxazolidin-2,4-dion

3,0 g (16,4 mmol) 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu se rozpustí v 60 ml ethylacetátu, přidá se 300 mg aktivního uhlí, směs se 10 minut míchá při teplotě 20 °C, načež se zfiltruje a zbytek na filtru se promyje ethylacetátem. K filtrátu se přidá 4,2 ml 3,78 N methanického roztoku hydroxidu sodného a ze směsi se nechá vykrystalovat sodná sůl. Zhruba po 30 minutách se přidá 0,3 ml vody, suspenze se 30 minut granuluje při teplotě místnosti, pak se ochladí na 5 °C a nechá se granulovat ještě dalších 30 minut. Filtrací se získá 3,37 g (95 %) monohydrátu natrium-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 208 až 210 °C.

Analýza pro $C_7H_4O_3NSNa \cdot H_2O$:

vypočteno

37,67 % C, 2,71 % H, 6,28 % N, 28,67 % O,
14,37 % S, 10,30 % Na, 8,07 % H_2O ,

nalezeno

37,35 % C, 3,03 % H, 6,24 % N, 27,83 % O,
14,33 % S, 10,76 % Na, 8,30 % H_2O .

Nahradí-li se hydroxid sodný ekvivalentním množstvím hydroxidu draselného, diethanolaminu, megluminu nebo piperazinu, získají se odpovídající soli. K usnadnění srážení produktu se podle potřeby odpaří re-

akční rozpouštědlo nebo se přidá nerozpouštědlo, jako ether nebo hexan.

Stejné postupy se používají k výrobě farmaceuticky upotřebitelných solí ostatních oxazolidin-2,4-dionů podle vynálezu.

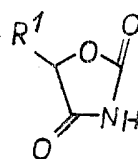
Příklad 23

Injekční preparát

Ampule se za sucha plní sterilním natrium-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionem tak, že každá ampule obsahuje 670,1 mg monohydrátu sodné soli, což odpovídá 550 mg volné kyseliny. Před použitím se k obsahu ampule přidá 11 ml vody pro injekce a směs se protřepe, čímž se získá roztok obsahující 50 mg/ml účinné látky. Tento roztok je vhodný pro intravenózní, intramuskulární nebo subkutánní injekce.

Alternativně se ampule plní lyofilizační metodou. Postupuje se tak, že se do každé ampule vnese 2 ml sterilního vodného roztoku obsahujícího 335 mg/ml monohydrátu sodné soli. Ampule se pak lyofilizují.

Analogickým způsobem jako v předcházejících příkladech se připraví rovněž následující sloučeniny odpovídající obecnému vzorci



R^1

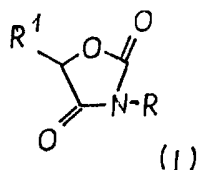
fyzikálněchemická data

8-chinolyl	hmotnostní spektrum: m/e 228
7-methoxy	teplota tání 207 až 208 °C
5-chinolyl	
6-methoxy	teplota tání 144 až 146 °C
2-pyrrolyl	
1-methyl	teplota tání 108 až 114 (rozklad), hmotnostní spektrum: m/e 180
1-ethyl	teplota tání 90 až 93 °C, hmotnostní spektrum: m/e 194
1-fenyl	teplota tání 130 až 132 °C, hmotnostní spektrum: m/e 242, R_f 0,47 (ethylacetát—hexan 1 : 1)
2-furyl	teplota tání 101 až 103 °C
3-methoxy	teplota tání 102 až 104 °C, R_f 0,6 (hexan—ethylacetát s 5 % kyseliny octové 1 : 1)
3-brom	teplota tání 128 až 130 °C, R_f 0,20 (hexan—ethylacetát s 5 % kyseliny octové 5 : 1)
5-chlor	teplota tání 112 až 114 °C, hmotnostní spektrum: m/e 201, R_f 0,25 (hexan—ethylacetát s 5 % kyseliny octové 5 : 1)
5-brom	teplota tání 126 až 129 °C, hmotnostní spektrum: m/e 245, 247, R_f 0,2 (hexan—ethylacetát s 5 % kyseliny octové 5 : 1)

R ¹	fyzikálněchemická data
5-methyl	teplota tání 136,5 až 137,5 °C
5-fenyl	teplota tání 216 až 218 °C, R _f 0,6 (hexan—ethylacetát s 5 % kyseliny octové 1 : 1)
1-(1-butyl)	hmotnostní spektrum: m/e 222, R _f 0,72 (ethylacetát)
3-furyl	teplota tání 86 až 88 °C, hmotnostní spektrum: m/e 167
2,5-dimethyl	teplota tání 144 až 145 °C, hmotnostní spektrum: m/e 195, R _f 0,3 (ethylacetát—hexan s 5 % kyseliny octové 1 : 5), R _f 0,55 (ethylacetát—hexan 1 : 1)
5-jod	teplota tání 140 až 144 °C
2-thienyl	teplota tání 138 až 140 °C, hmotnostní spektrum: m/e 183
3-methyl	teplota tání 119 až 121 °C, hmotnostní spektrum: m/e 197
3-methoxy	teplota tání 147 až 148 °C (rozklad)
3-chlor	teplota tání 126 až 130 °C
3-brom	teplota tání 138 až 139 °C
5-methyl	teplota tání 108 až 109 °C, hmotnostní spektrum: m/e 197
5-methoxy	teplota tání 147 až 148 °C (rozklad)
5-brom	teplota tání 139 až 139,5 °C, hmotnostní spektrum: m/e 263/261
5-fenyl	teplota tání 233 až 235 °C
5-benzoyl	teplota tání 153 až 155 °C, hmotnostní spektrum: m/e 287
5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)	R _f 0,65 (ethylacetát—hexan 1 : 1, 15 % kyseliny octové)
3-thienyl	teplota tání 164 až 166 °C, hmotnostní spektrum: m/e 263/261
4-brom	teplota tání 144 až 146 °C, hmotnostní spektrum: m/e 227, IČ (KBr): 1822, 1737, 1568 cm ⁻¹
4-ethoxy	teplota tání 134 až 136 °C, hmotnostní spektrum: m/e 241, IČ (KBr): 1827, 1747, 1564 cm ⁻¹
4-n-propoxy	teplota tání 179 až 181 °C, hmotnostní spektrum: m/e 227 IČ (KBr): 1820, 1750, 1727, 1583 cm ⁻¹
4-methoxy-2-methyl	teplota tání 136 až 138 °C, hmotnostní spektrum: m/e 241, IČ (KBr): 1824, 1743 cm ⁻¹
4-ethoxy-2-methyl	
3-indolyl	teplota tání 185 až 189 °C, R _f 0,55 (ethylacetát—hexan 1 : 5, 15 % kyseliny octové)
5-brom	teplota tání 152 až 153,5 °C
1-methyl	teplota tání 150 až 152 °C
2-thiazolyl	teplota tání 214 až 216 °C (rozklad)
2-benzothiazolyl	teplota tání 170 až 172 °C, hmotnostní spektrum: m/e 269/267
6-chlor-8-chromanyl	teplota tání 174 až 176 °C, hmotnostní spektrum: m/e 251
6-fluor-8-chromanyl	teplota tání 173 až 175 °C
3-methylisoxazolyl	teplota tání 154 až 157 °C, hmotnostní spektrum: m/e 251, 253
5-chlor-7-benzo[b]furanyl	teplota tání 197 až 199 °C, hmotnostní spektrum: 255/253 IČ (KBr): 3084, 1833, 1810, 1746 cm ⁻¹
5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furanyl	teplota tání 202 až 205 °C, hmotnostní spektrum: m/e 233
3-benzo[b]thienyl	teplota tání 130 až 132 °C
7-benzo[b]thienyl	

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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

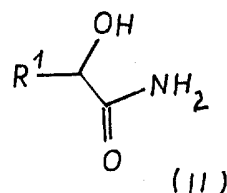


ve kterém

R znamená atom vodíku, alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části a

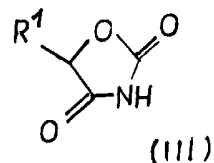
R¹ znamená 2-alkoxy-3-pyridylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 2-alkoxy-5-halogen-3-pyridylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 8-chinolylovou skupinu, 6-halogen-8-chinolylovou skupinu, 7-alkoxy-8-chinolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 6-alkoxy-5-chinolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-alkoxy-2-pyrrolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-alkyl-2-pyrrolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 1-fenyl-2-pyrrolylovou skupinu, 2-furylovou skupinu, 3-halogen-2-furylovou skupinu, 5-alkoxy-2-furylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-alkyl-2-furylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 5-fenyl-2-furylovou skupinu, 3-furylovou skupinu, 2,5-dialkyl-3-furylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, 5-halogen-3-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 3-halogen-2-thienylovou skupinu, 3-alkyl-2-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 3-alkoxy-2-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-halogen-2-thienylovou skupinu, 5-alkyl-2-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 5-alkoxy-2-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-fenyl-2-thienylovou skupinu, 5-benzoyl-2-thienylovou skupinu, 5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-thienylovou skupinu, 3-thienylovou skupinu, 4-halogen-3-thienylovou skupinu, 4-alkoxy-3-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-halogen-3-indolylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 2-benzothiazolylovou skupinu, 6-halogen-8-chromanylovou skupinu, 3-alkylisoxazolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 5-halogen-7-benzo[b]furanylovou skupinu, 5-halogen-2,3-dihydrobenzo[b]furanylovou skupinu, 3-benzo[b]thienylovou skupinu nebo 7-benzo[b]thienylovou skupinu,

a farmaceuticky upotřebitelných kationických solí těchto sloučenin, v nichž R znamená atom vodíku, jakož i farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami těchto sloučenin, v nichž R¹ obsahuje bazickou dusíkatou funkci, vyznačující se tím, že se buď alkyl-chlorformiát s 1 nebo 2 atomy uhlíku v alkylové části, v přítomnosti slabé báze, například uhličitanu draselného, nebo dialkylkarbonát obsahující v každé alkylové části vždy 1 nebo 2 atomy uhlíku, v přítomnosti silné báze, například terc.butoxidu draselného, nechá reagovat se sloučeninou obecného vzorce II



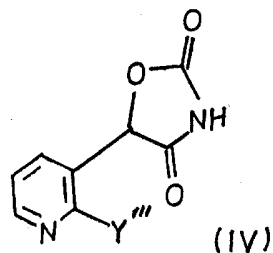
ve kterém

R¹ má shora uvedený význam, v inertním rozpouštědle, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III



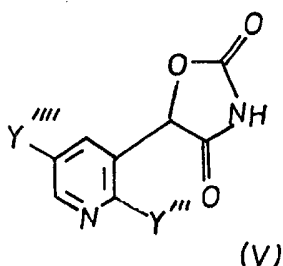
ve kterém

R¹ má shora uvedený význam, načež se popřípadě vzniklá racemická sloučenina shora uvedeného obecného vzorce III rozštěpí na opticky aktivní enantiomery oddělením diastereomerních solí připravených s opticky aktivním aminem a regenerací opticky aktivních sloučenin obecného vzorce III okyselením a/nebo se halogenuje vzniklá sloučenina obecného vzorce IV



ve kterém

Y''' představuje alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, působením halogenu ve vodném rozpouštědle, za vzniku sloučeniny obecného vzorce V



ve kterém

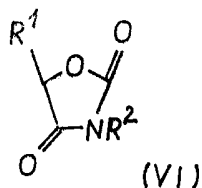
Y''' má shora uvedený význam a

Y'''' představuje atom halogenu, a/nebo se vzniklá sloučenina shora uvedeného obecného vzorce III acyluje chloridem kyseliny obecného vzorce



ve kterém

R^2 znamená alkanoylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, benzoylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu se 2 až 4 atomy uhlíku nebo alkylkarbamoylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, nebo odpovídajícím anhydridem či isokyanátem, za vzniku sloučeniny obecného vzorce VI



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, a/nebo se vzniklá sloučenina shora uvedeného obecného vzorce III, kde R^1 má shora uvedený význam, převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou kationickou sůl, a/nebo se vzniklá sloučenina obecného vzorce I, kde R má shora uvedený význam a R^1 představuje některý z výše uvedených zbytků obsahujících bazický dusík, převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku racemických nebo opticky aktivních sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R má význam jako v bodu 1 a

R^1 znamená 2-furylovou skupinu, 3-halogen-2-furylovou skupinu, 5-alkoxy-2-furylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-alkyl-2-furylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 5-fenyl-2-furylovou skupinu, 3-furylovou skupinu, 2,5-dialkyl-3-furylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v každé alkylové části, 5-halogen-3-furylovou skupinu, 2-thienylovou skupinu, 3-halogen-2-thienylovou skupinu, 3-alkyl-2-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 3-alkoxy-2-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-halogen-2-thienylovou skupinu, 5-alkyl-2-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 5-alkoxy-2-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-fenyl-2-thienylovou skupinu, 5-benzoyl-2-thienylovou skupinu, 5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-thienylovou skupinu, 3-thienylovou skupinu, 4-halogen-3-thienylovou skupinu, 4-alkoxy-3-thienylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 5-halogen-7-benzo[b]furanylovou skupinu, 5-halogen-2,3-dihydrobenzo[b]furanylovou skupinu, 3-benzo[b]thienylovou skupinu nebo 7-benzo[b]thienylovou skupinu

a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku racemických nebo opticky aktivních sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R má význam jako v bodu 1,

R^1 znamená 2-alkoxy-3-pyridylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 2-alkoxy-5-halogen-3-pyridylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 8-chinolylovou skupinu, 6-halogen-8-chinolylovou skupinu, 7-alkoxy-8-chinolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 6-alkoxy-5-chinolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-alkoxy-2-pyrrolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkoxylové části, 1-alkyl-2-pyrrolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, 1-fenyl-2-pyrrolylovou skupinu, 5-halogen-3-indolylovou skupinu, 2-thiazolylovou skupinu, 2-benzothiazolylovou skupinu, 6-halogen-8-chromanylovou skupinu, 3-alkylisoxazolylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku v alkylové části, a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí.