ČESKÁ REPUBLIKA

(19)

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

ZVEŘEJNĚNÁ PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

(12)

(22) 07.09.95

(32) 13.09.94

(31) 94/305249

(33) US

(40) 17.04.96

(21) 2295-95

(13) A3

6(51)

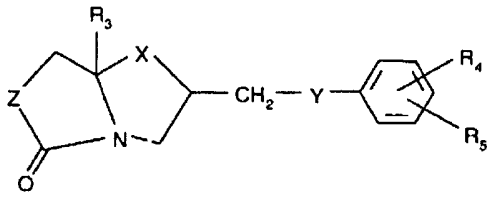
C 07 D 498/04
C 07 D 513/04
A 61 K 31/425
A 61 K 31/42

(71) SANDOZ TECHNOLOGY LTD, Basel, CH;

(72) Aicher Thomas D., Cedar Knolls, NJ, US;
Cheon Seung Hoon, Glen Ridge, NJ, US;
Nadelson Jeffrey, Denville, NJ, US;
Houlihan William Joseph dr., Mountain Lakes, NJ, US;
Simpson William Ronald James, Mendham, NJ, US;

(54) Bicyklické oxazolem a thiazolem substituované ethery

(57) Řešení se týká oxazolových a thiazolových sloučenin obecného vzorce I, ve kterém substituenty mají různé významy, které jsou podle potřeby ve volné formě nebo ve formě soli, mohou se vyrábět například kondenzací nebo hydrolýzou a mohou se používat jako farmaceutické přípravky, zvláště jako hypoglykemické přípravky pro ošetřování cukrovky.



(I)

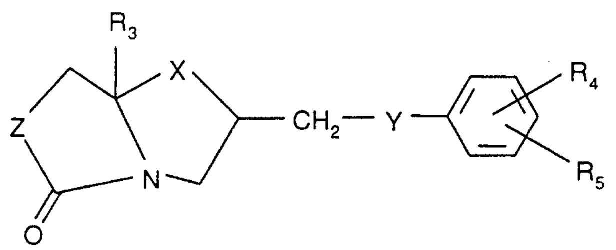
JUDr. Ivan KOREČEK
Advokátní a patentová kancelář
160 00 Praha 6, Na baště sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ
PŘÍL.
DOŠLO 10 X 95
63707
č.j.
2295-95

Bicyklické oxazolem a thiazolem substituované ethery

Oblast techniky

Tento vynález se týká bicyklických oxazolem a thiazolem substituovaných etherů. Vynález se tedy týká sloučenin obecného vzorce I



(I),

ve kterém

X a Y znamenají vždy nezávisle na sobě atom kyslíku nebo síry,

Z představuje skupinu vzorce $-CR_1R_2-$ nebo $-CR_1R_2C_2H_2-$,

kde R_1 a R_2 znamenají vždy nezávisle na sobě atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R_3 představuje fenylovou skupinu, která je popřípadě monosubstituována nebo disubstituována nezávisle na sobě atomem halogenu, nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxyskupinou nebo trifluormethylem, nebo znamená bifenyl, fenoxyfenyl, naftyl, 9,10-dihydrofenanthryl nebo pyridyl a

R_4 a R_5 znamenají každý nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, nižši alkylovou skupinu, nižší

alkoxyskupinu, trifluormethyl nebo skupinu vzorce $-COOR_6$,

kde R_6 představuje atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo tri(nižší)alkylsilyl(nižší)alkylovou skupinu,

podle potřeby ve volné formě nebo ve formě soli,

přičemž tyto sloučeniny se zde dále zkráceně označují jako "sloučeniny podle tohoto vynálezu".

Podrobný popis podstaty vynálezu

Nižší alkylová skupina a nižší alkoxyskupina obsahují 1 až 4 atomy uhlíku a jde zvláště o methyl nebo methoxyskupinu. Atomem halogenu může být atom fluoru, chloru, bromu nebo jodu, výhodně atom fluoru nebo chloru a obzvláště atom chloru. X a Y výhodně znamenají atom kyslíku. Z představuje výhodně skupinu vzorce $-CR_1R_2-$. R_1 a R_2 s výhodou znamenají atom vodíku nebo methyl, obzvláště atom vodíku. R_3 znamená výhodně fenyl, který je monosubstituován nebo disubstituován atomem chloru, zvláště atomem chloru v poloze 4, nebo, rovněž výhodně, dvěma atomy chloru v polohách 3 a 4. R_4 a R_5 znamenají s výhodou atom vodíku nebo atom chloru. R_4 je zvláště atom chloru, výhodně atom chloru v poloze 4. R_5 znamená zejména atom vodíku. R_6 výhodně představuje nižší alkylovou skupinu, obzvláště methyl.

Pokud fenylový kruh je monosubstituován, je výhodně substituován v poloze 4. Jestliže je tento kruh disubstituován, s výhodou jsou substituenty v polohách 3 a 4. Bifenylem je výhodně 4-bifenyl. Fenoxyfenylem je výhodně 4-fenoxyfenyl. Naftylem je s výhodou 2-naftyl. 9,10-Dihydrofenanthrylem je výhodně 9,10-dihydrofenanthren-2-yl. Pyridylem je výhodně

4-pyridyl. Tri(nižší)alkylsilyl(nižší)alkylem je s výhodou (2-trimethylsilyl)ethyl.

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou vyskytovat ve volné formě nebo zvláště pokud R_6 znamená atom vodíku, ve formě soli. Když R_6 znamená atom vodíku, sloučeniny jsou výhodně ve formě soli, obzvláště ve formě soli alkalického kovu. Výhodné soli jsou soli sodné a draselné, obzvláště výhodně jde o sůl sodnou. Sloučeniny podle tohoto vynálezu ve volné formě se podle potřeby mohou převést na formu soli obvyklým způsobem a naopak, například pokud R_6 znamená atom vodíku, nechá se reagovat volná kyselina s bázickou sloučeninou alkalického kovu, jako methoxidem sodným, k výrobě sloučeniny ve formě sodné soli.

Výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

X a Y znamenají vždy atom kyslíku,

Z představuje skupinu vzorce $-CR_1R_2-$,

R_3 představuje fenylovou skupinu, která je popřípadě monosubstituována nebo disubstituována nezávisle na sobě atomem halogenu, nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxyskupinou nebo trifluormethylem, nebo znamená 4-bifenyl, 4-fenoxyfenyl, 2-naftyl, 9,10-dihydrofenanthryl nebo 4-pyridyl a

R_4 znamená atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxyskupinu, trifluormethyl nebo skupinu vzorce $-COOR_{6a}$,

kde R_{6a} představuje kation alkalického kovu nebo nižší alkylovou skupinu a

R_5 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

které se zde zkráceně označují jako "sloučeniny obecného vzorce Ia".

Zvláště výhodné sloučeniny podle tohoto vynálezu jsou trans-diastereomery sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

X a Y znamenají vždy atom kyslíku,

Z znamená skupinu vzorce $-CH_2-$ nebo $-C(CH_3)_2-$,

R_3 znamená fenylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou nebo disubstituovanou nezávisle na sobě atomem fluoru nebo chloru nebo disubstituovanou atomem fluoru nebo chloru a trifluormethylem nebo znamená 4-bifenyl, 4-fenoxyfenyl, 2-naftyl, 9,10-dihydrofenanthryl nebo 4-pyridyl,

R_4 znamená atom chloru v poloze 4 a

R_5 představuje atom vodíku,

které se zde zkrácené označují jako "sloučeniny obecného vzorce Ib".

Další skupinou sloučenin podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

X a Y mají význam vymezený výše,

Z znamená skupinu vzorce $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ nebo $-CH_2CH_2-$,

R_3 znamená fenylovou skupinu, popřípadě monosubstituova-

nou nebo disubstituovanou nezávisle na sobě atomem halogenu, methoxyskupinou nebo trifluormethylem, 4-fenoxyfenyl, naftyl, 9,10-dihydrofenanthryl nebo pyridyl,

R_4 znamená atom vodíku, atom halogenu, methoxyskupinu, trifluormethyl nebo skupinu vzorce $COOR_6$,

kde R_6 znamená atom vodíku, methyl nebo (2-trimethylsilyl)ethyl a

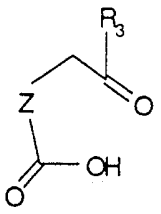
R_5 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

podle potřeby ve volné formě nebo ve formě soli, které se zde dále ve zkrátce označují jako "sloučeniny obecného vzorce Is".

Další skupinou sloučenin podle tohoto vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I vymezené výše pod obecným vzorcem I, podle potřeby ve volné formě nebo ve formě solí alkalického kovu, které se zde dále zkráceně nazývají "sloučeninami obecného vzorce Ip".

Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou vyrábět způsobem, který spočívá v tom, že se

a) pro výrobnu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_6 má jiný význam než je atom vodíku, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II

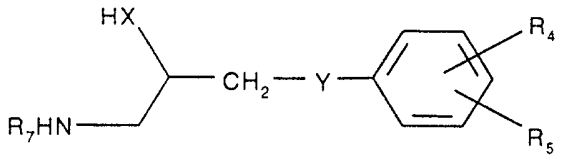


(II),

ve kterém

R_3 a Z mají význam uvedený výše,

se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

ve kterém

X, Y, R_4 a R_5 mají význam uvedený výše a

R_7 představuje atom vodíku nebo skupinu chránicí amin, nebo

b) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_6 znamená atom vodíku, hydrolýzuje se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_6 znamená nižší alkylovou skupinu nebo tri(nižší)alkylsilyl(nižší)alkylovou skupinu,

a výsledná sloučenina obecného vzorce I se podle potřeby získá ve volné formě nebo ve formě soli.

Způsob podle tohoto vynálezu se může provádět obvyklým postupem.

Varianta a) způsobu je kondenzační reakcí, která se provádí výhodně v inertním rozpouštědle, jako je toluen, v přítomnosti organické kyseliny, jako je kyselina p-toluensulfonová nebo kyselina trifluoroctová. Pokud R_7 je chránicí skupina, jako je terc.-butoxykarbonyl, výhodnou organickou kyselinou je kyselina trifluoroctová. Reakce s výhodou probíhá za teploty přibližně od 60 do zhruba 125 °C, zvláště za teploty zpětného toku reakční směsi.

Varianta b) způsobu je hydrolýzační reakcí. Tato reakce se provádí s vhodným hydrolýzačním činidlem, jakým je tetrabutylamoniumfluorid. Vhodným rozpouštědlem je například tetrahydrofuran. Teploty se používá například od přibližně 0 °C až do teploty varu reakční směsi, výhodně okolo teploty místnosti.

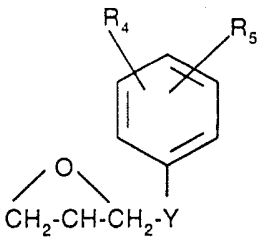
Sloučeniny podle tohoto vynálezu se mohou izolovat z reakční směsi a čistit obvyklým technickým způsobem, například velmi rychlou chromatografií a rekrystalizací.

Jak je zřejmé z obecného vzorce I, sloučeniny podle tohoto vynálezu mohou být ve formě isomerů, které se mohou vyrábět jako takové nebo se mohou snadno oddělovat a dostávat obvyklými technickými způsoby, jako jsou popsány dále, z isomernich směsí. Všechny takové isomerní směsi jsou zahrnuty do rozsahu tohoto vynálezu.

Tak sloučeniny mohou existovat ve formě cis- a trans-isomerů, s ohledem na asymetricky substituované atomy uhlíku v kruhu, nesoucí v poloze 2 zbytek vzorce $-CH_2-Y_2-$ a zbytek R_3 v poloze 7 nebo 8a. trans-Isomery jsou výhodné. Každý z cis- a trans-isomerů může mít dvě optické konfigurace. Sloučeniny se tak mohou vyskytovat ve formě cis- nebo trans-racemátů nebo jednotlivých cis-enantiomerů nebo jednotlivých trans-enenatiomerů.

Výchozí látky se mohou také vyrábět obvyklým způsobem.

Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém X znamená atom kyslíku a R_7 představuje atom vodíku, se mohou například vyrábět reakcí sloučeniny obecného vzorce IV



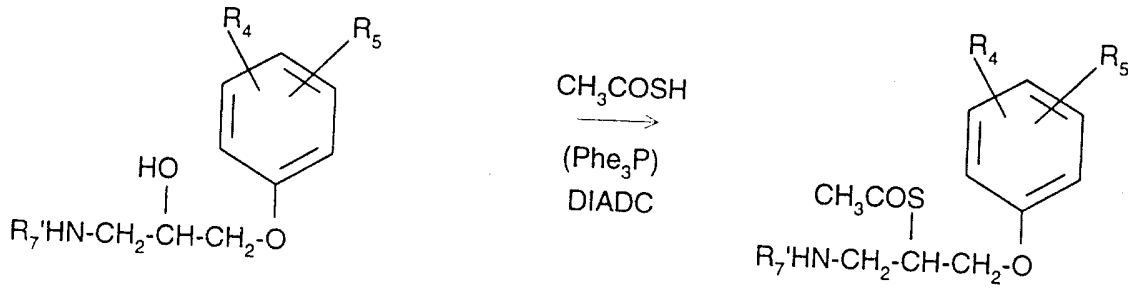
(IV),

ve kterém

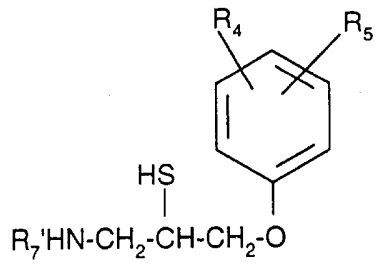
Y, R_4 a R_5 mají význam, uvedený výše,

s vodným hydroxidem amonným nebo zkapalněným amoniakem, výhodně v inertním rozpouštědle, jako je methanol. Výroba se může provádět za teploty přibližně 30 °C s vodným roztokem hydroxidu amonného a od přibližně teploty místnosti do zhruba 50 °C se zkapalněným amoniakem, s následující izolací prováděnou obvyklým technickým způsobem, například odpařením a lyofilizací.

Sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém X znamená atom síry, se mohou vyrábět za použití obvyklé Mitsunobovy reakce, podle tohoto reakčního schématu:



hydrolýza



kde

R_3 a R_4 mají význam uvedený výše,

Phe znamená fenyl,

R_7' představuje skupinu chránicí amonoskupinu a

DIADC označuje diisopropyl-azodikarboxylát.

Izolace se provádí například velmi rychlou chromatografií.

Řada sloučenin obecného vzorce II a obecného vzorce IV patří ke známým sloučeninám a může se vyrábět způsoby, které jsou popsány v literatuře. Výchozí látky, které zde nejsou jednotlivě uvedeny nebo popsány v literatuře, se mohou vyrobit obvyklými způsoby nebo jak je popsáno v příkladech, za použití známých výchozích látek.

Příklady provedení vynálezu

Dále popsané příklady slouží k ilustraci tohoto vynálezu a nepředstavují jeho omezení. Všechny teploty jsou uváděny ve stupních celsia.

Příklad 1

Způsob výroby (-)-trans-2S-[(4-chlorfenoxy)methyl]-7a--(3,4-dichlorfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol--5(6H)-onu
[obecného vzorce I, kde X = Y = O, Z = CH, R_3 = 3,4-dichlorfenyl, R_4 = 4-Cl, R_5 = H, přičemž R_3 a $-CH_2Y-$ nesou řetězec ve vzájemné poloze trans, varianta způsobem a)]

Směs 6,2 g kyseliny 3-(3,4-dichlorbenzoyl)propionové (sloučenina obecného vzorce II), 5 g (-)-3-(4-chlorfenoxy)--2S-hydroxypropylaminu (sloučenina obecného vzorce III) a 0,5 g monohydrátu kyseliny p-toluensulfonové ve 100 ml toluenu v baňce s kulatým dnem, vybavené Dean-Starkovým nástavcem jako separátorem vody, se vaří pod zpětným chladičem po dobu 5 hodin. Po ochlazení reakční směsi na teplotu místnosti se rozpouštědlo odpaří za sníženého tlaku a poskytne hnědou gumovitou látku, která se podrobí velmi rychlé chromatografii na 250 g oxidu křemičitého, za použití 1000 ml směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2:1. Dostane se 3,2 g gumovité látky. Tato gumovitá látka se krystaluje z ethylacetátu a hexanu a poskytne 2,5 g sloučeniny pojmenované v nadpise jako bílé tuhé látky, která má teplotu tání 102 až 104 °C, $[\alpha]_D^{25}$= -8,01° (c=1, CH_3OH)].

Výchozí látka se dostane takto:

Metoda 1

Stupeň A

K roztoku 35,1 g trifenylfosfinu v 75 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok 21,6 ml diethyl-azodikarboxylátu v 25 ml tretrahydrofuranu. Jakmile se v reakční směsi začne tvořit sraženina, přidá se roztok 10 g R(+)-glycidolu a 17,3 g p-chlorfenolu v 10 ml tetrahydrofuranu a směs se míchá za teploty místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odpaří

za sníženého tlaku a získaný tuhý odparek se výjme směsí 250 ml hexanu a 250 ml diethyletheru. Po odstranění nerozpustného podílu filtrací a promytí směsí 250 ml hexanu a 250 ml diethyletheru se spojené organické fáze odpaří za sníženého tlaku a poskytnou olej, jehož destilací se dostane 4-chlorfenyl-S(+)-glycidylether ve formě oleje, který má teplotu varu 112 °C/200 Pa, $[\alpha]_D^{25}$= +4,81° (c=1, $CHCl_3$)].

Stupeň B

Roztok 15,5 g 4-chlorfenyl-S(+)-glycidyletheru v 25 ml methanolu se přidá ke 100 ml amoniaku v uzavřené tlakové láhvi za teploty -78 °C. Uzavřená láhev se zahřívá na olejové lázni na teplotu 40 °C po dobu 18 hodin, potom se ochladí na teplotu -78 °C a otevře. Rozpouštědlo se odpaří a dostane se (-)-3-(4-chlorfenoxy)-2S-hydroxypropylamin jako bílá tuhá látka, která má teplotu tání 107 až 111 °C, $[\alpha]_D^{25}$= -4,67° (c=1, $CHCl_3$).

Metoda 2

K roztoku 4,5 g kyseliny L(-)-dibenzoylvinné v 10 ml methanolu se přidá roztok 5 g (±)-3-(4-chlorfenoxy)-2--hydroxypropylaminu v 10 ml methanolu. Baňka se propláchne 5 ml methanolu a přidá ke směsi solí. Tato směs se ochlazuje na teplotu 0 °C do začátku krystalizace. Po 3 hodinách se směs solí filtruje a poskytne 4,9 g tuhé látky. Tato látka se rozpustí v 58 ml methanolu a filtruje a poté se přidává přibližně 50 ml diethyletheru, až k dosažení bodu zákalu. Rychlá krystalizace nastane za teploty místnosti a poskytne 4,2 g připravované sloučeniny. Rekrystalizace se opakuje za použití minimálního množství horkého methanolu a diethyletheru k získání bílé tuhé látky, která má teplotu tání 187 až 188 °C, $[\alpha]_D^{25}$= -72,9° (c=1, CH_3OH). Tato sůl se rozpustí v 2-normálním roztoku hydroxidu sodného a vodná vrstva se

třikrát extrahuje vždy 50 ml methylenchloridu. Spojené organické extrakty se vysuší bezvodým síranem hořečnatým, filtrují a odpaří za sníženého tlaku. Získá se (-)-3-(4--chlorfenoxy)-2S-hydroxypropylaminu, který má teplotu tání 107 až 111 °C, $[\alpha]_D^{23}$= -3,7° (c=1, CH_3OH).

Příklad 2

Způsob výroby (+)-trans-2R-[(4-chlorfenoxy)methyl]-7a--(3,4-dichlorfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol--5(6H)-onu
[diastereoisomer sloučeniny z příkladu 1, varianta způsobu a)]

Reakce (+)-3-(4-chlorfenoxy)-2R-hydroxypropylaminu způsobem analogickým jako v příkladu 1 poskytne sloučeninu pojmenovanou v nadpise jako bílou tuhou látku, která má teplotu tání 102 až 104 °C, $[\alpha]_D^{25}$= +7,97° (c=1, CH_3OH).

Výchozí látka se dostane analogicky jako je popsáno v příkladu 1, buď za použití metody 1, přičemž se vychází z (S)-(-)-glycidolu, kdy stupeň A skýtá 4-chlorfenyl-S(-)--glycidylether jako olej [$[\alpha]_D^{25}$= -3,9° (c=1, $CHCl_3$)] a stupeň B poskytuje (+)-3-(4-chlorfenoxy)-2R-hydroxypropyl-amin jako bílou tuhou látku [teplota tání 104 až 107 °C, $[\alpha]_D^{25}$= +5,77° (c=1, $CHCl_3$)] nebo za použití metody 2, kde se vychází z ekvivalentního množství kyseliny D(+)-dibenzoylvinné na místo kyseliny L(-)-dibenzoylvinné a kdy se dostane (+)-3-(4-chlorfenoxy)-2R-hydroxypropylamin [teplota tání 108 až 110 °C, $[\alpha]_D^{23}$= +3,6° (c=1, CH_3OH)].

Příklad 3

Způsob výroby (±)-trans-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-7a--(3,4-dichlorfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-

-5(6H)-onu a (±)-cis-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-7a-(3,4-di--chlorfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6H)--onu
[racemát enantiomerů z příkladů 1 a 2: R_3 a $-CH_2Y-$ nesou řetězec ve vzájemné poloze trans a odpovídají cis-racemátu, varianta způsobu a)]

Směs 24,5 g kyseliny 3-(3,4-dichlorbenzoyl)propionové a 20 g 3-(4-chlorfenoxy)-2-hydroxypropylaminu se nechá reagovat analogicky jako je popsáno v příkladu 1. Velmi rychlá chromatografie se provádí na 750 g oxidu křemičitého za použití 5000 ml směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 99,5:0,5 jako elučního činidla a dostane se rychle pohybující se produkt a pomalu pohybující se produkt. Gumovita látka, získána po odpaření rozpouštědla z rychleji pohybujícího se produktu, se krystaluje ze směsi methylenchloridu a diethyletheru a poskytne první sloučeninu pojmenovanou v nadpise, která má teplota tání 126 °C. Druhá sloučenina pojmenovaná v nadpise se získá jako pomaleji se pohybující cis-sloučenina podobným způsobem.

Výcghozí sloučenina se dostane analogicky jako je popsáno v příkladu 1, metoda 1, stupeň B, z výchozího 4-chlorfenylglycidyletheru, přičemž na místo amoniaku při teplotě -78 °C se použije vodný roztok hydroxidu amonného za teploty 30 °C. Dostane se 3-(4-chlorfenoxy)-2-hydroxypropylamin jako bílá tuhá látka, která má teplotu tání 85 až 87 °C.

Příklad 4

Způsob výroby (±)-trans-2-[(4-karboxyfenoxy)methyl]-7a-(4--chlorfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6H)--onu
[obecného vzorce I, kde X = Y = O, Z = CH_2, R_3 = 4-chlorfenyl, R_4 = 4-COOH, R_5 = H, racemát, R_3 a $-CH_2Y-$ nesou

řetězec ve vzájemné poloze trans, odpovídá sodné soli, varianta způsobem b) + tvorba soli]

K roztoku 8,0 g (±)-trans-2-[[4-/(2-trimethylsilyl-ethoxy)carbonyl/fenoxy]methyl]-7a-(4-chlorfenyl)-2,3,7,7a--tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6H)-onu (sloučenina z příkladu 51) ve 100 ml tetrahydrofuranu se přikape roztok 38 ml 1-molárního tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuranu a směs se míchá za teploty místnosti po dobu 16 hodin. Po odpaření reakční směs dosucha na rotační odparce se získaná gumovitá látka rozpustí v ethylacetátu a organický roztok se promyje 10 ml ledově chladné 0,5-normální kyseliny chlorovodíkové, vodou, roztokem chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a filtruje. Filtrát se odpaří za sníženého tlaku a poskytne sloučeninu pojmenovanou v nadpise ve formě volné kyseliny, jako krystalickou tuhou látku.

^{1}H-NMR spektrum [$CDCl_3$, $(CD_3)_2SO$]: δ 2,12 (1H, m), 2,45 - 2,68 (2H, m), 2,78 (1H, m), 3,17 (1H, dd), 4,02 (2H, m), 4,18 (1H, dd), 4,39 (1H, m), 6,95 (2H, d), 7,36 (2H, d), 7,43 (2H, d), 7,93 (2H, d), 12,10 (1H, široký singlet) ppm.

Tato kyselina se rozpustí ve směsi 40 ml methanolu a 10 ml methylenchloridu a potom zpracuje s 1,8 ml 1-molárního roztoku methoxidu sodného v methanolu za teploty místnosti během 5 minut. Směs se odpaří za sníženého tlaku a získaný odparek se trituruje s diethyletherem. Dostane se sloučenina pojmenovaná v nadpise ve formě sodné soli, jako bílá tuhá látka, která má teplotu tání vyšší než 200 °C.

Dále uvedené sloučeniny obecného vzorce I se dostanou analogickým způsobem z odpovídajících výchozích látek.

Zkratky mají tyto významy: Phe znamená fenyl, rac. označuje racemát, Me znamená methyl a DH značí dihydro.

Příklad č.	X	Y	Z	R_3	R_4	R_5	Isomerní forma	Varianta způsobu	Analogicky jako v příkl.č.	t.t.
5	O	O	CH_2	Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	95-97°
6	O	O	CH_2	Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	14)
7	O	O	CH_2	4-Cl-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	99-100°
8	O	O	CH_2	4-Cl-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	76-78°
9	O	O	CH_2	4-F-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	99-100°
10	O	O	CH_2	4-F-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	76-78°
11	O	O	CH_2	4-MeO-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	128°
12	O	O	CH_2	4-MeO-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	117°
13	O	O	CH_2	4-F,3-CF_3-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	101,5-103,5°
14	O	O	CH_2	4-F,3-CF_3-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	88,5-90,5°
15	O	O	CH_2	Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	141-142°
16	O	O	CH_2	Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	157-158°
17	O	O	CH_2	4-PheO-Phe	4-Cl	H	trans rac	a)	3	81-82°
18	O	O	CH_2	4-PheO-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	15)
19	O	O	$C(CH_3)_2$	4-Cl-Phe	4-Cl	H	trans rac	a)	3	124-126°
20	O	O	$C(CH_3)_2$	4-Cl-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	117-119°
21	O	O	$C(CH_3)_2$	4-PheO-Phe	4-Cl	H	trans rac	a)	3	120-121°
22	O	O	$C(CH_3)_2$	4-PheO-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	
23	O	O	CH_2	1-naftyl	4-Cl	H	trans rac	a)	3	166-167°
24	O	O	CH_2	1-naftyl	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	

Příklad č.	X	Y	Z	R_3	R_4	R_5	Isomerní forma	Varianta způsobu	Analogicky jako v příkl.č.	t.t.
25	O	O	CH_2	2-naftyl	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	137°
26	O	O	CH_2	2-naftyl	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	145°
27	O	O	CH_2	9,10-DH-fen--anthren-2-yl	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	142-144°
28	O	O	CH_2	9,10-DH-fen--anthren-2-yl	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	118-120°
29	O	O	CH_2	4-pyridyl	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	131-133°
30	O	O	CH_2	4-pyridyl	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	140-143°
31	O	O	CH_2CH_2	4-PheO-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	127°
32	O	O	CH_2CH_2	4-PheO-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	
33	O	O	CH_2CH_2	Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	124-126°
34	O	O	CH_2CH_2	Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	144-145°
35	O	O	CH_2	4-Cl-Phe	4-Cl	3-Cl	trans rac.	a)	3	116-119°
36	O	O	CH_2	4-Cl-Phe	4-Cl	3-Cl	cis rac.	a)	3	127-129°
37	O	O	CH_2	3,4-diCl-Phe	3-Cl	4-Cl	trans rac.	a)	3	105-108°
38	O	O	CH_2	3,4-diCl-Phe	3-Cl	4-Cl	cis rac.	a)	3	126-128°
39	O	O	CH_2	4-Cl-Phe	4-OMe	H	trans rac.	a)	3	104-106° 16)
40	O	O	CH_2	4-Cl-Phe	4-OMe	H	cis rac.	a)	3	
41	O	O	CH_2	2-naftyl	4-OMe	H	trans rac.	a)	3	128-130° 17)
42	O	O	CH_2	2-naftyl	4-OMe	H	cis rac.	a)	3	

Příklad č.	X	Y	Z	R_3	R_4	R_5	Isomerní forma	Varianta způsobu	Analogicky jako v příkl.č.	t.t.
43	O	S	CH_2	3,4-diCl-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	80-83°
44	O	S	CH_2	3,4-diCl-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	76-79°
45	S	O	CH_2	4-Cl-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3[1)2)]	132-133,5°
46	S	O	CH_2	4-Cl-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3[1)2)]	100-102°
47	O	O	CH_2	4-Cl-Phe	4-COOMe	H	trans rac.	a)	3[3)4)]	138-140°[9)]
48	O	O	CH_2	4-Cl-Phe	4-COOMe	H	cis rac.	a)	3[3)4)]	52°[10)]
49	O	O	CH_2	4-PheO-Phe	4-COOMe	H	trans rac.	a)	47	101-103°
50	O	O	CH_2	2-naftyl	4-COOMe	H	trans rac.	a)	47	119-121°
51	O	O	CH_2	4-Cl-Phe	4-$COO(CH_2)_2SiMe_3$	H	trans rac.	a)	3[5)6)]	92-93°
52	O	O	CH_2	4-Cl-Phe	4-$COO(CH_2)_2SiMe_3$	H	cis rac.		3[5)6)]	122-124°
53	O	O	CH_2	9,10-DH-fenanthren-2-yl	4-$COO(CH_2)_2SiMe_3$	H	trans rac.	a)	51	51-56°
54	O	O	CH_2	9,10-DH-fenanthren-2-yl	4-$COO(CH_2)_2SiMe_3$	H	cis rac.	a)	52	49-54°
55	O	O	CH_2	9,10-DH-fenanthren-2-yl	4-COOH	H	trans rac.	b)	4[7)]	>250°[11)12)]
56	O	O	CH_2	9,10-DH-fenanthren-2-yl	4-COOH	H	cis rac.	b)	4[8)]	>250°[11)13)]
57	O	O	CH_2	3-pyridyl	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	83-85°

Příklad č.	X	Y	Z	R_3	R_4	R_5	Isomerní forma	Varianta způsobu	Analogicky jako v příkl.č.	t.t.
58	O	O	CH_2	3-pyridyl	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	138-140°
59	O	O	CH_2	2-pyridyl	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	98-100°
60	O	O	CH_2	2-pyridyl	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	98-100°
61	O	O	CH_2	4-Cl-Phe	3-CF_3	H	trans rac.	a)	3	113-115°

Vysvětlivky k tabulce:

1) Velmi rychlá chromatografie se provádí na 2 g oxidu křemičitého, za použití 50 ml směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:5, čímž se dostane trans-isomer jako první látka a cis-isomer jako druhá látka.

2) N-terc.-Butoxykarbonyl-3-(4-chlorfenoxy)-2-merkapto-propylamin, jako výchozí látka obecného vzorce III, se vyrobí takto:

Stupeň A: K míchané směsi 262 mg di-terc.-butyldikarbonátu v 10 ml methylenchloridu se přidá 0,6 ml 2-normálního roztoku hydroxidu sodného a potom 242 mg 3-(4-chlorfenoxy)-2-hydroxypropylaminu, a směs se míchá, dokud se nedostane ve formě čirého roztoku. Reakční směs se promyje 3 ml vody a 2 ml roztoku chloridu sodného, potom vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří ze sníženého tlaku. Dostane se N-terc.-butoxykarbonyl-3-(4-chlorfenoxy)-2-hydroxypropylamin, který tvoří olej.

Stupeň B: K roztoku 629 mg trifenylfosfinu ve 2 ml tetrahydrofuranu se za teploty 0 °C přidá 473 µl diisopropyl-azodikarboxylátu pod dusíkovou atmosférou a získaná směs ve formě suspenze se míchá za teploty 0 °C po dobu 30 minut. K výše charakterizované směsi ve formě suspenze se přikape roztok 362 mg produktu ze stupně A a 172 µl kyseliny thiooctové ve 2 ml tetrahydrofuranu a vše se nechá zahřát na teploty místnosti přes noc. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a dostane se surový produkt, který se podrobí velmi rychlé chromatografii na 18 g oxidu křemičitého za použití 300 ml směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:3 jako elučního činidla. Dostane se thioester N-

-terc.-butoxykarbonyl-3-(4-chlorfenoxy)-2-merkaptopropylaminu s kyselinou octovou, který má formu oleje.

Stupeň C: K roztoku 7,4 g produktu ze stupně B ve 200 ml methanolu se přidá 2,7 ml 15-normálního roztoku hydroxidu amonného a směs se míchá po dobu 16 hodin. Reakční směs se potom vylije na 13 ml studené 3-normální kyseliny chlorovodíkové a extrahuje 300 ml diethyletheru. Spojené organické extrakty se promyjí 10 ml roztoku chloridu sodného, vysuší bezvodým síranem hořečnatým a odpaří za sníženého tlaku. Dostane se surový produkt, který se podrobí velmi rychlé chromatografii na 150 g oxidu křemičitého za použití 1000 ml směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 15:85. Tak se dostane amin.

3) Velmi rychlá chromatografie se provádí na 100 g oxidu křemičitého za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:1. Dostane se trans-isomer jako rychle se pohybující látka a cis-isomer jako pomalu se pohybující látka.

4) 3-(4-Methoxykarbonylfenoxy)-2-hydroxypropylamin, jako výchozí látka obecného vzorce III, se získá takto:

Stupeň A: Methyl-(4-hydroxybenzoát) se nechá reagovat s epichlorhydrinem v acetonitrilu za přítomnosti uhličitanu draselného a poskytne 4-methoxykarbonylfenylglycidylether, který tvoří bílá tuhá látka.

Stupeň B: Sloučenina ze stupně A se nechá reagovat s amoniakem v methanolu za teploty místnosti v uzavřené tlakové nádobě a dostane se amin, který je ve formě bílé tuhé látky.

5) Velmi rychlá chromatografie se provádí na 30 g oxidu křemičitého, za použití 250 ml směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1:4. Dostane se trans-isomer jako rychle se pohybující látka a cis-isomer jako pomalu se pohybující látka.

6) 3-[[4-/(2-Trimethylsilyl)ethoxy/karbonyl]fenoxy]-2--hydroxypropylamin, jako výchozí látka obecného vzorce III, se získá takto:

Stupeň A: Kyselina 4-hydroxybenzoová v tetrahydrofuranu se nechá reagovat s 2-trimethylsilylethanolem v přítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu. Výsledný olej se podrobí velmi rychlé chromatografii na oxidu křemičitém, za použití methylenchloridu, čímž se dostane ester 2-trimethylsilylethanolu s kyselinou 4-hydroxybenzoovou.

Stupeň B: Sloučenina ze stupně A se nechá reagovat s epichlorhydronem v acetonitrilu za přítomnosti uhličitanu draselného. Obvyklým zpracováním se dostane olej, který se podrobí velmi rychlé chromatografii na 70 g oxidu křemičitého, za použití 600 ml směsi methylenchloridu a methanolu v poměru 95,5:0,5. Získá se [4-/(2-trimethylsilyl)ethoxy/karbonyl]fenylglycidylether, který je ve formě oleje.

Stupeň C: Ether získaný ve stupni B se nechá reagovat s amoniakem v ocelové uzavřené nádobě jak je popsáno v příkladu 1, metoda 1, část B, s tím rozdílem, že se směs zahřívá na teplotu 50 °C na olejové lázni po dobu 16 hodin. Po odpaření přebytku amoniaku a methanolu za sníženého tlaku se dostane amin, který tvoří hnědá tuhá látka.

7) Ve formě volné kyseliny a ve formě sodné soli, přitom se vychází ze sloučeniny z příkladu 53.

8) Ve formě volné kyseliny a ve formě sodné soli, přitom se vychází ze sloučeniny z příkladu 54.

9) Světle žlutá tuhá látka, ze směsi ethylacetátu s hexanem.

10) Sublimace, světle žlutá tuhá látka, ze směsi ethylacetátu s hexanem.

11) Pro sodnou sůl.

12) ^{1}H-NMR spektrum (D_2O): 1,58 (1H, m), 2,00 -2,60 (8H, m), 3,20 - 3,63 (4H, m), 6,40 (2H, d), 6,60 - 7,38 (7H, m), 7,60 (2H, d) ppm.

13) ^{1}H-NMR spektrum (D_2O): 1,80 (1H, m), 2,05 - 2,64 (8H, m), 3,25 (1H, m), 3,42 (1H, m), 4,04 (1H, m), 4,38 (1H, m), 6,40 (2H, d), 6,63 - 7,23 (7H, m), 7,62 (2H, d) ppm.

14) ^{1}H-NMR spektrum: 2,23 (1H, m), 2,56 - 2,63 (2H, m), 2,78 (1H, m), 2,90 (1H, dd), 3,60 (1H, dd), 3,78 (1H, dd), 4,38 (1H, dd), 4,47 (1H, m), 6,60 (2H, d), 7,18 (2H, d), 7,30 - 7,45 (5H, m) ppm.

15) ^{1}H-NMR spektrum: 2,12 (1H, m), 2,47 - 3,80 (3H, m), 2,91 (1H, dd), 3,62 (1H, dd), 3,80 (1H, dd), 4,01 (1H, dd), 4,43 (1H, m), 6,64 (2H, d), 6,99 - 7,58 (11H) ppm.

16) ^{1}H-NMR spektrum: 2,21 (1H, m), 2,45 - 2,92 (4H, m), 3,61 (1H, dd), 3,79 (3H, s), 3,80 (1H, dd), 4,38 (1H,

dd), 4,43 (1H, m), 6,62 (2H, d), 6,79 (2H, d), 7,33 (2H, d), 7,40 (2H, d) ppm.

17) ^{1}H-NMR spektrum: 2,18 (1H, m), 2,63 (2H, m), 2,81 (1H, m), 2,98 (1H, dd), 3,59 (1H, dd), 3,76 (3H, s), 3,79 (1H, dd), 4,40 (1H, dd), 4,58 (1H, m), 6,59 (2H, d), 6,71 (2H, d), 7,45 - 8,0 (7H, m) ppm.

Sloučeniny obecného vzorce I ve volné formě nebo popřípadě ve formě fyziologicky přijatelné soli, zde dále zkráceně označované jako "přípravky podle tohoto vynálezu", projevují farmaceutický účinek a působí zvláště jako hypoglykemické přípravky. Tyto látky jsou tak určeny pro použití jako farmaceutika, například při ošetřování cukrovky.

To je doloženo obvyklými testy, například orientační zkouškou in vitro L6 myocytů buněčné linie svalové hmoty krysy.

Orientační zkouškou na L6 myocytech se stanovují přímé účinky při koncentracích přípravků 1 až 300 µmol na využití glukózy v buněčné linii svalové hmoty krysy. L6 myoblasty krysy (American Type Culture Collesction) se uchovávají v Eagleově prostředí modifikovaném podle Dulbecco (DMEM, Gibco), s obsahem 5 µmol glukózy a 10 % telecího serového doplňku. L6 myoblasty se umístí na mikrotitrační desky s 96 jamkami, při hustotě 3000 buněk na jamku. Při experimentech prováděných v 11. nebo 13. den po umístění na desku se používají různé myocyty. Všechny testované přípravky jsou rozpuštěny v 1% dimethylsulfoxidu (DMSO) v testovaném prostředí zbaveném sera. Dimethylsulfoxid nemá účinek na využití glukózy. Každý experiment zahrnuje dále popsané vnitřní

kontroly: voda, glukózový standard (300 mg/dl), slepé prostředí, kontrolní prostředí, ciglitazonový standard (30 µmol) a sestrojení křivky dávka inzulinu - odezva (0,03 až 1 µmol). Všechny sloučeniny se testují čtyřikrát při každém experimentu, při koncentracích 1, 3, 10, 30, 100 a 300 µmol. Buňky L6 se uvádějí do styku s testovanou sloučeninou a s DMEM obsahujícím 15 µmol glukózy po dobu 20 hodin. Využití glukózy se hodnotí měřením glukózy zbývající v prostředí za použití glukózo oxidázové zkoušky (Ciba-Corning #S1004B). Hodnota EC_{50} je koncentrace testovaného přípravku, určená k dosažení 50 % maximální odezvy proti kontrolnímu stanovení.

Antidiabetický účinek se zjišťuje in vivo, například při ob/ob hypoglykemickém testu na samcích ob/ob myší, kteří obdrželi 1 až 200 mg/kg léčivé látky. Myši ve věku přibližně 2 až 3 měsíců, o hmotnosti okolo 30 g, se udržují v prostoru s řízenou teplotou okolí 22 °C a cyklem světlo - tma v trvání 12 a 12 hodin po dobu alespoň 7 dnů před orientační zkouškou a potom během testování. Myším je při ob/ob orientační zkoušce podle libosti dostupná potrava Purina rodent chow a voda. Pro každou zkoušku se myši rozdělí do srovnatelných skupin a umístí po ošetřovaných skupinách (6 myší na skupinu) na základě počáteční hladiny glukózy v krvi den před orientační zkouškou (den 0). Zvířata dostávají dávku jednou denně po dobu 3 dnů buď s vehikulem (0,5% karboxymethylcelulózy s 0,2 % Tween-80) nebo testovanou sloučeninou ve vehikulu. Zvířata obdrží 0,1 ml/10 g tělesné hmotnosti, přičemž podávání se provádí orálně žaludeční sondou. V den 1 se stanoví hladina glukózy v krvi na základě vzorku odebraného z konce ocasu za 2 a 4 hodiny po podání dávky. V den 3 se stanoví hladina glukózy v krvi na základě vzorku odebraného z konce ocasu za 2, 4 a 8 hodin po podání dávky. Hladina glukózy v krvi se měří glukózo oxidázovou metodou (YSI Model 27, Yellow Springs, Ohio, USA). Pozorování chování se provádí v den 2 před podáním dávky a v den 3 před hodinou

4 časového období vzorkování po podání dávky. Tato pozorování jsou založena na 10 ukazatelích chování a zahrnují průjem, úmrtnost, slzení, pohyb, vztyčení chlupů, záškuby, třes, polohu těla, rychlost dýchání a tělesnou teplotu. Ty jsou zvoleny podle údajů, které publikoval S. Irwin, Comprehensive observation assessment: 1a. A systematic, quantitative procedure for assessing the behavioral and physiological state of the mouse, v Psychopharmacologica 12, 222-257 /1968/.

Účinnost snižování hladiny glukózy se stanovuje porovnáním hladin glukózy u kontrolních zvířat s hladinami glukózy u zvířat ošetřených. Účinnost 100% představuje schopnost normalizovat hladiny glukózy na úroveň, ke které myši inklinují. Hodnota ED_{50}, vypočtená v den 3, je množství testovaného přípravku potřebné k dosažení 50 % maximální účinnosti při schopnosti přípravku normalizovat hladiny glukózy v krvi.

Přípravky podle tohoto vynálezu jsou proto určeny k použití jako hypoglykemické přípravky, například pro ošetřování cukrovky. Dávka přípravku podle tohoto vynálezu účinná antidiabeticky se bude měnit v závislosti například na jednotlivém použitém přípravku, způsobu podání a obtížnosti stavu, který se má ošetřovat. Avšak indikovaná denní dávka je od přibližně 50 mg do zhruba 600 mg za den, výhodně od přibližně 100 mg do zhruba 300 mg za den nebo okolo 500 mg za den, přičemž obvykle se podává v dělených dávkách až čtyřikrát denně. Přípravky podle tohoto vynálezu mohou být podávány způsobem, který je podobný známým běžným způsobům pro výše uvedená použití.

Bylo stanoveno, že přípravek, kterým je sloučenina z příkladu 3a, to znamená (±)-trans-2-[(4-chlorfenoxy)methyl]-7a-(3,4-dichlorfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-

-b]oxazol-5(6H)-on, má hodnotu EC_{50} zhruba 14 μmol při L6 myocytovém testu a přibližně 62 mg/kg při testu ob/ob hypoglykemie. Výhodný přípravek podle tohoto vynálezu, sloučenina z příkladu 1, to znamená (-)-trans-2S-[(4-chlorfenoxy)methyl]-7a-(3,4-dichlorfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6H)-on, má hodnotu EC_{50} okolo 10 μmol při L6 myocytovém testu a projevuje významný účinek od přibližně 20 do 170 mg/kg při testu ob/ob hypoglykemie.

Využitelnost

Pro použití uvedené výše se přípravky podle tohoto vynálezu mohou podávat orálně nebo parenterálně, jako takové nebo smíchané s běžnými farmaceutickými ředidly a nosnými látkami. Tyto přípravky se mohou podávat obvyklým způsobem, zvláště enterálně, například orálně, v takových formách, jako jsou tablety, dispergovatelné prášky, granule, kapsle, sirupy a elixíry, a parenterálně, jako roztoky nebo emulze. Tyto farmaceutické přípravky mohou obsahovat přibližně až 90 % účinné látky v kombinaci s nosnou látkou nebo pomocnými prostředky.

Kapsle obsahující účinné látky uvedené dále, se mohou připravit obvyklým technickým postupem a jsou vhodné pro ošetřování cukrovky v dávce jedné nebo dvou kapslí dvakrát až čtyřikrát denně.

Složka	Hmotnost (mg)
sloučenina z příkladu 1	250
laktóza	445
koloidní křemík	50
kyselina stearová	5
celkem	750

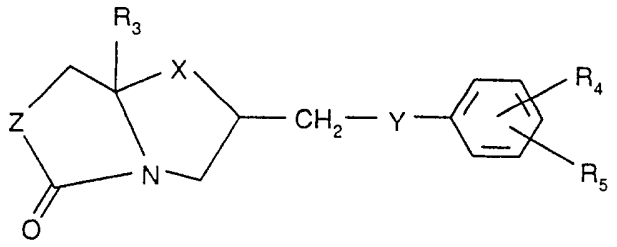
Tento vynález také skýtá farmaceutické přípravky obsahující přípravek podle tohoto vynálezu dohromady s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou nebo ředidlem. Takové přípravky se mohou vyrobit obvyklým způsobem, smícháním přípravku podle tohoto vynálezu dohromady s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou nebo ředidlem. Formy dávkové jednotky obsahují například od přibližně 25 mg do zhruba 500 mg účinné látky.

1295-95

JUDr. Ivan KOREČEK
Advokátní a patentová kancelář
160 00 Praha 6, Na baště sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Sloučenina obecného vzorce I



(I),

ve kterém

X a Y znamenají vždy nezávisle na sobě atom kyslíku nebo síry,

Z představuje skupinu vzorce $-CR_1R_2-$ nebo $-CR_1R_2C_2H_2-$,

kde R_1 a R_2 znamenají vždy nezávisle na sobě atom vodíku nebo nižší alkylovou skupinu,

R_3 představuje fenylovou skupinu, která je popřípadě monosubstituována nebo disubstituována nezávisle na sobě atomem halogenu, nižší alkylovou skupinou, nižší alkoxyskupinou nebo trifluormethylem, nebo znamená bifenyl, fenoxyfenyl, naftyl, 9,10-dihydrofenanthryl nebo pyridyl a

R_4 a R_5 znamenají každý nezávisle na sobě atom vodíku, atom halogenu, nižší alkylovou skupinu, nižší alkoxyskupinu, trifluormethyl nebo skupinu vzorce $-COOR_6$,

kde R_6 představuje atom vodíku, nižší alkylovou skupinu nebo tri(nižší)alkylsilyl(nižší)alkylovou

skupinu,

podle potřeby ve volné formě nebo ve formě soli.

2. Sloučenina podle nároku 1, obecného vzorce I, ve kterém

X a Y mají význam vymezený v nároku 1,

Z znamená skupinu vzorce $-CH_2-$, $-C(CH_3)_2-$ nebo $-CH_2CH_2-$,

R_3 znamená fenylovou skupinu, popřípadě monosubstituovanou nebo disubstituovanou nezávisle na sobě atomem halogenu, methoxyskupinou nebo trifluormethylem, 4-fenoxyfenyl, naftyl, 9,10-dihydrofenanthryl nebo pyridyl,

R_4 znamená atom vodíku, atom halogenu, methoxyskupinu, trifluormethyl nebo skupinu vzorce $COOR_6$,

kde R_6 znamená atom vodíku, methyl nebo (2-trimethylsilyl)ethyl a

R_5 znamená atom vodíku nebo atom halogenu,

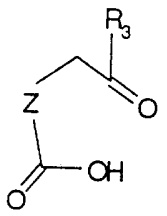
podle potřeby ve volné formě nebo ve formě soli.

3. (-)-trans-2S-[(4-Chlorfenoxy)methyl]-7a-(3,4-dichlorfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrrolo[2,1-b]oxazol-5(6H)-on, podle potřeby ve volné formě nebo ve formě soli.

4. Způsob výroby sloučeniny podle nároku 1, v y z n a č u j í c í s e t í m, že se

a) pro výrobnu sloučenin obecného vzorce I, ve kterém

R_6 má jiný význam než je atom vodíku, nechá reagovat sloučenina obecného vzorce II

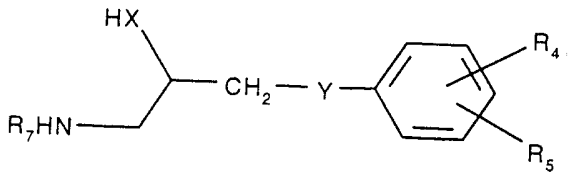


(II),

ve kterém

R_3 a Z mají význam uvedený v nároku 1,

se sloučeninou obecného vzorce III



(III),

ve kterém

X, Y, R_4 a R_5 mají význam uvedený v nároku 1 a

R_7 představuje atom vodíku nebo skupinu chránicí amin, nebo

b) pro výrobu sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_6 znamená atom vodíku, hydrolýzuje se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R_6 znamená nižší alkylovou skupinu nebo tri(nižší)alkylsilyl(nižší)alkylovou skupinu,

a výsledná sloučenina obecného vzorce I se podle potřeby získá ve volné formě nebo ve formě soli.

3. Farmaceutický přípravek, v y z n a č u j í c í

s e t í m, že obsahuje sloučeninu podle některého z nároků 1 až 3 podle volby buď ve volné formě nebo ve formě farmakologicky přijatelné soli, dohromady s alespoň jednou farmaceuticky přijatelnou nosnou látkou nebo ředidlem.

JUDr. Ivan KOREČEK
Advokátní a patentová kancelář
160 00 Praha 6, Na baště sv. Jiří 9
P.O. BOX 275, 160 41 Praha 6
Česká republika