



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

237347
(11) (B2)

- (22) Přihlášeno 23 07 81
(21) [PV 8033-83]
(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.)

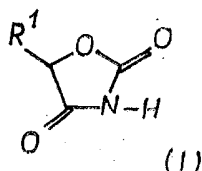
(73)
Majitel patentu PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

(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 adičních solí těch shora uvedených sloučenin, v nichž zbytek ve významu symbolu R¹ obsahuje bazický dusík s kyselinami.

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-furyl-, 5-thienyl-, 5-pyrrolyl-, 5-indolyl-, 5-thiazolyl- a 5-benzothiazolyl-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, ale také až kóma nebo dokonce i smrt. V případech, kdy jsou účinná, se před insulinem u přednostnější 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 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, různě popisovaný jako meziprodukt 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 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, jako například 5-(4-methoxyfenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz King

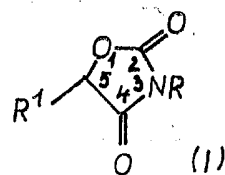
a Clark-Lewis, J. Chem. Soc., str. 3077—3079 (1961)], 5-(4-chlorfenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz Najer a spol., Bull. soc. chim. France, str. 1226 až 1230 (1961)], 5-(4-methylfenyl)oxazolidin-2,4-dion [viz Reibsoner a spol., J. Am. Chem. Soc. 61, str. 3491 až 3493 (1939)] a 5-(4-aminofenyl)oxazolidin-2,4-dion (viz německý patent č. 108 026), jakož i 5-(2-pyrrolyl)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-dimethyl-derivát) 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 spirooxazolidin-2,4-dionových derivátů, které působí jako inhibitory reduktasy aldosa jsou tedy použitelné k léčbě určitých komplikací diabetu (viz americký patent číslo 4 200 642).

Způsob syntézy 3-aryloxyzolidin-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 obecněho vzorce I

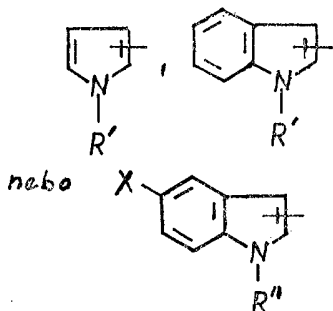


ve kterém

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 dialkyl-

karbamoylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 3 atomy uhlíku (například N,N-dimethylkarbamoylovou skupinou), a

R^1 buď představuje zbytek vzorce (i)

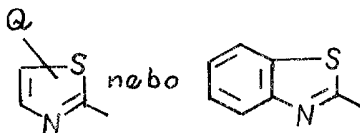


kde

R' znamená alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu,

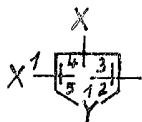
R'' představuje atom vodíku, alkylovou skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo fenylovou skupinu a

X znamená atom halogenu, nebo R^1 představuje zbytek vzorce (ii)



kde

Q znamená atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku, nebo R^1 představuje zbytek vzorce (iii)



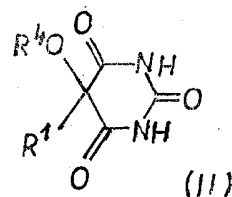
kde

Y znamená síru nebo kyslík,

X představuje atom vodíku, atom halogenu, methylovou skupinu, fenylovou skupinu, benzoylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

X^1 znamená atom vodíku nebo methylovou 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 R^1 obsahuje bazickou dusíkatou funkci, při němž se

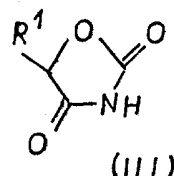
a) hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R^1 má shora uvedený význam a

R^2 znamená atom vodíku, nižší alkanoylovou skupinu nebo benzoylovou skupinu, za vzniku sloučeniny obecného vzorce III

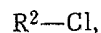


ve kterém

R^1 má shora uvedený význam, načež se popřípadě

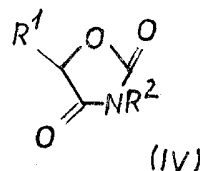
b) vzniklá racemická sloučenina shora uvedeného obecného vzorce III rozštěpí na opticky aktivní enantiomery oddělením diastereomerních solí připravených s opticky aktivním aminem a regenerací opticky aktivních sloučenin obecného vzorce III oxydováním, a/nebo se

c) 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, 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 obecného vzorce IV



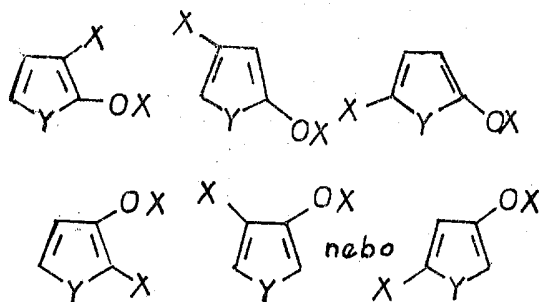
ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam, a/nebo se

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

e) vzniklá sloučenina obecného vzorce I, obsahující ve zbytku R^1 bazický dusík, převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu v případě, že R^1 má význam uvedený výše v odstavci (i), zahrnují příslušné 2- či 3-pyrrolylové a indolylové deriváty, v případě, že R^1 má význam uvedený výše v odstavci (ii), zahrnují příslušné thiazolyl- a benzothiazolyllové deriváty a ty látky, v nichž R^1 představuje zbytek uvedený výše v odstavci (iii), v případě, že X^1 znamená atom vodíku, zahrnují celý soubor 5-(2-furyl), 5-(3-furyl)-, 5-(2-thienyl)- a 5-(3-thienyl)derivátů oxazolidin-2,4-dionu, kde substituent X může být navázán na libovolném neobsazeném uhlíkovém atomu thiofenového kruhu, tj. sloučeniny vzorce



kde

X a Y mají shora uvedený význam a

Ox představuje oxazolidin-2,4-dionový kruh navázaný v poloze 5, přičemž mají-li oba symboly X a X^1 jiný význam než vodík, může být druhý substituent navázaný v libovolné volné poloze kteréhokolí z těchto šesti zbytků.

Do rozsahu vynálezu rovněž spadají farmaceuticky upotřebitelné kationické soli těchto sloučenin obecného vzorce I, v němž R znamená atom vodíku, a jakož i farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami těchto sloučenin, v nichž R^1 obsahuje bazickou dusíkatou skupinu.

Předpokládá se, že vysokou účinnost charakteristickou pro tyto látky, 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. 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'-dibenzylethylendiaminem), cholinem, diethanolaminem, ethylendiaminem, megluminem (N-methylglukaminem), benethaminem (N-benzylfenethylaminem), diethylaminem, piperazinem, tromethaminem (2-amino-2-hydroxymethyl-1,3-propandiolem), prokainem apod.

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 (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-(1-methyl-2-pyrrolyl)-oxazolidin-2,4-dion,
- 5-(1-ethyl-2-pyrrolyl)-oxazolidin-2,4-dion,
- 5-(1-fenyl-2-pyrrolyl)-oxazolidin-2,4-dion,
- 5-(2-benzthiazolyl)-oxazolidin-2,4-dion,
- 5-(2-thiazolyl)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,

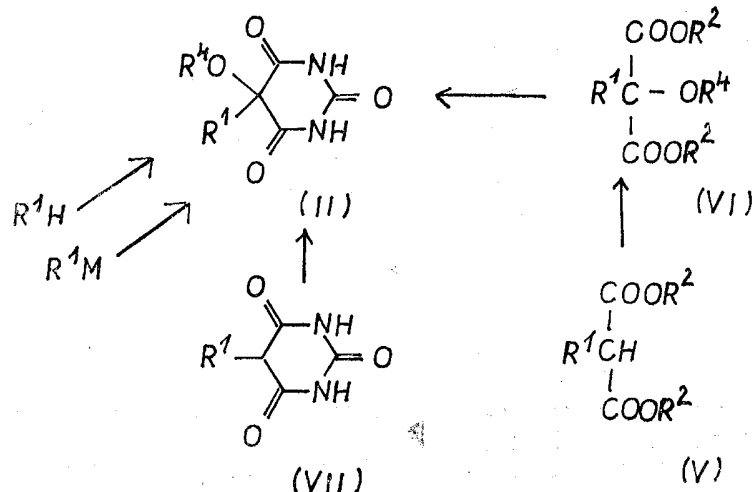
5-(3-methoxy-2-thienyl)-
oxazolidin-2,4-dion,

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

5-(2-furyl)oxazolidin-2,4-dion,

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

5-(5-chlor-2-furyl)-
oxazolidin-2,4-dion.



Obecný způsob přípravy dialurových kyselin obecného vzorce II, vhodných jako prekursorů oxazolidin-2,4-dionů podle vynálezu, vychází z esterů malonových kyselin (V) a zahrnuje dva stupně, a to bazicky katalyzovanou kondenzací s močovinou a oxidací na hydroxy- či acyloxyskloučeninu. Je-li prvním reakčním stupněm oxidace, pak meziproduktem je derivát tzv. tartronové kyseliny obecného vzorce VI, zatímco je-li prvním stupněm kondenzace, je meziproduktem tzv. barbiturová kyselina obecného vzorce VII. Pokud R^1 obsahuje aminovou funkci (například 2-aminofenylový zbytek), je výhodné provádět oxidaci v prvním stupni, čímž se zabrání možným komplikacím spočívajícím v oxidaci dusíku. Pokud se kondenzace provádí jako druhý stupeň, pak se dialurová kyselina obvykle neizoluje, alespoň ne v čisté formě, a přímo se dále

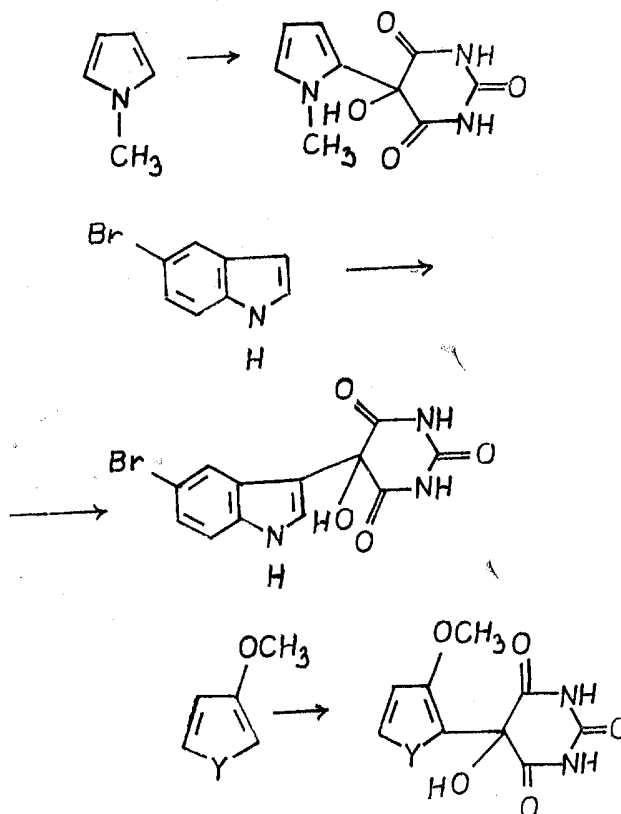
V souladu s vynálezem se dialurová kyselina nebo acyldialurová kyselina obecného vzorce II snadno převede za mírně zásaditých podmínek na žádaný oxazolidin-2,4-dion obecného vzorce I.

Způsoby vhodné pro přípravu výchozích dialurových kyselin (II) jsou uvedeny v následujícím reakčním schématu, v němž R^1 , R^2 a R^4 mají shora uvedený význam a M představuje lithium, skupinu MgCl, MgBr, MgI nebo jiný vhodný kov.

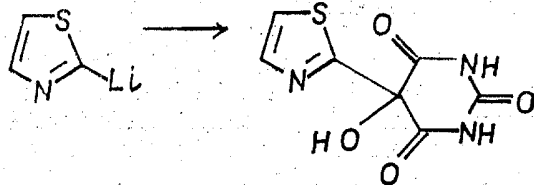
převádí za bazických podmínek kondenzační reakce na oxazolidin-2,4-dion.

Estery substituovaných malonových kyselin, potřebné pro shora popsané syntézy, jsou buď dostupné obchodně, nebo se připravují postupy popsány v literatuře, jako alkoholýzou α -kyanesteru [viz Steele, J. Am. Chem. Soc. 53, 286 (1931)], alkoxycarbonylací esterů [viz Horning a Finelli, Org. Syntheses 30, 43 (1950)] a dekarbonylací α -ketoesterů získaných kondenzací dialkyloxalátu s estery karboxylových kyselin [Reichstein a Morsman, Helv. Chim. Acta 17, 1123 (1934); Blicke a Zienty, J. Am. Chem. Soc. 63, 2946 (1941)].

Poněkud méně obecný způsob přípravy příslušné intermediární dialurové kyseliny spočívá v reakci na elektrony bohaté heteroarylové či arylové sloučeniny, například podle schémat:



V současné době je k dispozici ještě další způsob přípravy určitých intermediárních dialurových kyselin. Tato metoda, jež je výhodná v případě, že výchozí látky jsou snadno dostupné, spočívá v reakci alloxanu (s výhodou v bezvodém stavu) s příslušným organokovovým derivátem (například organolithiem nebo Grignardovým činidlem). Jako příklad je možno uvést následující reakci:



Pokud se tento postup používá k přípravě oxazolidin-2,4-dionů, v nichž R^1 nese substituent vstupující do reakce s organokovovými činidly, je zapotřebí provést vhodné chránění. Tak například acylová skupina se chrání ve formě ethylenketalového seskupení. V jiných případech, jako nese-li R^1 například nitroskupinu nebo aminoskupinu, není tato metoda vůbec použitelná.

Je pochopitelné, že výhodnost toho kterého postupu pro přípravu oxazolidin-2,4-dionů podle vynálezu závisí na konkrétních zbytcích ve významu symbolu R^1 , jakož i na dalších faktorech, jako jsou dostupnost výchozích látek, docílované výtěžky, snadnost odstranění nežádoucích nečistot z finálních produktů, chemický charakter substituentů

obsažených ve výsledných produktech a podobně.

Farmaceuticky upotřebitelné kationické soli těch sloučenin podle vynálezu, které 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 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.

Farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami těch 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, kyseli-

nu 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-acylované 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 (R¹) v případech, 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 = 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 ty 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 meziprodukty. 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 glukózy.

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

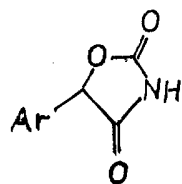
$$\frac{(\text{obsah glukózy u kontrolní skupiny}) - (\text{obsah glukózy u ošetřené skupiny})}{(\text{obsah glukózy u kontrolní skupiny})} \times 100 \%$$

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 procentech po 0,5 hodiny a 1 hodině. Sní-

žení obsahu glukózy 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
2-furyl	100	27	23
	10	11	7
3-brom-	25	18	10
	5	11	11
5-brom-	50	19	20
	10	2	11
5-chlor-	25	21	20
3-methoxy-	25	10	10
5-methyl-	100	27	19
5-fenyl-	25	6	4 ^{c)}
3-furyl	10	17	13
	5	14	8
2,5-dimethyl-	100	33 ^{d)}	16 ^{e)}
4-jod-	25	19 ^{d)}	0 ^{e)}
2-pyrrolyl	100	11	8
1-methyl-	100	18	17
1-ethyl-	100	14	16
1-(1-butyl)-	100	4	13
1-fenyl-	100	30	32
3-indolyl	—	—	—
5-brom-	100	9	10
1-methyl-	100	11	8
2-thiazolyl	75	11	10
2-benzthiazolyl	50	8	10
5-isoxazolyl	—	—	—
3-methyl-	100	4	7 ^{f)}

Legenda:

- ^{a)} po 2 hodinách hodnota 11
^{b)} po 2 hodinách hodnota 9
^{c)} po 3 hodinách hodnota 10

- ^{d)} po 0,74 hodiny
^{e)} po 1,5 hodiny
^{f)} po 2 hodinách hodnota 24,
 po 3 hodinách hodnota 14,

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 miligramů na kilogram 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 popísované 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.

Příklad 1

a) Methyl-2,3-epoxy-5,5-dimethoxy-3-methylvalerát

Roztok 132 g dimethylacetalu acetyl-acetaldehydu a 174 g chloroctanu. methylnatého v 800 ml etheru se pod dusíkem ochladí na 0 °C a během 2 hodin se k němu za udržování teploty na 0 až 5 °C po částech přidá 86 g methoxidu sodného. Reakční směs se míchá nejprve 2 hodiny při teplotě 0 °C, pak 16 hodin při teplotě 25 °C, znovu se ochladí na 0 °C a zředí se roztokem 10 ml kyseliny octové ve 150 ml vody. Etherická fáze se oddekantuje, zbytek se rozmíchá se 100 ml čerstvého etheru a znovu se provede dekantace. Oddekantované etherové podíly se spojí, promyjí se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným roztokem chloridu sodného, vysuší se síranem sodným a zahustí se. Získá se 240 g sloučeniny uvedené v názvu ve formě oleje, který se přímo používá v následujícím reakčním stupni (b).

b) Methyl-3-methylfuran-2-karboxylát

240 g sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího reakčního stupně se destiluje za použití Vigreuxovy kolony o délce 50 cm, opatřené destilační hlavou umožňující nastavení různého refluxního poměru. Za použití zahřívací lázně o teplotě 180 °C se pokračuje v destilaci tak dlouho, až již nepřechází žádný methanol (celkem se shromáždí 66 g destilátu). Zbytek se ochladí a destiluje se ve vakuu vodní vývěvy. Získá se 117 g sloučeniny uvedené v názvu, vroucí při 130 až 134 °C/2 kPa, která stáním zkrystaluje.

c) 3-methylfuran-2-karboxylová kyselina

Směs 117 g sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího stupně a 275 ml 20% louhu sodného se 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se okyslí 170 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové na pH 1 a ochladí se na teplotu místnosti. Filtrací se izoluje 92,5 g sloučeniny uvedené v názvu, tající při 133 až 135 °C.

d) 3-methylfuran

25 g sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího stupně, 4,5 g práškové mědi a 50 g chinolinu se z olejové lázně o teplotě 250 °C destiluje za použití dvou Vigreuxových kolon o délce 15 cm. Po 1 hodině se jako destilát odebere 10 g sloučeniny uvedené v názvu. Tento materiál se stabilizuje přidáním 50 mg hydrochinonu a až do použití se skladuje v chladničce.

e) 5-(3-methyl- a 4-methyl-2-furyl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

K 18,3 ml (1,1 ekvivalentu) 2,2 M n-butyl-lithia v hexanu se pod dusíkem při teplotě

—40 °C přidají 3 g sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího reakčního stupně v 50 mililitrech etheru. Reakční směs se 1 hodinu zahřívá na 25 °C, pak se ochladí na —50 °C a za udržování teploty na —40 až —50 °C se k ní přikape roztok 6,23 g bezvodého alloxanu ve 20 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se během 30 minut znovu zahřeje na 25 °C a reakce se přeruší pomalým přidáním 100 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se jednou 50 ml ethylacetátu. Organické fáze se spojí a po vysušení síranem sodným se zahustí. Získá se 3,3 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pryskyřičnatého materiálu, který se okamžitě používá v následujícím reakčním stupni.

- f) (3-methyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion a (4-methyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion

3,3 g čerstvě připravených sloučenin uvedených v názvu předcházejícího reakčního stupně se rozpustí ve 25 ml 1 N louhu sodného, roztok se 15 minut míchá, pak se extrahuje 20 ml ethylacetátu (extrakt se odloží), okyslí se ledovou kyselinou octovou na pH 4 a extrahuje se dvakrát vždy 35 ml ethylacetátu. Kyselé organické vrstvy se spojí a po vysušení síranem sodným se odpaří, čímž se získá 700 mg olejovité směsi sloučenin uvedených v názvu.

Tyto isomerní produkty se vyčistí opakovanou sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu nejprve v poměru 4 : 1, pak 5 : 1 a nakonec 9 : 1 jako elučních činidel. Tímto způsobem se získá směs stejných dílů sloučeniny uvedených v názvu, které obě mají $R_f = 0,2$ až $0,25$ (hexan — ethylacetát 5 : 1).

260 mg směsi isomerních sloučenin se rozdělí středotlakou kapalinovou chromatografií za použití silikagelové kolony (30 cm X 25 mm) a směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1 jako elučního činidla. Odebere se 5 frakcí. Krystalizací zbytku po odpaření první (nejrychleji postupující) frakce ze směsi 1 ml etheru a 3 ml hexanu se získá 15 mg čistého 4-methyl-isomeru o teplotě tání 96,5 až 98 °C. Krystalizací páté (nejpomaleji postupující) frakce ze směsi 1 mililitru etheru a 3 ml hexanu se získá 12 miligramů čistého 3-methylisomeru o teplotě tání 124,5 až 126 °C.

Příklad 2

- a) 3-chlorfuran

Roztok 30 g 3-bromfuranu ve 150 ml suchého etheru se pod dusíkem ochladí na —70 °C a za udržování teploty na —60 až —70 °C se k němu přidá 111 ml 2,2 M n-butyllithia (1,2 ekvivalentu) v hexanu. Směs se 30 minut míchá při teplotě —70 °C, načež se k ní za udržování teploty pod —60 °C přikape 48,3 g hexachlorethanu ve 150 ml

etheru. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě —70 °C, pak se během 30 minut zahřeje na 25 °C a přidá se k ní voda s ledem. Organická vrstva se oddělí, promyje se jednou 50 ml vody a po vysušení síranem sodným se destiluje. Ve frakcích vroucích při 60 až 85 °C (42,5 g) se získá sloučenina uvedená v názvu spolu s částí hexanu. Tato směs se přímo používá v následujícím reakčním stupni.

- b) 5-(3-chlor- a 4-chlor-2-furyl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

K roztoku 6,3 ml diisopropylaminu ve 25 mililitrech suchého tetrahydrofuranu se při teplotě —70 °C pod dusíkem přidá 20,5 ml 2,2 M n-butyllithia v hexanu. Směs se 15 minut míchá při teplotě —70 °C, načež se k ní za udržování teploty na —65 až —70 °C přidá 4,61 g sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího stupně spolu s hexanem. Výsledná směs se další 2,5 hodiny míchá při teplotě —70 °C, načež se k ní opět za udržování teploty pod —65 °C přidá 7,03 g bezvodého alloxanu ve 25 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se ještě 15 minut míchá při teplotě —70 °C, pak se během 30 minut zahřeje na 25 °C, přidá se k ní 60 ml vody, vodná vrstva se oddělí, okyslí se 6 N kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a extrahuje se dvakrát vždy 50 ml ethylacetátu. Ethylacetátové extrakty se spojí s původní organickou vrstvou, odbarví se aktivním uhlím a po vysušení síranem sodným se zahustí. Získá se 2,8 g olejovité směsi uvedené v názvu, která se okamžitě používá v následujícím reakčním stupni.

- c) 5-(3-chlor-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion a 5-(4-chlor-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion

2,8 g čerstvě připravené směsi sloučenin uvedených v názvu předcházejícího reakčního stupně se 15 minut míchá ve 25 ml 1 N louhu sodného, pak se směs extrahuje 25 ml ethylacetátu (extrakty se odloží), okyslí se ledovou kyselinou octovou na pH 4 a extrahuje se dvakrát vždy 40 ml ethylacetátu. Kyselé ethylacetátové extrakty se spojí a po vysušení síranem sodným se zahustí. Získá se 480 mg olejovitého zbytku, který se chromatografuje na 40 ml silikagelu, přičemž se odebírají frakce o objemu 8 ml. Frakce č. 1 až 60 se vymývají směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 9 : 1, frakce č. 61 až 119 směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 7 : 1 a frakce 121 až 180 směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 5 : 1. Frakce 51 až 115 se spojí a odpaří se, čímž se získají 4 mg surového 4-chlorisomeru. Ze spojených frakcí 116 až 210 se po odpaření získá 110 mg surového 3-chlorisomeru, který po vyčištění krystalizací ze směsi etheru a hexanu po-

skytne 55 mg čistého materiálu tajícího při 97 až 98 °C.

Zhruba 25 mg surového 4-chlorisomeru, připraveného několikerým opakováním shora popsaného postupu, se znovu chromatografuje na 10 ml silikagelu, který se postupně vymývá nejprve směsí hexanu a ethylacetátu v poměru 4 : 1, 2 : 1 a 1 : 1, a pak směsí ethylacetátu a methanolu v poměru 4 : 1, 2 : 1 a 1 : 1. Všechny frakce se spojí a odpaří se, čímž se získá 23 mg olejovitého materiálu, který po krystalizaci s dichlormethanem taje při 119 až 120 °C. Podle mikroanalýzy se jedná o žádaný produkt znečištěný vždy zhruba 5 % dichlor- a bromchloranalogů.

Příklad 3

a) 3-bromfuran-1-karbaldehyd

K 17,6 ml dimethylformamidu se při teplotě 10 °C pod dusíkem přidá 21,2 ml oxychloridu fosforečného takovou rychlostí, aby se teplota udržela pod 20 °C. Po přidání 33 ml 1,2-dichlorethanu se směs ochladí na 0 °C a pomalým proudem se k ní přidá 28 g 3-bromfuranu (nedochází k žádné exotermní reakci). Výsledná směs se 1,5 hodiny zahřívá na 60 °C, pak se ochladí na 10 °C a přidá se (nejprve pomalu) k 50 g trihydrátu octanu sodného ve 100 ml vody, za udržování teploty pod 30 °C. Vodná směs se ochladí na 25 °C, zředí se 50 ml vody a jednou se extrahuje 250 ml etheru. Organická vrstva se promyje nejprve dvakrát vždy 50 ml vody a pak čtyřikrát vždy 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (nejprve opatrně, protože se vyvíjí oxid uhlíčitý), vysuší se síranem sodným a po odbarvení aktivním uhlím a filtraci se zahustí. Získá se 24,2 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu.

b) 3-brom-2-methylfuran

K roztoku 17 g sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího reakčního stupně ve 25 mililitrech ethylenglykolu se po částech přidá 12,3 g hydrazinu, načež se po malých dávkách přidá opatrně 12,1 g hydroxidu draselného, přičemž se směs v důsledku probíhající exotermní reakce zahřeje až k varu pod zpětným chladičem. Po odeznění varu pod zpětným chladičem se směs 1,75 hodiny zahřívá v lázni o teplotě 140 °C, načež se mírně ochladí a destiluje se za sníženého tlaku (zhruba 6,7 kPa). Odebere se dvoufázová frakce vroucí zhruba při 80 °C, která se zředí 75 ml hexanu. Spodní hydrázinová vrstva se oddělí, ochladí se na 0 až 5 °C a po okyselení 3 N kyselinou chlorovodíkovou se extrahuje hexanem. Původní organická vrstva se spojí s hexanovým extraktem a po vysušení síranem sodným se odpaří. Získá se 9 g olejovité sloučeniny uvedené v názvu, obsahující 20 % hexanu,

c) 5-hydroxy-5-(2-methyl-3-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

K 75 ml isopropyletheru, ochlazeným na -70 °C se pod dusíkem přikape 10,7 ml 2,3 M n-butyllithia v hexanu, přičemž teplota se udržuje pod -60 °C. Za udržování teploty pod -65 °C se pak přikape 3,6 g sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího reakčního stupně (tj. 4,5 g 80% roztoku této látky v hexanu). Směs se 0,5 hodiny míchá při teplotě -70 °C, načež se k ní během 0,5 hodiny za udržování teploty pod -60 °C přikape 3,81 g bezvodého alloxanu ve 35 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se během 15 minut zahřeje na 0 °C a přidá se k ní 65 mililitrů 1 N kyseliny chlorovodíkové. Vodná vrstva se oddělí a extrahuje se jednou 75 ml ethylacetátu. Obě organické vrstvy se spojí a po vysušení síranem sodným se odpaří, čímž se získá 1,6 g pěnivé sloučeniny uvedené v názvu, která se okamžitě používá k následující reakci.

d) 5-(2-methyl-3-furyl)oxazolidin-2,4-dion

1,6 g sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího stupně se při teplotě místnosti 15 minut míchá s 15 ml 1 N louhu sodného, načež se směs extrahuje 20 ml ethylacetátu (extrakt se odloží). Vodná vrstva se ledovou kyselinou octovou okyselí na pH 4 a extrahuje se dvakrát vždy 50 ml ethylacetátu. Kyselé extrakty se spojí, vysuší se síranem sodným a rozpouštědlo se odpaří ve vakuu. Zbytek se chromatografuje na 75 ml silikagelu za použití směsi stejných dílů hexanu a ethylacetátu jako elučního činidla, přičemž se odebírají frakce o objemu 8 ml. Frakce č. 70 až 20 se spojí a zahustí se na pevný zbytek, který po překrystalování ze směsi 20 mililitrů etheru a 60 ml hexanu poskytne 290 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, tající při 137 až 138 °C.

Analýza pro C₈H₇NO₄:

vypočteno

53,04 % C, 3,89 % H, 7,73 % N,

nalezeno

53,03 % C, 3,93 % H, 7,95 % N.

Příklad 4

a) 5-hydroxy-5-(1-methyl-2-pyrrolyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

3,2 g (0,02 mol) alloxanhydrátu se za zahřevu rozpustí v 50 ml ethanolu, přidá se 1,6 gramu (0,02 mol) 1-methylpyrrolu a směs se 5 minut zahřívá na parní lázni, přičemž se do ní uvádí plynný chlorovodík. Reakční směs se nechá 0,5 hodiny stát při teplotě místnosti, pak se odpaří k suchu a zbytek

se trituruje s vodou, čímž se získá 2,9 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pevné látky.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 223$.

$R_f = 0,5$ (ethylacetát — hexan s 5 % kyseliny octové 1 : 1).

b) 5-(1-methyl-2-pyrrolyl)oxazolidin-2,4-dion

2,8 g produktu z předcházejícího stupně se smísí s 25 ml 1 N hydroxidu sodného a směs se 30 minut zahřívá na parní lázni, přičemž dojde k úplnému rozpuštění všech pevných podílů. Po okyselení se vysráží pryskyřičnatý produkt, který po trituraci s vodou ztuhne. Získá se 1,2 g surového produktu, který po překrystalování ze směsi methanolu a etheru poskytne 0,70 g sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 108 až 114 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 180$.

Analýza pro $C_8H_8O_3N_2$:

vypočteno

53,33 % C, 4,48 % H, 15,55 % N,

nalezeno

53,16 % C, 4,72 % H, 15,28 % N.

Příklad 5

a) 5-hydroxy-5-[1-(1-ethyl-2-pyrrolyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

1 g (0,01 mol) kaliumpyrrolu [J. Chem. Soc., str. 52 (1931)] se suspenduje v 5 ml tetrahydrofuranu a k suspenzi se přidá 1 ml (0,012 mol) ethyljodidu, přičemž dojde k mírnému vývoji tepla. Reakční směs se 0,5 hodin míchá, pak se 0,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, ochladí se na teplotu místnosti, zředí se 15 ml vody a extrahuje se 10 ml etheru. Etherický extrakt se promyje 5 ml vody a pak se k němu přidá 1,6 g alloxanhydrátu, rozpuštěného za zahřevu ve 25 ml ethanolu. Ether se oddestiluje, ethanolický odparek se 0,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se odpaří na pryskyřičnatý zbytek rozpustný ve vodě. Tento pryskyřičnatý zbytek se vyjme 25 ml ethylacetátu, roztok se promyje dvakrát vždy 10 ml vody a opětně se odpaří, čímž se získá 0,6 g sloučeniny uvedené v názvu, ve formě pryskyřičnatého materiálu.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 237$.

b) 5-(1-ethyl-2-pyrrolyl)oxazolidin-2,4-dion

Postup popsáný v předcházejícím stupni se opakuje v trojnásobně větším měřítku. Primárně izolovaný pryskyřičnatý produkt (0,03 mol pyrimidintrionu) se 0,5 hodiny míchá s 60 ml 1 N hydroxidu sodného, pak se směs okyselí koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se filtrací zbaví nerozpustných nečistot a zahustí se na pryskyřičnatý odparek o hmotnosti 2,2 g. Tento pryskyřičnatý materiál se chromatografuje na 100 ml silikagelu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla a za sledování průběhu chromatografie chromatografií na tenké vrstvě. Počáteční frakce obsahující žádaný produkt se spojí a odpaří se na olejovitý zbytek, který stáním zkrystaluje. Triturací s vodou se získá 170 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, tající při 90 až 93 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 194$.

Analýza pro $C_9H_{10}O_3N_2 = 0,25 H_2O$:

vypočteno

54,40 % C, 5,32 % H, 14,10 % N,

nalezeno

54,37 % C, 5,16 % H, 13,76 % N.

Příklad 6

a) 5-hydroxy-5-[1-(1-butyl)-2-pyrrolyl]-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

Směs 3,0 g (0,03 mol) kaliumpyrrolu, 9,2 gramu (0,05 mol) 1-jodbutanu a 10 ml tetrahydrofuranu se 1,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, přičemž přejde na hustou hmotu. Reakční směs se zředí 30 ml vody a extrahuje se 35 ml etheru. Etherický extrakt se promyje vodou a přidá se k roztoku 4,8 g (0,03 mol) bezvodého alloxanu v 50 ml ethanolu, který byl připraven za zahřevu. Ether se oddestiluje, k odparku se přidá 5 ml (0,03 mol) 6 N kyseliny chlorovodíkové, směs se 3 minuty zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí, odpaří se a pryskyřičnatý zbytek se trituruje s vodou. Získá se 5,1 g sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 135 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 265$.

b) 5-[1-(1-butyl)-2-furyl]oxazolidin-2,4-dion

5,1 g (0,019 mol) produktu z předcházejí-

cího stupně se smísí s 38 ml [0,038 mol] 1 N hydroxidu sodného, reakční směs se 10 minut míchá při teplotě místnosti, pak se zfiltruje, promyje se etherem, ochladí se ve vodě s ledem a po okyselení koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou se třikrát extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, promyjí se roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem sodným a odpaří se na pryskyřičnatý materiál, který se chromatografuje na silikagelu za použití ethylacetátu jako elučního činidla. Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Získá se 950 mg částečně vyčištěného produktu ve formě oleje. Tento produkt poskytne po nové chromatografii za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla 0,59 g vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, ve formě oleje.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 222.

$R_f = 0,72$ (ethylacetát).

Analýza pro $C_{11}H_{14}O_3N_2 \cdot 0,5 H_2O$:

vypočteno
57,38 % C, 6,57 % H, 12,17 % N,

nalezeno
57,40 % C, 6,35 % H, 12,15 % N.

Příklad 7

Natrium-5-[1-(1-butyl)-2-furyl]-oxazolidin-2,4-dion

370 mg (1,66 mmol) produktu z předcházejícího příkladu se rozpustí v 5 ml methanolu a k roztoku se přidá 90 mg (1,66 mmol) hydrogenuhličitanu sodného. Výsledný roztok se odpaří k suchu a pevný zbytek se trituruje s etherem, čímž se získá 300 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 123 až 126 °C.

Při chromatografii na tenké vrstvě za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu s 5 % kyseliny octové jako rozpouštědlového systému se produkt pohybuje stejně rychle jako odpovídající volná báze.

Příklad 8

a) 5-hydroxy-5-(1-fenyl-2-pyrrolyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

Směs 1,4 g (0,1 mol) 1-fenylpyrrolu, 1,6 g (0,01 mol) alloxanhydrátu a 50 ml ethanolu se 16 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Podle chromatografie na tenké vrstvě neproběhla žádná reakce. Přidá se 10 ml (0,01 mol) 1 N kyseliny chlorovodíkové a okyselená směs se 15 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Podle chromatografie na tenké vrstvě proběhla neúplná

reakce. Přidá se dalších 1,6 g (0,01 mol) alloxanhydrátu, směs se dalších 15 minut zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí a odpaří se k suchu. Triturací zbytku s vodou se získá 2,3 g sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 232 až 234 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 285.

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

Analýza pro $C_{14}H_{11}O_4N_3 \cdot 0,25 H_2O$:

vypočteno
58,01 % C, 4,00 % H, 14,50 % N,

nalezeno
57,84 % C, 4,05 % H, 14,56 % N.

b) 5-(1-fenyl-2-pyrrolyl)oxazolidin-2,4-dion

1 g produktu z předcházejícího stupně a) se na parní lázni 20 minut zahřívá s 20 ml 1 N hydroxidu sodného. Směs se ochladí ve vodě s ledem, okyslí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a kapalný podíl nad vyloučenou pryskyřičnatou sraženinou se oddekantuje. Pryskyřičnatý materiál se vyjme ethylacetátem, roztok se promyje vodou a odpaří se na olejovitý zbytek o hmotnosti 0,47 g. Oddekantovaný vodný podíl se rovněž extrahuje ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a odpaří se na druhý podíl olejovitého materiálu o hmotnosti 0,28 g. Oba olejovité podíly se spojí a chromatografují se na 150 ml silikagelu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla. Počáteční frakce obsahující žádaný produkt se spojí a odpaří se. Olejovitý odparek o hmotnosti 410 miligramů poskytne po krystalizaci ze směsi etheru a hexanu 280 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, tající při 130 až 132 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 242.

$R_f = 0,47$ (ethylacetát — hexan 1 : 1).

Analýza pro $C_{13}H_{10}O_3N_2$:

vypočteno
64,46 % C, 4,16 % H, 11,57 % N,

nalezeno
64,40 % C, 4,35 % H, 11,56 % N.

Příklad 9

a) 5-hydroxy-5-(1-methyl-3-indolyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

Směs 1,6 g (0,01 mol) alloxanhydrátu, 1,3 gramu (0,01 mol) 1-methylindolu a 50 ml ethanolu se 0,5 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se zahustí na poloviční objem, zředí se vodou a vyloučený produkt se odfiltruje. Získá se 2,7 g sloučeniny uvedené v názvu, o $R_f = 0,5$ (ethylacetát — hexan s 5 % kyseliny octové 1 : 1).

b) 5-(1-methyl-3-indolyl)oxazolidin-2,4-dion

2 g produktu z předcházejícího stupně a) se 15 minut zahřívají na parní lázni s 35 ml 1 N hydroxidu sodného. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti, okyslí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 1 a kapalný podíl se oddekantuje od malého množství (130 mg) pryskyřičnatého materiálu. Oddekantovaný kapalný podíl se vyčerpá filtrací, ochladí se ve vodě s ledem a vyloučený pevný materiál o hmotnosti 330 miligramů se odfiltruje. Filtrát se extrahuje ethylacetátem, extrakt se promyje vodou a odpaří se na pevný zbytek o hmotnosti 0,61 gramu. Oba pevné podíly se spojí a po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu se z nich získá 0,33 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 152 až 153,5 °C.

Analýza pro $C_{12}H_{10}O_3N_2 \cdot 0,125 H_2O$:

vypočteno

61,99 % C, 4,45 % H, 12,05 % N,

nalezeno

61,99 % C, 4,45 % H, 12,02 % N.

Příklad 10

a) 5-hydroxy-5-(5-brom-3-indolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrion

1,6 g (0,01 mol) alloxanhydrátu se za zahřevu rozpustí ve 40 ml ethanolu. Přidá se 1,96 g (0,01 mol) 5-bromindolu a v zahřívání až téměř k varu pod zpětným chladičem se pokračuje 15 minut. Podle chromatografie na tenké vrstvě nedošlo k reakci. Za udržování reakční směsi téměř ve varu pod zpětným chladičem se přidá 10 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a po 10 minutách se reakční směs zahustí na vlhký pevný zbytek. Triturací tohoto vlhkého pevného materiálu s vodou se získá 3,17 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 250 °C.

$R_f = 0,45$ (ethylacetát — hexan s 5 % kyseliny octové 1 : 1).

$R_f = 0,3$ (ethylacetát — hexan s 5 % kyseliny octové 1 : 5).

b) 5-(5-brom-3-indolyl)oxazolidin-2,4-dion

3,1 g produktu z předcházejícího stupně

a) se zahřívá na parní lázni s 50 ml 1 N hydroxidu sodného po dobu 15 minut, pak se směs ochladí a přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové se vysráží 1,25 g surového produktu. Chromatografií na silikagelu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla (průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě) se získá 0,41 g sloučeniny uvedené v názvu, o teplotě tání 185 až 189 °C.

$R_f = 0,55$ (ethylacetát — hexan s 5 % kyseliny octové 1 : 5).

Analýza pro $C_{11}H_7O_3N_2Br$:

vypočteno

44,76 % C, 2,38 % H, 9,49 % N,

nalezeno

45,10 % C, 2,68 % H, 9,58 % N.

Příklad 11

a) 5-hydroxy-5-(2-thiazolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrion

1,7 g (0,02 mol) thiazolu se rozpustí v 35 ml tetrahydrofuranu, roztok se ochladí na -60 °C, během 20 minut se k němu přikape 9 ml (0,0216 mol) 2,4 M butyllithia v hexanu a reakční směs se dalších 30 minut míchá při -60 °C. Tímto způsobem vznikne 2-thiazolylolithium. Ve 20 ml tetrahydrofuranu se rozpustí 3 g (0,021 mol) bezvodého alloxanu a roztok se za udržování teploty na -60 °C během 20 minut přikape k shora získané směsi. Reakční směs se za míchání během 30 minut nechá ohřát na teplotu místnosti, pak se znovu ochladí na 0 °C, po částech se k ní přidá 25 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a směs se extrahuje 50 ml ethylacetátu. Ethylacetátový extrakt se promyje 15 ml vody, vysuší se bezvodým síranem sodným a po filtraci se odpaří. Získá se 1,9 g sloučeniny uvedené v názvu.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 227$.

$R_f = 0,4$ (ethylacetát — hexan s 5 % kyseliny octové 1 : 1).

Analogickým postupem se oxazol převede na 5-hydroxy-5-(2-oxazolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrion.

b) 5-(2-thiazolyl)oxazolidin-2,4-dion

1,37 g sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího stupně a) se při teplotě místnosti míchá s 24 ml 1 N hydroxidu sodného. Reakční směs se nechá 25 minut stát, pak se okyslí 3 ml ledové kyseliny octové a dvakrát se extrahuje vždy 50 ml ethylacetá-

tu. Extrakty se separátně vysuší síranem sodným, zfiltrují se a odpaří se na pevné odparky. Hmotnost prvního odparku činí 184 miligramy, druhého odparku pak 85 mg. Tyto pevné podíly se spojí a chromatografují se na 50 ml silikagelu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu s 5 % kyseliny octové jako elučního činidla. Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce obsahující čistý produkt se spojí. Odpaří se k suchu a zbytek se trituruje s hexanem. Získá se 155 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, tající při 150 až 152 °C.

Analýza pro $C_8H_8O_3N_2S$:

vypočteno

39,13 % C, 2,19 % H, 15,21 % N,

nalezeno

39,53 % C, 2,52 % H, 14,95 % N.

Analogickým způsobem se další produkt z předcházejícího stupně a) převede na 5-(2-oxazolyl)oxazolidin-2,4-dion.

Příklad 12

a) 5-hydroxy-5-(2-benzthiazolyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrion

Za použití postupu popsaného v příkladu 11a) se 2,7 g (0,02 mol) benzthiazolu převede na odpovídající 2-lithiumderivát, který reakcí s bezvodým alloxanem poskytne sloučeninu uvedenou v názvu. Produkt se nejprve izoluje v olejovité formě a pak se krystaluje ze směsi etheru a hexanu. Získá se 2,2 g žádaného produktu o $R_f = 0,55$ (ethylacetát — hexan s 5 % kyseliny octové 1 : 1).

b) 5-(2-benzthiazolyl)oxazolidin-2,4-dion

2,15 g produktu z předcházejícího stupně a) se 30 minut míchá s 30 ml 1 N hydroxidu sodného. Reakční směs se extrahuje etherem a z vodné vrstvy se pak okyselením 6 N kyselinou chlorovodíkovou vysráží 0,46 g produktu. Chromatografií na 50 ml silikagelu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu s 5 % kyseliny octové jako elučního činidla a za sledování průběhu sloupcové chromatografie chromatografií na tenké vrstvě, a po následujícím překrystalování ze směsi acetonu a isopropyletheru se získá 110 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, tající za rozkladu při 214 až 216 °C.

Analýza pro $C_{10}H_6O_3N_2S$:

vypočteno

51,29 % C, 2,58 % H, 11,96 % N,

nalezeno

51,51 % C, 2,99 % H, 12,21 % N.

Příklad 13

a) 5-hydroxy-5-(3-methoxy-2-thienyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrion

2,5 g 3-methoxythiofenu [surový materiál připravený podle Arkiv. Kemi. 12, 239—246 (1958); Chem. Abstr. 52, 20115d] a 3,2 g alloxanhydrátu se za záhřevu rozpustí ve 25 mililitrech ethanolu, přidají se 3 ml (3 mmol) 1 N kyseliny chlorovodíkové a směs se 3 minuty zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs se ochladí na teplotu místnosti a zředí se 15 ml vody, čímž se vyvolá další krystalizace produktu. Po odfiltrování a promytí nejprve směsí stejných dílů ethanolu a vody a pak vodou se získá 1,5 g 5-hydroxy-5-(3-methoxy-2-thienyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrionu, tajícího za rozkladu při 190 až 210 °C.

$R_f = 0,3$ (hexan — ethylacetát s 5 % kyseliny octové 1 : 1).

Hmotnostní spektrum:

m/e = 256.

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

1 g 5-hydroxy-5-(3-methoxy-2-thienyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrionu se rozpustí ve 20 ml 1 N hydroxidu sodného a roztok se 1 hodinu míchá. Reakční směs se okyselí, vyčeří se a dvakrát se extrahuje vždy 50 ml ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se promyjí vodou a odpaří se k suchu, čímž se získá 0,5 g pevného zbytku, který se chromatografuje na cca 85 ml silikagelu. Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Získá se 300 miligramů 5-(3-methoxy-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 156 až 158 °C.

Analýza pro $C_8H_7O_4NS$:

vypočteno

45,08 % C, 3,31 % H, 6,57 % N,

nalezeno

45,21 % C, 3,39 % H, 6,47 % N.

Příklad 14

a) 5-hydroxy-5-(5-fenyl-2-furyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrion

5,76 g (40 mmol) 2-fenylfuranu se smísí se 100 ml tetrahydrofuranu, směs se ochladí na —30 °C a během 5 minut se k ní za udržování teploty —20 až —30 °C přikape 19,1 ml 2,3 M butyllithia v hexanu. Reakční

směs se nechá ohřát na teplotu místnosti, pak se znovu ochladí na -30°C a za udržování teploty -20 až -30°C se k ní během 5 minut přidá 5,96 g (42 mmol) sublimovaného alloxanu ve 40 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se znovu nechá ohřát na teplotu místnosti, opět se ochladí na 0°C , během 2 až 3 minut se k ní po částech přidá 50 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a výsledná směs se extrahuje 100 ml ethylacetátu. Extrakt se zfiltruje přes vrstvičku bezvodého síranu hořečnatého a odpaří se. Získá se 9,4 g 5-hydroxy-5-(5-fenyl-2-furyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrionu ve formě pryskyřičnaté pevné látky o $R_f = 0,75$ (hexan — ethylacetát s 5 % kyseliny octové 1 : 1), znečištěného výchozím materiálem o $R_f = 0,45$.

b) 5-(5-fenyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion

0,7 g 5-hydroxy-5-(5-fenyl-2-furyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrionu se rozpustí v 15 mililitrech 1 N hydroxidu sodného, roztok se 15 minut míchá při teplotě místnosti, pak se extrahuje ethylacetátem, mírně se okyselí zhruba 1 ml ledové kyseliny octové a extrahuje se 25 ml ethylacetátu. Tento posledně zmíněný ethylacetátový extrakt se promyje cca 6,5 ml vody, zfiltruje se přes vrstvičku bezvodého síranu hořečnatého a odpaří se. Získá se 100 mg pevného 5-(5-fenyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 216 až 218°C a $R_f = 0,6$ (hexan — ethylacetát s 5 % kyseliny octové 1 : 1).

Příklad 15

a) 5-hydroxy-5-(5-methyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

3,28 g (3,58 ml; 40 mmol) 2-methylfuranu se smísí se 100 ml tetrahydrofuranu, směs se propláchně dusíkem, ochladí se na -30°C a za udržování teploty -20 až -30°C se k ní během 10 minut přidá 19,1 ml 2,3 M butyllithia v hexanu. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti, znovu se ochladí na -30°C a za udržování teploty mezi -20 až -30°C se k ní během 10 minut přikape 5,96 g sublimovaného alloxanu ve 40 mililitrech tetrahydrofuranu. Reakční směs se ohřeje na teplotu místnosti, ochladí se na 0°C a za udržování teploty 0 až 5°C se k ní po částech přidá 50 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové. Výsledná směs se extrahuje 100 mililitry ethylacetátu, extrakt se promyje 25 mililitry vody, zfiltruje se přes vrstvičku bezvodého síranu hořečnatého a odpaří se. Získá se 6,3 g pevného 5-hydroxy-5-(5-methyl-2-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrionu.

Hmotnostní spektrum:
 $m/e = 224$.

b) 5-(5-methyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dion

6,3 g 5-hydroxy-5-(5-methyl-2-furyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrionu se rozpustí v 50 mililitrech 1 N hydroxidu sodného a roztok se 15 minut míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se extrahuje 50 ml ethylacetátu, okyselí se ledovou kyselinou octovou a produkt se extrahuje třikrát vždy 30 ml čerstvého ethylacetátu. Spojené ethylacetátové extrakty se zfiltrují přes vrstvičku bezvodého síranu hořečnatého a odpaří se na olejovitý zbytek, který se chromatografuje na 50 mililitrech silikagelu za použití směsi stejných dílů hexanu a ethylacetátu s 5 % kyseliny octové jako elučního činidla. Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě za použití stejné směsi rozpouštědel. Frakce obsahující čistý produkt se spojí, odpaří se k suchu a zbytek se trituruje s hexanem. Získá se 311 mg produktu o teplotě tání 135 až 138°C , který po překrystalování ze směsi methanolu a vody poskytne 142 mg vyčištěného 5-(5-methyl-2-furyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání $136,5$ až $137,5^{\circ}\text{C}$.

Analýza pro $\text{C}_8\text{H}_7\text{NO}_4$:

vypočteno

53,04 % C, 3,90 % H, 7,73 % N,

nalezeno

52,82 % C, 4,03 % H, 7,65 % N.

Příklad 16

a) 5-hydroxy-5-(3-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

40 ml isopropyletheru se ochladí na -70°C Celsia a za udržování teploty -70 až -60°C se k němu během 10 minut přidá 10 ml (24 mmol) 2,4 M butyllithia v hexanu. Během 20 minut se za udržování teploty -72 až -68°C přidá 1,9 ml (20 mmol) 3-bromthiofenu, směs se dalších 30 minut míchá při teplotě -72 až -70°C , načež se k ní za udržování teploty -70 až -65°C přidá během 40 minut roztok 3 g (21 mmol) sublimovaného alloxanu ve 25 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se při shora uvedené teplotě míchá ještě 15 minut, pak se chladicí lázeň odstraní, reakční směs se ještě 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se ochladí na 5°C , pomalu se k ní přidá 40 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje 35 ml ethylacetátu, extrakt se spojí s organickou fází, promyje se 10 ml vody a po vysušení bezvodým síranem sodným se zahustí. Získá se 1,41 g (31 %) pevného 5-hydroxy-5-(3-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrionu.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 226.

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

1,16 g (5,1 mmol) 5-hydroxy-5-(3-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrionu se rozpustí v 11 ml (11 mmol) 1 N hydroxidu sodného, roztok se nechá 15 minut stát při teplotě místnosti, pak se okyselí kyselinou octovou a produkt se nechá během 35 minut vykryštalovat. Filtrací se získá 480 mg (51 %) 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 133 až 135 °C.

Další podíl produktu se získá extrakcí matečného louhu ethylacetátem, promytím extraktu vodou a odpařením k suchu. Získá se 80 mg žádaného produktu znečištěného výchozím materiálem.

Příklad 17

a) 5-(3-furyl-5-hydroxy)-
-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

Opakuje se postup popsáný v příkladu 16a) s tím, že se namísto 3-bromthiofenu použije 2,94 g (1,8 ml; 20 mmol) 3-bromfuranu. Získá se 1,62 g olejovitého 5-(3-furyl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrionu.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 210.

b) 5-(3-furyl)oxazolidin-2,4-dion

1,62 g 5-(3-furyl)-5-hydroxy-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrionu se rozpustí v 15 ml 1 N hydroxidu sodného, roztok se nechá 15 minut stát při teplotě místnosti, načež se extrahuje 5 ml ethylacetátu. Vodná vrstva se okyselí cca 1,5 ml ledové kyseliny octové a produkt se extrahuje 25 ml ethylacetátu. Extrakt se promyje 5 ml vody, zfiltruje se přes vrstvičku bezvodého síranu sodného a odpaří se. Získá se 470 mg surového produktu.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 167.

Krystalizací tohoto surového produktu z chloroformu se získá 129 g vyčištěného 5-(3-furyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 88 až 90 °C (m/e = 167). Druhý podíl produktu o nižší teplotě tání se získá z matečného louhu.

Příklad 18

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

0,46 g (20 mmol) sodíku se rozpustí v 50 mililitrech absolutního ethanolu a k výslednému teplému roztoku ethoxidu sodného (zhruba 60 °C) se přidá nejprve 7 g (cca 20 mmol) surové směsi etherů 2-benzoyloxy-2-

-(3-thienyl)malonové kyseliny; a pak 1,2 g (20 mmol) močoviny rozpuštěné ve 20 ml horkého ethanolu. Reakční směs se 4,5 hodiny zahřívá na olejové lázni o teplotě 105 až 110 °C, pak se ochladí, okyselí se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahuje se ethylacetátem. Extrakt se promyje vodou a zahustí se na olejovitý zbytek, který tritací s 20 ml směsí stejných dílů etheru a hexanu poskytne směs 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu a intermediárního 5-benzoyloxy-5-(3-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrionu (0,8 g). Z této směsi se 0,3 gramu rozpustí v 5 ml 1 N hydroxidu sodného a roztok se nechá 20 minut stát při teplotě místnosti. Reakční směs se vyčerpá filtrací a okyselí se kyselinou octovou, čímž se vysráží 100 mg 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 136 až 138 °C.

Příklad 19

a) 5-hydroxy-5-(5-methoxy-2-thienyl)-
-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

2,3 g (20 mmol) 2-methoxythiofenu se rozpustí ve 35 ml etheru a k roztoku se za chlazení během 15 minut přikape 9 ml (21,6 mmol) 2,4 M butyllithia v hexanu. Během přidávání vystoupí teplota až na 35 °C. Reakční směs se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti, načež se k ní za udržování teploty -20 až -15 °C přidá během 10 minut roztok 3 g (21 mmol) sublimovaného alloxanu ve 20 ml tetrahydrofuranu.

Směs se zahřeje na teplotu místnosti, 0,5 hodiny se míchá, ochladí se na 5 °C a po částech se k ní přidá 35 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 25 ml ethylacetátu. Extrakt se spojí s organickou fází, promyje se vodou, zahustí se k suchu a zbytek se trituruje s hexanem. Získá se 1,4 g pevného 5-hydroxy-5-(5-methoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrionu.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 256.

b) 5-(5-methoxy-2-thienyl)oxazolidin-
-2,4-dion

1,1 g 5-hydroxy-5-(5-methoxy-2-thienyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrionu se rozpustí v 10 ml 1 N hydroxidu sodného, roztok se nechá 1,5 hodiny stát při teplotě místnosti, pak se extrahuje etherem, okyselí se kyselinou octovou, zředí se 15 ml vody a vyloučený produkt se odfiltruje. Získá se 567 mg produktu tajícího za rozkladu při 144 až 146 °C, který po překrystalování ze směsi acetonu a hexanu poskytne ve dvou podílech 487 mg vyčištěného 5-(5-methoxy-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu tajícího za rozkladu při 147 až 148 °C.

Analýza pro C₈H₇O₄N₂S;

vypočteno

45,08 % C, 3,31 % H, 6,57 % N,

nalezeno

45,08 % C, 3,41 % H, 6,39 % N.

Příklad 20

a) 5-hydroxy-5-[5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-thienyl]-2,4,6(1H,3H,5H)-pyrimidintrion

3,26 g (14 mmol) 2-fenyl-2-thienyl-1,3-dioxolanu se při teplotě místnosti rozpustí ve 35 ml etheru a k roztoku se během 15 minut přikape 6,25 ml (15 mmol) 2,4 M butyllithia v hexanu, přičemž teplota vystoupí na 33 °C. Směs se 75 minut míchá při teplotě místnosti, pak se ochladí a za udržování teploty -15 až -20 °C se k ní během 10 minut přikape 2,13 g (15 mmol) sublimovaného alloxanu ve 20 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se 30 minut míchá při teplotě místnosti, pak se ochladí na 5 °C, po malých dávkách se k ní přidá 35 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a výsledná vrstva se promyje 15 ml vody, zfiltruje se přes vrstvičku bezvodého síranu sodného a odpaří se. Získá se olejovitý 5-hydroxy-5-[5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)thienyl]-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion o $R_f = 0,25$ (hexan — ethylacetát s 5 % kyseliny octové 1 : 1), znečištěný výchozím materiálem o $R_f = 0,8$.

b) 5-[5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-thienyl]oxazolidin-2,4-dion

Všechny surový produkt připravený v předcházejícím stupni a) se vyjme 35 ml 1 N hydroxidu sodného a roztok se nechá 30 minut stát. Po okyselení se produkt extrahuje isopropyletherem, extrakt se promyje vodou a odpaří se. Získá se 0,40 g 5-[5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-thienyl]oxazolidin-2,4-dionu.

$R_f = 0,65$ (ethylacetát — hexan s 5 % kyseliny octové 1 : 1).

Příklad 21

5-[5-benzoyl-2-thienyl]oxazolidin-2,4-dion

0,40 g 5-[5-(2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yl)-2-thienyl]oxazolidin-2,4-dionu se rozpustí ve 30 ml etheru a roztok se 1 hodinu míchá při teplotě místnosti s 10 ml 6 N kyseliny chlorovodíkové. Přidá se 10 ml ethylacetátu, organická vrstva se oddělí a odpaří se ve vakuu k suchu. Získá se 0,388 g zbytku, který se chromatografuje na 50 ml silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu s 5 % kyseliny octové (1 : 1) jako elučního činidla. Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Z počátečních frakcí se získá 0,22 g vyčištěného 5-

-[5-benzoyl-2-thienyl]oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 153 až 155 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 287$.

Analýza pro $C_{14}H_9O_4NS$:

vypočteno

58,52 % C, 3,16 % H, 4,87 % N,

nalezeno

58,69 % C, 3,50 % H, 4,94 % N.

Příklad 22

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

Následující složky se smísí a směs se 30 minut míchá:

natrium-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionmonohydrát	30,46 g ^{x)}
bezvodá laktóza (U. S. P.)	14,05 g
vysušený kukuřičný škrob (U. S. P.)	5,00 g

^{x)} odpovídá 25 g účinné látky (nesolvatované volné kyseliny).

Směs se rozemele mezi válci se šterbinou cca 1 mm a míchá se ještě dalších 30 minut, načež se k ní přidá 1,00 g směsi steáratu hořečnatého a natriumlaurylsulfátu (90 : 10), výsledná směs se ještě 20 minut míchá, načež se plní do želatinových kapslí č. nula tak, že každá kapsle obsahuje 505 mg směsi, což odpovídá 250 mg účinné látky.

K přípravě kapslí s vyšším obsahem účinné látky se používají větší kapsle plněné větším množstvím směsi.

Stejný postup se používá k přípravě kapslí s obsahem 100 mg účinné látky, za použití následujících složek:

natrium-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionmonohydrát	12,18 g ^{x)}
bezvodá laktóza (U. S. P.)	32,32 g
vysušený kukuřičný škrob (U. S. P.)	5,00 g
směs steáratu hořečnatého a laurylsulfátu (90 : 10)	0,50 g

^{x)} odpovídá 10 g účinné látky (nesolvatované volné kyseliny).

Nižší dávka účinné látky ve směsi se používá k přípravě kapslí obsahujících nižší množství účinné látky.

Příklad 25

Tablety

Smísením následujících složek v uvedených hmotnostních poměrech se připraví tabletový základ:

sacharóza [U. S. P.]	80,3
tapiokový škrob	13,2
steáráť hořečnatý	6,5

Do tohoto tabletového základu se vmísí příslušné množství natrium-5-(3-thienyl)-oxazolidin-2,4-dionmonohydrátu tak, aby se získaly tablety obsahující 50 mg, 100 mg, resp. 250 mg účinné látky (hmotnost odpovídá volné kyselině). Poměr směsi k účinné látce se pohybuje v rozmezí od 1:0,167 do 1:1, což v mezích případech znamená 60,2 mg monohydrátu sodné soli a 300 mg směsi v tabletě obsahující 50 mg účinné látky, a 304,6 mg monohydrátu sodné soli a 250 mg směsi v tabletě obsahující 250 mg účinné látky.

Příklad 26

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 vnesou 2 ml sterilního vodného roztoku obsahujícího 335 mg/ml monohydrátu sodné soli. Ampule se pak lyofilizují.

Příklad 27

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

Natrium-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionmonohydrát se zbaví vody vysušením ve vakuu při teplotě 50 až 70 °C; 2,05 g (10 mmol) bezvodé soli se suspenduje ve 35 ml 1,2-dichlorethanu, přidá se 1,41 g (10 mmol) ethyl-chlorformiátu, reakční směs se zhruba 2 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, pak se ochladí na teplotu místnosti, chlorid sodný vznikající jako vedlejší produkt se odfiltruje a filtrát se zahustí k suchu. Získá se 3-ethoxykarbonyl-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion.

Náhradou ethyl-chlorformiátu ekvivalentním množstvím acetylchloridu, isobutyrylidu, N,N-dimethylkarbamoylchloridu nebo benzoylchloridu se získají:

3-acetyl-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion,
3-isobutyryl-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion,
3-(N,N-dimethylkarbamoyl)-5-(3-thienyl)-oxazolidin-2,4-dion, resp.
3-benzoyl-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion.

Příklad 28

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

Postup A

1,83 g (10 mmol) 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu a 0,14 ml (10 mmol) triethylaminu se při teplotě místnosti smísí s 25 ml 1,2-dichlorethanu, během několika málo minut se přikape 0,73 ml (10 mmol) acetylchloridu, reakční směs se 3 hodiny míchá, načež se odpaří k suchu. Zbytek se roztřepe mezi nasycený roztok hydrogenuhličitanu sodného a chloroform, chloroformová vrstva se promyje vodou a roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Získá se 3-acetyl-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion.

Postup B

1,83 g (10 mmol) 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu a 1,14 ml (12 mmol) acetanhydridu se smísí s 20 ml tetrahydrofuranu, reakční směs se 40 hodin míchá, pak se odpaří k suchu a vzniklý 3-acetyl-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion se dále izoluje jako v případě postupu A.

Za použití stejného postupu se náhradou acetanhydridu roztokem směsného anhydridu kyseliny octové a kyseliny mravenčí v kyselině octové [viz Blackwood a spol., J. Am. Chem. Soc., 82, 5192 (1960)], anhydridem kyseliny propionové nebo anhydridem kyseliny benzoové je možno připravit:

3-formyl-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion,
3-propionyl-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion,
respektive
3-benzoyl-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion.

Příklad 29

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

Do 35 ml 1,2-dichlorethanu se vnese 1,83 gramu (10 mmol) 5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu a 1 kapka triethylaminu, přidá se 0,58 ml (10 mmol) methylisokyanátu a směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti. Reakční směs se zředí 35 ml 1,2-dichlorethanu, promyje se nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a roztokem chloridu sodného, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí. Získá se 3-(N-methylkarbamoyl)-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion.

Příklad 30

a) 5-hydroxy-(2,5-dimethyl-3-furyl)-2,4,6(1H,3H,5H)pyrimidintrion

35 ml isopropyletheru se ochladí na -68 stupňů Celsia a k roztoku se přidá 5 ml (10,5 mmol) 2,1 M butyllithia v hexanu, přičemž se teplota nechá vystoupit na -60°C . Za udržování teploty -65 až -68°C se pak přikape 1,2 ml (9 mmol) 1,5-dimethyl-3-jodfuranu [J. Am. Chem. Soc. 70, strana 739 (1948)]. Směs se 0,5 hodiny míchá při -68 stupňů Celsia a pak se k ní během 30 minut za udržování teploty -65 až -60°C přikape roztok 1,5 g (10,6 mmol) bezvodého alloxanu v 15 ml tetrahydrofuranu. Reakční směs se za míchání nechá během 15 minut ohřát na 0°C , přidá se k ní 25 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a organická fáze se oddělí. Vodná fáze se extrahuje 20 ml ethylacetátu. Spojené organické vrstvy se promyjí 10 ml vody a odpaří se, čímž se získá 1 g sloučeniny uvedené v názvu.

Rf = 0,05 (ethylacetát — hexan s 5 % kyseliny octové 1 : 5).

b) 5-(2,5-dimethyl-3-furyl)oxazolidin-2,4-dion

1 g produktu z předcházejícího stupně a) se vyjme 10 ml 1 N hydroxidu sodného, roztok se nechá 15 minut stát, pak se extrahuje 5 ml ethylacetátu, okyslí se kyselinou octovou a extrahuje se 25 ml ethylacetátu. Kyselý extrakt se promyje 5 ml vody a odpaří se na pevný zbytek o hmotnosti 340 mg, který se chromatografuje na 50 ml silikagełu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla.

Průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. Frakce obsahující čistý produkt se spojí, odpaří se k suchu a zbytek se překrystaluje ze směsi etheru a hexanu. Získá se 170 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající při 144 až 145°C .

Hmotnostní spektrum:
m/e = 195.

Rf = 0,3 (ethylacetát — hexan s 5 % kyseliny octové 1 : 5),

Rf = 0,55 (ethylacetát — hexan 1 : 1).

Analýza pro $\text{C}_9\text{H}_9\text{O}_4\text{N}$:

vypočteno
55,38 % C, 4,65 % H, 7,18 % N,

nalezeno
55,15 % C, 4,76 % H, 7,04 % N.

Příklad 31

a) 5-hydroxy-5-(4-jod-3-furyl)-2,4,6-(1H,3H,5H)pyrimidintrion

K 2 ml (4,6 mmol) 2,3 M butyllithia v hexanu, rozpouštěným v 15 ml etheru se při teplotě -65°C pomalu přidá 0,96 (3 mmol) 3,4-dijodfuranu v 5 ml etheru. Směs se 20 minut míchá při teplotě -65°C a pak se k tomuto roztoku 4-jod-3-furyllithia při teplotě -65°C pomalu přidá roztok 0,57 g (4 mmol) bezvodého alloxanu v 10 ml tetrahydrofuranu. Po desetiminutové reakci při shora uvedené teplotě se reakční směs zahřeje na 15°C , okyslí se 15 ml 1 N kyseliny chlorovodíkové a extrahuje se etherem. Etherický extrakt se promyje 10 ml vody, zahustí se k suchu a zbytek se trituruje se 2 ml hexanu. Získá se 108 mg sloučeniny uvedené v názvu.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 336.

Rf = 0,5 (ethylacetát — hexan s 5 % kyseliny octové 1 : 1).

b) 5-(4-jod-3-furyl)oxazolidin-2,4-dion

100 mg produktu z předcházejícího stupně a) se nechá 15 minut stát při teplotě místnosti s 1 ml 1 N hydroxidu sodného. Reakční směs se okyslí kyselinou octovou a extrahuje se 3 ml ethylacetátu. Organický extrakt se promyje 1 ml vody a odpaří se na pryskyřičnatý zbytek o hmotnosti 63 mg.

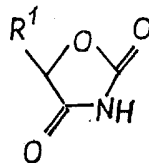
120 mg surového produktu připraveného shora popsaným postupem se chromatografuje na 50 ml silikagełu za použití směsi stejných dílů ethylacetátu a hexanu jako elučního činidla, přičemž průběh sloupcové chromatografie se sleduje chromatografií na tenké vrstvě. První frakce vymytá ze sloupce se spojí a odpaří se na pryskyřičnatý zbytek o hmotnosti 78 mg, který po krystalizaci z chloroformu poskytne 45 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, tající při 140 až 144°C .

Analýza pro $\text{C}_7\text{H}_4\text{O}_4\text{NI}$:

vypočteno
28,69 % C, 1,38 % H, 4,78 % N,

nalezeno
28,37 % C, 1,62 % H, 4,74 % N.

Analogickým způsobem se připraví následující sloučeniny odpovídající obecnému vzorci

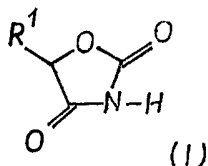


R ¹	fyzikálně chemická data
3-pyridyl 2-methoxy	teplota tání 183 až 186 °C, R _f 0,32 (ethylacetát-chloroform 1 : 2)
2-ethoxy	teplota tání 140 až 143 °C, hmotnostní spektrum: m/e 272
5-chlor-2- -methoxy	teplota tání 212 až 214 °C, hmotnostní spektrum m/e 244/242, IČ (KBr): 3174, 3074, 2980, 1830, 1752 cm ⁻¹
5-chlor-2- -ethoxy	teplota tání 145 až 147 °C, hmotnostní spektrum: m/e 256, R _f 0,56 (ethylacetát-chloroform 1 : 1)
8-chinolyl	hmotnostní spektrum: m/e 228
6-chlor	teplota tání 207 až 210 °C, IČ (KBr): 1839, 1825, 1740 cm ⁻¹
6-fluor	teplota tání 202 až 204 °C, hmotnostní spektrum: m/e 246, IČ (KBr): 1819, 1743, 1363 cm ⁻¹
7-methoxy 5-chinolyl 6-methoxy	teplota tání 207 až 208 °C teplota tání 144 až 146 °C
2-furyl 3-methoxy	teplota tání 101 až 103 °C 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)
3-furyl 2,5dimethyl	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

R ¹	fyzikálně chemická data
3-methoxy	teplota tání 147 až 148 °C (roz- klad)
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-brom	teplota tání 139 až 139,5 °C hmotnostní spektrum: m/e 263/ /261
5-fenyl 3-thienyl 4-brom	teplota tání 233 až 235 °C teplota tání 164 až 166 °C, hmotnostní spektrum: m/e 263/ /261
4-ethoxy	teplota tání 144 až 146 °C, hmotnostní spektrum: m/e 227, IČ (KBr): 1822, 1737, 1568 cm ⁻¹
4-n-propoxy	teplota tání 134 až 136 °C, hmotnostní spektrum: m/e 241, IČ (KBr): 1827, 1747, 1564 cm ⁻¹
4-methoxy-2- -methyl	teplota tání 179 až 181 °C, hmotnostní spektrum: m/e 227 IČ (KBr): 1820, 1750, 1727, 1583 cm ⁻¹
4-ethoxy-2- -methyl	teplota tání 136 až 138 °C, hmotnostní spektrum: m/e 241, IČ (KBr): 1824, 1743 cm ⁻¹
6-chlor-8- -chromanyl	teplota tání 170 až 172 °C, hmotnostní spektrum: m/e 269/ /267
6-fluor-8- -chromanyl	teplota tání 174 až 176 °C, hmotnostní spektrum: m/e 251
3-methyliso- xazolyl	teplota tání 173 až 175 °C
5-chlor-7- -benzo[b]- furanyl	teplota tání 154 až 157 °C, hmotnostní spektrum: m/e 261, 253
5-chlor-2,3- -dihydroben- zo[b]furanyl	teplota tání 197 až 199 °C, hmotnostní spektrum: 255/253 IČ (KBr): 3084, 1833, 1810, 1746 cm ⁻¹
3-benzo[b]- thienyl	teplota tání 202 až 205 °C, hmotnostní spektrum: m/e 233
7-benzo[b]- thienyl	teplota tání 130 až 132 °C

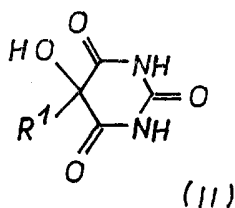
PŘEDMĚT VYNÁLEZU

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



ve kterém

R¹ znamená 3-pyridylový zbytek substituovaný v poloze 2 methoxyskupinou či ethoxyskupinou nebo dále substituovaný chlorem v poloze 5, 8-chinolylový zbytek, popřípadě substituovaný v poloze 7 chlorem, fluorem nebo methoxyskupinou, 6-methoxy-5-chinolylový zbytek, 2-pyrrolylový zbytek substituovaný v poloze 1 methylovou, ethylovou nebo fenylovou skupinou, 2-furylový zbytek, popřípadě substituovaný v poloze 3 bromem nebo methoxyskupinou, v poloze 5 chlorem, bromem, methylovou či fenylovou skupinou, nebo v poloze 1 1-butylovou skupinou, 3-furylový zbytek, popřípadě substituovaný v polohách 2 a 5 dvěma methylovými skupinami nebo v poloze 5 jodem, 2-thienylový zbytek, popřípadě substituovaný v poloze 3 methylovou skupinou, bromem nebo methoxyskupinou, nebo v poloze 5 methylovou skupinou, chlorem, bromem, methoxyskupinou, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo 2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yllovou skupinou, 3-thienylový zbytek, popřípadě substituovaný v poloze 4 bromem, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo n-propoxyskupinou a v případě, že v poloze 4 je přítomen methoxylový či ethoxylový substituent, rovněž methylovou skupinou v poloze 2, 5-brom-3-indolylový zbytek, 1-methyl-3-indolylový zbytek, 2-thiazolylový zbytek, 2-benzothiazolylový zbytek, 6-chlor-8-chromanylový zbytek, 6-fluor-8-chromanylový zbytek, 3-methylisoxazolylový zbytek, 5-chlor-7-benzo[b]furanylový zbytek, 5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furanylový zbytek, 3-benzo[b]thienylový zbytek nebo 7-benzo[b]thienylový zbytek, a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí těch shora uvedených sloučenin, v nichž zbytek ve významu symbolu R¹ obsahuje bazický dusík, s kyselinami, vyznačující se tím, že se sloučenina obecného vzorce II



ve kterém

R¹ má shora uvedený význam, nechá reagovat s vodnou zásadou, načež se popřípadě vzniklá sloučenina obecného vzorce I, obsahující ve zbytku R¹ bazický dusík, převede na svoji adiční sůl s kyselinou.

2. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použije odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R¹ znamená 2-furylový zbytek, popřípadě substituovaný v poloze 3 bromem nebo methoxyskupinou, nebo v poloze 5 chlorem, bromem, methylovou či fenylovou skupinou, nebo v poloze 1 1-butylovou skupinou, 3-furylový zbytek, popřípadě substituovaný v polohách 2 a 5 methylovými skupinami nebo v poloze 5 jodem, 2-thienylový zbytek, popřípadě substituovaný v poloze 3 methylovou skupinou, bromem nebo methoxyskupinou, nebo v poloze 5 methylovou skupinou, chlorem, bromem, methoxyskupinou, fenylovou skupinou, benzylovou skupinou nebo 2-fenyl-1,3-dioxolan-2-yllovou skupinou, 3-thienylový zbytek, popřípadě substituovaný v poloze 4 bromem, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo n-propoxyskupinou a v případě, že v poloze 4 je přítomen methoxylový či ethoxylový substituent, rovněž methylovou skupinou v poloze 2, 5-chlor-7-benzo[b]furanylový zbytek, 5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furanylový zbytek, 3-benzo[b]thienylový zbytek nebo 7-benzo[b]thienylový zbytek.

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

R¹ znamená 3-pyridylový zbytek substituovaný v poloze 2 methoxyskupinou či ethoxyskupinou nebo dále substituovaný chlorem v poloze 5, 8-chinolylový zbytek, popřípadě substituovaný v poloze 7 chlorem, fluorem nebo methoxyskupinou, 6-methoxy-5-chinolylový zbytek, 2-pyrrolylový zbytek substituovaný v poloze 1 methylovou, ethylovou nebo fenylovou skupinou, 5-brom-3-indolylový zbytek, 1-methyl-3-indolylový zbytek, 2-thiazolylový zbytek 2-benzothiazolylový zbytek, 6-chlor-8-chromanylový zbytek, 6-fluor-8-chromanylový zbytek nebo 3-methylisoxazolylový zbytek

a farmaceuticky upotřebitelných adičních solí těch shora uvedených sloučenin, v nichž zbytek ve významu symbolu R¹ obsahuje dusík, s kyselinami.