

ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

237348
(11) (B2)

{22} Přihlášeno 23 07 81

{21} [PV 8034-83]

{32} {31} {33} Právo přednosti od 28 07 80
{173206} a od 23 04 81 {252961
a 252 962} 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

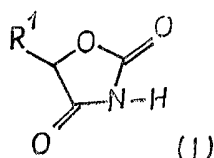
PFIZER INC., NEW YORK, N. Y. (Sp. st. a.)

{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 jejich farmaceuticky upotřebitelných kationických solí.

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 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 sulfonylmočovin (například preparátů chlorpropamid, tolbutamid, acetohexamid a tolazemid) 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 případech, kde jiná činidla selhávají.

Kromě shora jmenovaných hypoglykemických prostředků byla již popsána celá řada dalších sloučenin vykazujících tento typ účinnosti, jak v poslední době přehledně shrnul Blank [viz Burger's Medicinal Chemistry, 4. vydání, část II, John Wiley and Sons, N. Y. (1979), str. 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 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 až 3079 (1961)], 5-[4-chlor-

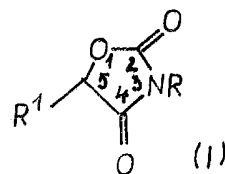
fenyl]oxazolidin-2,4-dion [viz Najer a spol., Bull. soc. chim. France, str. 1226 až 1230 (1961)], 5-[4-methylfenyl]oxazolidin-2,4-dion [viz Reibsoner a spol., J. Am. Chem. Soc. 61, str. 3491 až 3493 (1939)] a 5-[4-aminofenyl]oxazolidin-2,4-dion (viz německý patent č. 108 026), jakož i 5-[2-pyrryl]oxazolidin-2,4-dion [viz Ciamacian a Silber, Gazz. chim. ital. 16, 357 (1886); Ber. 19, 1703 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 aldol a jsou tedy použitelné k léčbě určitých komplikací diabetu (viz americký patent číslo 4 200 642).

Způsob syntézy 3-aryloxazolidin-2,4-dionů (kde aryllová skupina obsahuje 6 až 12 atomů uhlíku a je popřípadě substituována jedním nebo několika atomy halogenů, methylovými nebo methoxylovými skupinami) je předmětem dalšího patentu z poslední doby (viz americký patent č. 4 220 708). Použitelnost těchto sloučenin není specifikována.

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



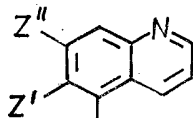
ve kterém

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), 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-cyk-

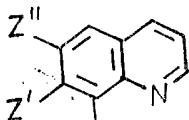
loalkylové části (například N-cyklohexylkarbamoylovou skupinu) nebo dialkylkarbamoylovou skupinu obsahující v každé alkylové části vždy 1 až 3 atomy uhlíku (například N,N-dimethylkarbamoylovou skupinu),
a

R¹ buď představuje zbytek vzorce

(i)



nebo

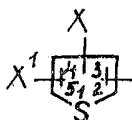


v nichž

Z' znamená atom vodíku, atom halogenu nebo alkoxy skupinu s 1 až 3 atomy uhlíku a

Z'' znamená atom vodíku nebo halogenu, nebo R¹ představuje zbytek vzorce

(ii)

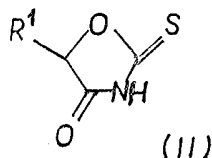


kde

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

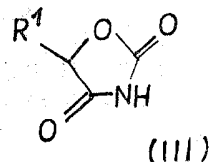
X¹ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu, a farmaceuticky upotřebitelných kationických solí těchto sloučenin, v nichž R znamená atom vodíku, jakož i farmaceuticky upotřebitelných adičních solí s kyselinami těchto sloučenin, v nichž R¹ obsahuje bazickou dusíkatou funkci, vyznačující se tím, že se

a) oxiduje thiosloučenina 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 okyselením,

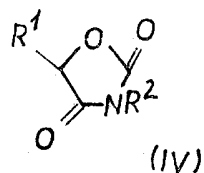
a/nebo se

c) 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, 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

R¹ a R² mají shora uvedený význam,

a/nebo se

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

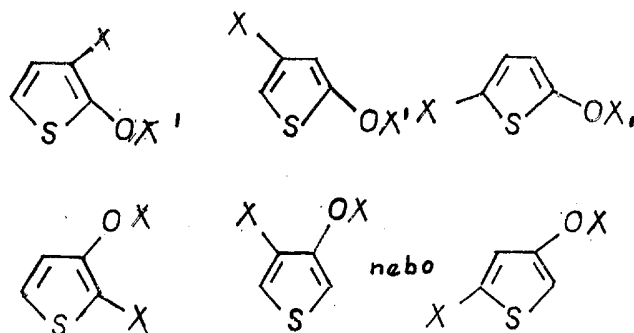
a/nebo se

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

Sloučeniny vyrobené způsobem podle vy-

nálezu, v nichž R^1 představuje zbytek uvedený výše v odstavci (ii), v případě, že X^1 znamená atom vodíku, zahrnuje celý soubor 5-(2-thienyl)- a 5-(3-thienyl)derivátů oxazo-

lidin-2,4-dionu, kde substituent X může být navázán na libovolném neobsazeném uhlíkovém atomu thiofenového kruhu, tj. sloučeniny vzorce



kde

X má shora uvedený význam a

OX představuje oxazolidin-2,4-dionový kruh navázáný v poloze 5,

příčemž mají-li oba symboly X a X^1 jiný význam než vodík, může být druhý substituent navázán 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, jakož i farmaceuticky upotřebitelné adiční soli s kyselinami těchto sloučenin, v nichž R^1 obsahuje základovou 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. prekursorů těchto léčiv, z nichž se karbonylový postranní řetězec odštěpuje hydrolýzou za fyziologických podmínek, za vzniku odpovídajících plně aktivních sloučenin, v nichž R znamená atom vodíku.

Výrazem „farmaceuticky upotřebitelné kationické soli“ se označují takové soli, jako soli s alkalickými kovy (například soli sodné a draselné), soli s kovy alkalických zemin (například soli vápenaté a hořečnaté), soli hlinité, soli amonné a soli s organickými aminy, jako s benzathinem (N,N' -dibenzylethyldiaminem), cholinem, diethanolaminem, ethylendiaminem, megluminem (N -methylgukaminem), 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 glu-

kózy 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-(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.

Výchozí látkou používanou při práci způsobem podle vynálezu k výrobě oxazolidin-2,4-dionů obecného vzorce I je thioderivát obecného vzorce II.

2-thioxaslučenina obecného vzorce II se převádí na žádané oxazolidin-2,4-diony za oxidačních podmínek, například působením rtuťnatých iontů, vodného roztoku bromu nebo chloru, metajodistanu nebo vodného roztoku peroxidu vodíku, obvykle v nadbytku a v přítomnosti pomocného rozpouštědla, jako nižšího alkoholu. Reakční teplota nehraje rozhodující úlohu. Obecně jsou vhodné teploty v rozmezí 25 až 100 °C. V případě, že R^1 obsahuje aminovou funkci, dává

se přednost jiným metodám, protože konkurenční oxidace na dusíku snižuje výtěžky a komplikuje izolaci žádaného produktu. Bylo zjištěno, že obsahuje-li produkt terciární aminové seskupení (například chinolin), jsou velmi vhodnými činidly pro tento účel jodistan nebo brom.

Výchozí 2-thioxasloučenina (II) se připravuje z odpovídajícího aldehydu obecného vzorce R^1CHO , obecně v kyselém vodném prostředí působením thiokyanátu (1 až 1,1 ekvivalentu) a kyanidu (1 až 1,2 ekvivalentu) při teplotě 0 až 70 °C postupem, který popsali Lindberg a Pederson pro přípravu 5-(2-thienyl)-2-thioxazolidin-4-onu [viz Acta Pharm. Suecica 5 (1), str. 15 až 22 (1968); Chem. Abstr. 69 52050k].

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, docilované výtěžky, snadnost odstranění nežádoucích nečistot z finálních produktů, chemický charakter substituentů obsažených ve výsledných produktech apod.

Farmaceuticky upotřebitelné kationické soli těchto 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 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-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 (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 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 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 orál-

ně 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 ča-

se 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:

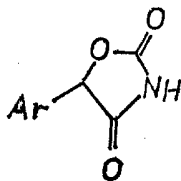
$$\frac{(\text{obsah glukózy u kontrolní skupiny}) - (\text{obsah glukózy u ošetřené skupiny})}{(\text{obsah glukózy u kontrolní skupiny})} \times 100 \%$$

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 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
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.

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 po-

dráždění, k němuž může dojít při injekční aplikaci. V případech, kdy pacient nemůže lék polknout, nebo kdy je zhoršena absorpce po orálním podání (ať až 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 prostředkem za vzniku injekčních roztoků či suspenzí. Tak například je možno používat roztoky v sesamovém 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) 5-(8-chinolyl)oxazolidin-4-on-2-thion

V 5 ml vody se smísí 484 mg (4,9 mmol) thiokyanátu draselného a 370 mg (5,7 mmol) kyanidu draselného, směs se ochladí na 0 °C, přidá se k ní 779 mg (4,9 mmol) chinolin-8-karbaldehydu [J. Org. Chem. 41, str. 957 (1976)] a pak se k ní přikape 1,9 ml 30%

kyseliny chlorovodíkové. Reakční směs se 25 minut míchá při teplotě 90 až 100 °C, pak se ochladí, vylije se na drcený led, její pH se hydrogenuhlíčanem sodným nastaví na hodnotu 8 a směs se extrahuje chloroformem. Organická vrstva se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, zfiltruje se a odpaří se k suchu. Odparek o hmotnosti 163 mg se roztřepe mezi 1 N hydroxid sodný a ethylacetát. Bazická vrstva se okyslí a extrahuje se čerstvým ethylacetátem. Obě ethylacetátové vrstvy se spojí, vysuší se a po filtraci se odpaří. Získá se 72 mg sloučeniny uvedené v názvu, o $R_f = 0,65$ (ethylacetát).

Původní vodná vrstva o pH 8 se nasýtí chloridem sodným a extrahuje se ethylacetátem, čímž se získá další podíl produktu o hmotnosti 114 mg. Zbývá vodná fáze se okyslí a extrahuje se ethylacetátem, čímž se získá třetí podíl produktu o hmotnosti 115 mg.

Analogickým způsobem se 7-chlorchinolin-8-karbaldehyd převede na 5-(7-chlor-8-chinolyl)oxazolidin-4-on-2-thion.

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

230 mg (0,94 mmol) sloučeniny uvedené v názvu předcházejícího stupně a) se vyjme 6 ml směsi methanolu a vody (2 : 1), roztok se ochladí na 0 °C, přidá se k němu 0,07 ml (21,7 mg; 2,7 mmol) bromu, reakční směs se nechá pomalu ohřát na teplotu místnosti, 1 hodinu se míchá, pak se odpaří k suchu a zbytek se roztřepe mezi 1 N hydroxid sodný a ethylacetát. Vodná vrstva se oddělí, okyslí se a extrahuje se dvakrát čerstvým ethylacetátem. Extrakty se spojí a po vysušení se odpaří na olejovitý zbytek o hmotnosti 144 mg. Po krystalizaci ze směsi toluenu a chloroformu, a po překrystalování z toluenu se získá 40 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 228$.

Analýza pro $C_{12}H_8O_3N_2 \cdot 0,33 H_2O$:

vypočteno:

61,54 % C, 3,70 % H, 11,96 % N,

nalezeno:

61,50 % C, 3,89 % H, 11,52 % N.

Analogickým způsobem se chlorderivát z předcházejícího stupně a) převede na 5-(7-chlor-8-chinolyl)oxazolidin-2,4-dion.

Příklad 2

a) 5-(6-methoxy-5-chinolyl)oxazolidin-4-on-2-thion

0,77 g 6-methoxychinolin-5-karbaldehydu se postupem podle příkladu 1a) převede na

sloučeninu uvedenou v názvu. Po vylití reakční směsi na led, extrakci ethylacetátem, vysušení bezvodým síranem hořečnatým a odpařením k suchu se izoluje první podíl produktu o hmotnosti 190 mg. Druhý podíl produktu o hmotnosti 176 mg se izoluje obdobným způsobem tak, že se hodnota pH vodné fáze upraví hydrogenuhlíčanem sodným na 8 a vodná fáze se extrahuje dalším ethylacetátem. V hmotnostním spektru obou těchto podílů se vyskytuje signál $m/e = 274$. Hmotnostní spektrum druhého podílu obsahuje rovněž signál $m/e = 258$, což svědčí o kontaminaci produktem následující reakce.

b) 5-(6-methoxy-5-chinolyl)oxazolidin-2,4-dion

0,36 g (1,31 mmol) spojených podílů produktu z předcházejícího stupně a) se vyjme 15 ml methanolu, k roztoku se přikape 0,56 gramu (2,62 mmol) metajodistanu sodného v 7,2 ml 5% roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného, reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do vody a po okyselení se dvakrát extrahuje ethylacetátem. Organické extrakty se spojí, vysuší se bezvodým síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří k suchu. Získá se 110 mg žádaného produktu. Vodná fáze se upraví na pH 7 a extrakcí ethylacetátem se z ní získá dalších 100 mg surového produktu. Oba podíly surového produktu se spojí, rozpustí se v 1 N hydroxidu sodném, roztok se okyselí kyselinou octovou na pH 4 a extrahuje se čerstvým ethylacetátem. Tyto organické extrakty se spojí a odpaří se k suchu. Zbytek se trituruje s etherem a směs se nechá stát až do ukončení krystalizace, čímž se získá 34 mg sloučeniny uvedené v názvu, tající při 144 až 146 °C.

Příklad 3

a) 5-(7-methoxy-8-chinolyl)oxazolidin-4-on-2-thion

Pracuje se analogickým postupem jako v příkladu 1a) s tím rozdílem, že se reakční směs po vylití na led upraví hydrogenuhlíčanem sodným na pH 7 a extrahuje se ethylacetátem. Tímto způsobem se 2,0 g (10,7 mmol) 7-methoxychinolin-8-karbaldehydu převede na 1,17 g sloučeniny uvedené v názvu, o $R_f = 0,7$ (ethylacetát-chloroform 2 : 1). Tento produkt se neroztřepává mezi vodnou bází a ethylacetát, ani se neizoluje druhý podíl produktu nasycením vodné fáze chloridem sodným a další extrakcí.

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

0,74 g (2,7 mmol) produktu z předcházejícího stupně a) se smísí s 30 ml methanolu a 15 ml 5% hydrogenuhlíčitanu sodného a k směsi se přikape 1,15 g (5,4 mmol) me-

tajodistanu sodného v 15 ml vody. Reakční směs se 3 hodiny míchá při teplotě místnosti, pak se vylije do vody, okyselí se na pH 2 až 3 a dvakrát se extrahuje ethylacetátem. Extrakty se spojí a po vysušení se odpaří k suchu. Získá se 360 mg surového produktu, který po překrystalování z vody poskytne 100 mg vyčištěné sloučeniny uvedené v názvu, tající při 207 až 208 °C.

Analýza pro $C_{13}H_9N_2O_3 \cdot 1,2 H_2O$:

vypočteno:

59,40 % C, 4,34 % H, 10,66 % N,

nalezeno:

59,33 % C, 4,01 % H, 10,66 % N.

Příklad 4

a) 5-(5-brom-2-thienyl)-2-thioxooxazolidin-4-on

V 8,5 ml vody se smísí 7,9 (0,123 mol) kyanidu draselného a 10 g (0,104 mol) thio-kyanátu draselného a k směsi se za míchání při teplotě 0 °C přidá 20 g (0,104 mol) 5-brom-2-thienaldehydu. K vzniklé suspenzi se přidá 50,7 ml 30% kyseliny chlorovodíkové, čímž se vyloučí olejovitý materiál. Reakční směs se zředí 104 ml vody a 48 hodin se míchá, přičemž se vytvoří granulovaný pevný produkt, který se odfiltruje a roztřepe se mezi chloroform a 5% roztok hydrogenuhlíčitanu sodného. Směs se zfiltruje, vodná vrstva se oddělí, okyselí se a vysrážený produkt se odfiltruje. Po překrystalování z toluenu se získá 2,08 g vyčištěného 5-(5-brom-2-thienyl)-2-thioxooxazolidin-4-onu o teplotě tání 119 až 120 °C.

Hmotnostní spektrum:

$m/e = 279/277$.

Analýza pro $C_7H_4BrNO_2S_2$:

vypočteno:

30,23 % C, 1,95 % H, 5,04 % N,

nalezeno:

30,54 % C, 1,72 % H, 5,26 % N.

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

1,5 g 5-(5-brom-2-thienyl)-2-thioxooxazolidin-4-onu se rozpustí při teplotě 50 °C v 10 mililitrech směsi stejných dílů vody a ethanolu. K vzniklému roztoku se přidá 7,0 ml 30% peroxidu vodíku, přičemž se roztok poněkud zakalí. Tento zákal se sníží přidáním 1 ml ethanolu. Směs se 30 minut zahřívá na 70 °C, pak se poněkud ochladí, zředí se 100 mililitry vody a extrahuje se chloroformem. Chloroformový extrakt se promyje dvakrát vždy 50 ml hydrogenuhlíčitanu sodného, spojené vodné extrakty se vyčeří filtrací, o-

kyselí se kyselinou chlorovodíkovou na pH 1,0 a zfiltrují se. Získá se 0,51 g (36 %) 5-(5-brom-2-thienyl)oxazolidin-2,4-dionu o teplotě tání 139 až 139,5 °C.

Hmotnostní spektrum:
m/e = 263/261.

Analýza pro $C_7H_4BrNO_3S$:

vypočteno:

32,08 % C, 1,54 % H, 5,34 % N,

nalezeno:

32,16 % C, 1,69 % H, 5,74 % N.

Příklad 5

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

Natrium-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion-monohydrát 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 v ekvivalentním množství acetylchloridu, isobutyrylchloridu, 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 6

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 hydrogenuhlčitanu 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, 5194 (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, resp.

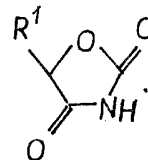
3-benzoyl-5-(3-thienyl)oxazolidin-2,4-dion.

Příklad 7

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 hydrogenuhlčitanu 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.

Analogickým postupem se připraví následující sloučeniny odpovídající obecnému vzorci



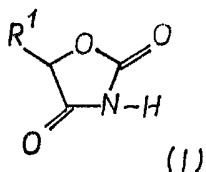
R ¹	fyzikálně chemická data	R ¹	fyzikálně chemická data
3-pyridyl		5-fenyl	teplota tání 216 až 218 °C, R _f 0,6 (hexan-ethylacetát s 5 % kyseliny octové 1 : 1)
2-methoxy	teplota tání 183 až 186 °C, R _f 0,32 (ethylacetát-chloroform 1 : 2)	1-(1-butyl)	hmotnostní spektrum: m/e 222, R _f 0,72 (ethylacetát)
2-ethoxy	teplota tání 140 až 143 °C, hmotnostní spektrum: m/e 272	3-furyl	teplota tání 86 až 88 °C, hmotnostní spektrum: m/e 167
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	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-chlor-2- -ethoxy	teplota tání 145 až 147 °C, hmotnostní spektrum: m/e 256, R _f 0,56 (ethylacetát-chloro- form 1 : 1)	5-jod	teplota tání 140 až 144 °C
8-chinolyl	hmotnostní spektrum: m/e 228	2-thienyl	teplota tání 138 až 140 °C, hmotnostní spektrum: m/e 183
6-chlor	teplota tání 207 až 210 °C, IČ (KBr): 1839, 1825, 1740 cm ⁻¹	3-methyl	teplota tání 119 až 121 °C, hmotnostní spektrum: m/e 197
6-fluor	teplota tání 202 až 204 °C, hmotnostní spektrum: m/e 246, IČ (KBr): 1819, 1743, 1363 cm ⁻¹	3-methoxy	teplota tání 147 až 148 °C (roz- klad)
7-methoxy	teplota tání 207 až 208 °C	3-chlor	teplota tání 126 až 130 °C
2-pyrrolyl		3-brom	teplota tání 138 až 139 °C
1-methyl	teplota tání 108 až 114 °C (roz- klad), hmotnostní spektrum: m/e 180	5-methyl	teplota tání 108 až 109 °C, hmotnostní spektrum: m/e 197
1-ethyl	teplota tání 90 až 93 °C, hmotnostní spektrum: m/e 194	5-methoxy	teplota tání 147 až 148 °C (roz- klad)
1-fenyl	teplota tání 130 až 132 °C, hmotnostní spektrum: m/e 242, R _f 0,47 (ethylacetát-hexan 1 : 1)	5-fenyl	teplota tání 233 až 235 °C
2-furyl	teplota tání 101 až 103 °C	5-benzoyl	teplota tání 153 až 155 °C, hmotnostní spektrum: m/e 287
3-methoxy	teplota tání 102 až 104 °C, R _f 0,6 (hexan-ethylacetát s 5 % kyseliny octové 1 : 1)	5-(2-fenyl- -1,3-dioxolan- -2-yl)	R _f 0,65 (ethylacetát-hexan 1 : 1, 15 % kyseliny octové)
3-brom	teplota tání 128 až 130 °C, R _f 0,20 (hexan-ethylacetát s 5 % kyseliny octové 5 : 1)	3-thienyl	teplota tání 136 až 138 °C, hmotnostní spektrum: m/e 183, IČ (KBr): 5,5 μm, 5,8 μm
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)	4-brom	teplota tání 164 až 166 °C, hmotnostní spektrum: m/e 263/ /261
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)	4-ethoxy	teplota tání 144 až 146 °C, hmotnostní spektrum: m/e 227, IČ (KBr): 1822, 1737, 1568 cm ⁻¹
5-methyl	teplota tání 136,5 až 137,5 °C	4-n-propoxy	teplota tání 134 až 136 °C, hmotnostní spektrum: m/e 241, IČ (KBr): 1827, 1747, 1564 cm ⁻¹

R ¹	fyzikálně chemická data
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
3-indolyl 5-brom	teplota tání 185 až 189 °C, R _f 0,55 (ethylacetát-hexan 1 : 5, 15 % kyseliny octové)
1-methyl	teplota tání 152 až 153,5 °C
2-thiazolyl	teplota tání 150 až 152 °C
2-benzothiazolyl	teplota tání 214 až 216 °C (rozklad)
6-chlor-8-chromanyl	teplota tání 170 až 172 °C, hmotnostní spektrum: m/e 269/ 267

R ¹	fyzikálně chemická data
6-fluor-8-chromanyl	teplota tání 174 až 176 °C, hmotnostní spektrum: m/e 251
3-methylisoxazolyl	teplota tání 173 až 175 °C
5-chlor-7-benzo[b]-furanyl	teplota tání 154 až 157 °C, hmotnostní spektrum: m/e 251, 253
5-chlor-2,3-dihydrobenzo[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

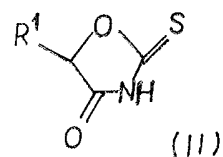


ve kterém

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-ylovou skupinou, 3-thienylový zbytek, popřípadě substituovaný v poloze 4 bromem, methoxyskupinou, ethoxyskupinou nebo n-propoxy-

skupinou 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]furanlylový zbytek, 5-chlor-2,3-dihydrobenzo[b]furanlylový zbytek, 3-benzo[b]thienylový zbytek nebo 7-benzo[b]thienylový zbytek

a jejich farmaceuticky upotřebitelných kationických solí, vyznačující se tím, že se na thiosloučeninu obecného vzorce II



ve kterém

R¹ má shora uvedený význam, působí oxidačním činidlem v inertním rozpouštědle a výsledný produkt obecného vzorce I se popřípadě převede na svoji farmaceuticky upotřebitelnou kationickou sůl.

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

R¹ znamená 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 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-ylovou 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, a jejich farmaceuticky upotřebitelných kationických solí.

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 jejich farmaceuticky upotřebitelných kationických solí.