

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3784-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLOVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **28. 05. 96**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **02.06.95, 02.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95/9506563, 95/9506564**

(33) Země priority: **FR, FR**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **15. 04. 98**
(**Věstník č. 4/98**)

(86) PCT číslo: **PCT/FR96/00792**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/38444**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 413/04
C 07 D 417/04
C 07 D 263/06
C 07 D 275/04
C 07 D 231/56
A 61 K 31/42
A 61 K 31/425
A 61 K 31/415

(71) Přihlášovatel:

SYNTHELABO, Le Plessis-Robinson, FR;

(72) Původce:

Jegham Samir, Argenteuil, FR;

Puech Frédéric, Rueil Malmaison, FR;

Burnier Philippe, Maisons Laffitte, FR;

(74) Zástupce:

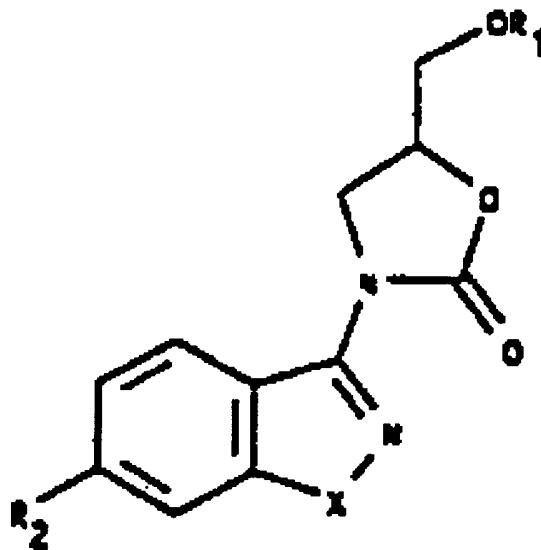
Hakr Eduard Ing., Přístavní 24, Praha 7,
17000;

(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty oxazolidinonu, způsob jejich přípravy a jejich terapeutické použití

(57) Anotace:

5-/Hydroxymethyl/oxazolidin-2-ony jsou substituované indazolovým, benzisoxazolovým nebo benzisothiazolovým kruhem a mají obecný vzorec I, ve kterém X znamená atom vodíku, atom síry nebo skupinu NR, kde R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a R₂ znamená buď i/ skupinu R₃O, ve které R₃ znamená atom vodíku nebo benzylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu nebo nitroskupinou nebo methyldioxy-skupinou, nebo methoxyethylenovou, butylovou, 4,4,4-trifluorbutylovou, 4,4,4-trifluor-3-hydroxybutylovou nebo 4,4,4-trifluorbut-2-enylovou skupinu, nebo ii/ skupinu -CH=CH-R nebo -CH₂-CH₂-R₄, ve které R₄ znamená atom vodíku nebo fenylovou, 3,3,3-trifluorpropylovou nebo 3,3,3-trifluor-2-hydroxypropylovou skupinu. Způsob přípravy uvedených sloučenin a jejich terapeutické použití.



CZ 3784-97 A3

Deriváty oxazolidinonu, způsob jejich přípravy a jejich terapeutické použití

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů isoindolů, zejména derivátů 5-(hydroxymethyl)oxazolidin-2-onu substituovaných v poloze 3 indazolovým, benzisoxazolovým nebo benzisothiazolovým jádrem, způsobu jejich přípravy a jejich použití v terapii.

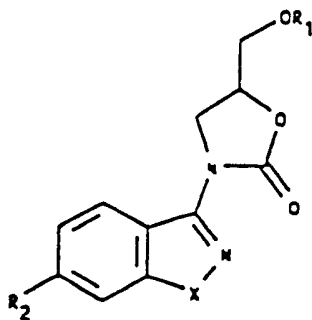
Dosavadní stav techniky

V patentové přihlášce EP-A-0 425 jsou popsány deriváty naftyloxazolidinu, které jsou účinné jako inhibitory monoamin-oxidázy (MAO).

Podstata vynálezu

Sloučeniny podle vynálezu odpovídají obecnému vzorci

I



(I)

ve kterém

X znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR, ve které R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R₂ znamená buď

i) skupinu R₃O, ve které R₃ znamená buď atom vodíku nebo benzylovou skupinu případně substituovanou

20.11.97

- 1a -

atomem halogenu nebo nitro-skupinou nebo methylen-
dioxy-skupinou, nebo methoxyethylovou, butylovou,
4,4,4-trifluorbutylovou, 4,4,4-trifluor-3-hydroxy-
butylovou nebo 4,4,4-trifluorbut-2-enylovou skupinu,

SUBSTITUTE SHEET

nebo

- ii) skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_4$ nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}_4$, kde R_4 znamená atom vodíku nebo fenylovou, 3,3,3-trifluorpropylovou nebo 3,3,3-trifluor-2-hydroxypropylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I mají jeden nebo dva asymetrické uhlíkové atomy. Mohou tedy existovat ve formě enantiomerů nebo diastereoisomerů. Všechny tyto jednotlivé formy, jakož i jejich směsi a to včetně racemických směsí tvoří rovněž součást vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom kyslíku a R_2 znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_4$, s výjimkou sloučenin, ve kterých R_4 znamená atom vodíku, existují ve formě isomerů cis a trans. Také tyto formy, stejně jako jejich směsi, tvoří součást vynálezu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_2 znamená skupinu OR_3 , kde R_3 znamená 4,4,4-trifluorbut-2-enylovou skupinu, existují ve formě isomerů cis nebo trans. Rovněž tyto formy, jakož i jejich směsi spadají do rozsahu vynálezu.

Výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- X znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR, ve které R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,
- R_1 znamená metylovou skupinu nebo atom vodíku a
- R_2 znamená skupinu R_3O , ve které R_3 znamená buď atom vodíku nebo benzylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu nebo nitro-skupinou nebo methyldioxy-skupinou, nebo methoxyetylovou, butylovou, 4,4,4-trifluorbutylovou, 4,4,4-trifluor-3-hydroxybutylovou nebo 4,4,4-trifluorbut-2-enylovou skupinu, ve formě enantiomerů nebo diastereoisomerů nebo směsí těchto různých forem, včetně racemických směsí.

Dalšími výhodnými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- X znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR, kde
 R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,
 R₁ znamená methylovou skupinu nebo atom vodíku a
 R₂ znamená skupinu -CH=CH-R₄ nebo skupinu -CH₂-CH₂-R₄, kde R₄ znamená vodík, fenylovou, 3,3,3-trifluorpropylovou nebo 3,3,3-trifluor-2-hydroxypropylovou skupinu,
 ve formě enantiomerů nebo diastereoisomerů nebo směsí těchto různých forem, včetně racemických směsí.

Výběrovými sloučeninami podle vynálezu jsou sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

- X znamená atom kyslíku,
 R₁ znamená methylovou skupinu nebo atom vodíku a
 R₂ znamená
 i) skupinu R₃O, ve které R₃ znamená buď atom vodíku nebo benzylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu nebo nitro-skupinou nebo methyldioxy-skupinou nebo methoxyethylovou, butylovou, 4,4,4-trifluorbutylovou, 4,4,4-trifluor-3-hydroxybutylovou nebo 4,4,4-trifluorbut-2-enylovou skupinu, nebo
 ii) skupinu -CH=CH-R₄ nebo -CH₂-CH₂-R₄, kde R₄ znamená atom vodíku nebo fenylovou, 3,3,3-trifluorpropylovou nebo 3,3,3-trifluor-2-hydroxypropylovou skupinu
 ve formě enantiomerů nebo diastereoisomerů nebo směsí těchto různých forem, včetně racemických směsí.

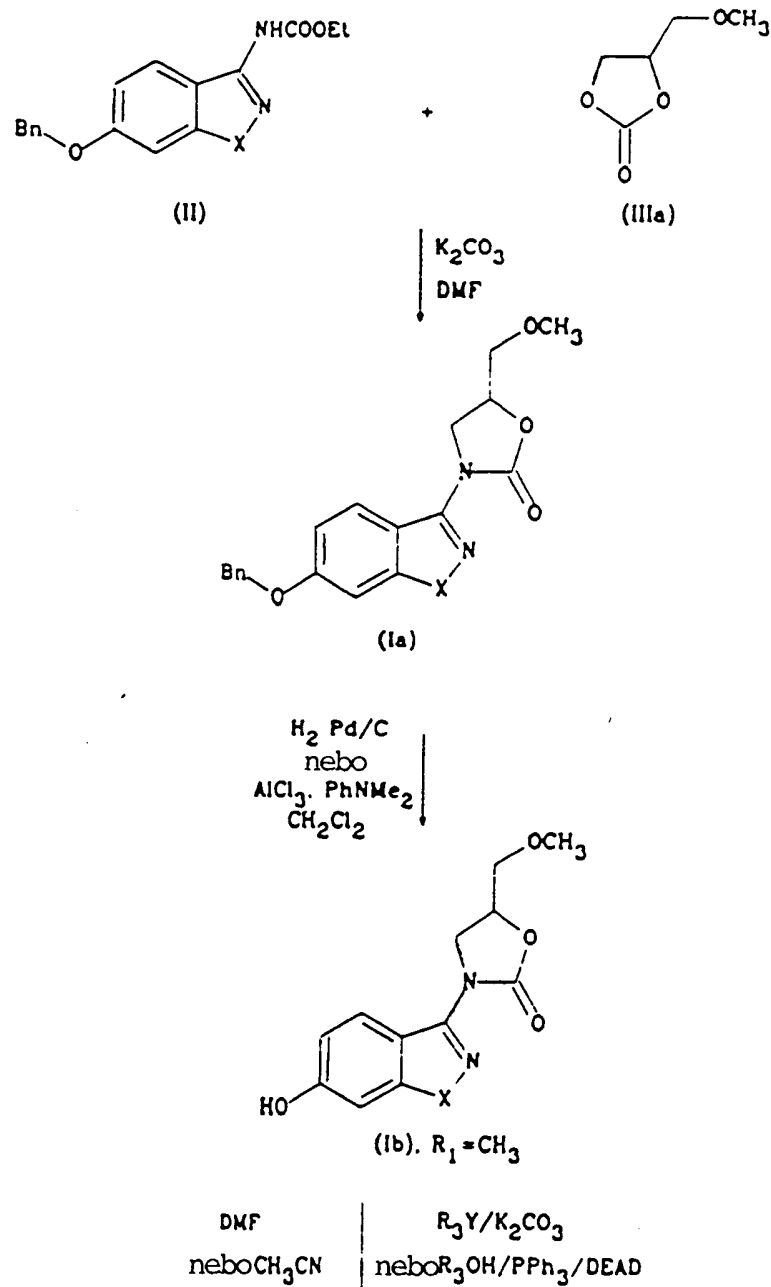
Z výše uvedených lze zejména uvést sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém

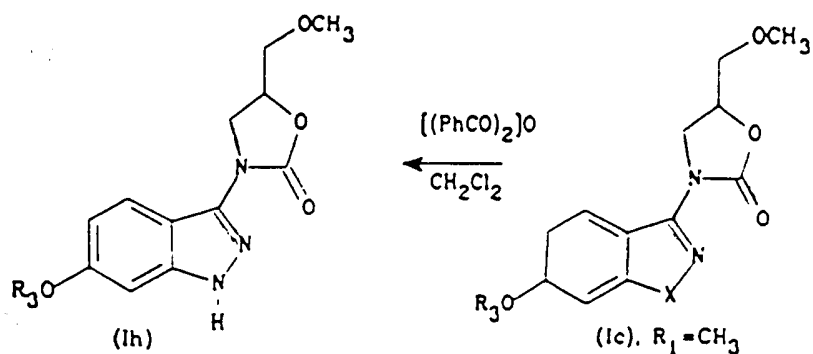
- X znamená atom kyslíku,
 R₁ znamená methylovou skupinu nebo atom vodíku a
 R₂ znamená buď hydroxylovou skupinu nebo fenylmethoxylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu nebo nitro-skupinou nebo methyldioxy-skupinou nebo 4,4,4-trifluorbutoxylovou skupinu nebo 4,4,4-trifluor-

3-hydroxybutoxylovou skupinu,
ve formě enantiomerů nebo diastereoisomerů nebo směsí těchto
různých forem, včetně racemických směsí,
přičemž lze zejména uvést (S)-5-methoxymethyl-3-/6-(4,4,4-
trifluorbutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená
methylovou skupinu a R_2 znamená skupinu OR_3 , mohou být připra-
veny podle následujícího reakčního schématu 1.

Reakční schéma 1



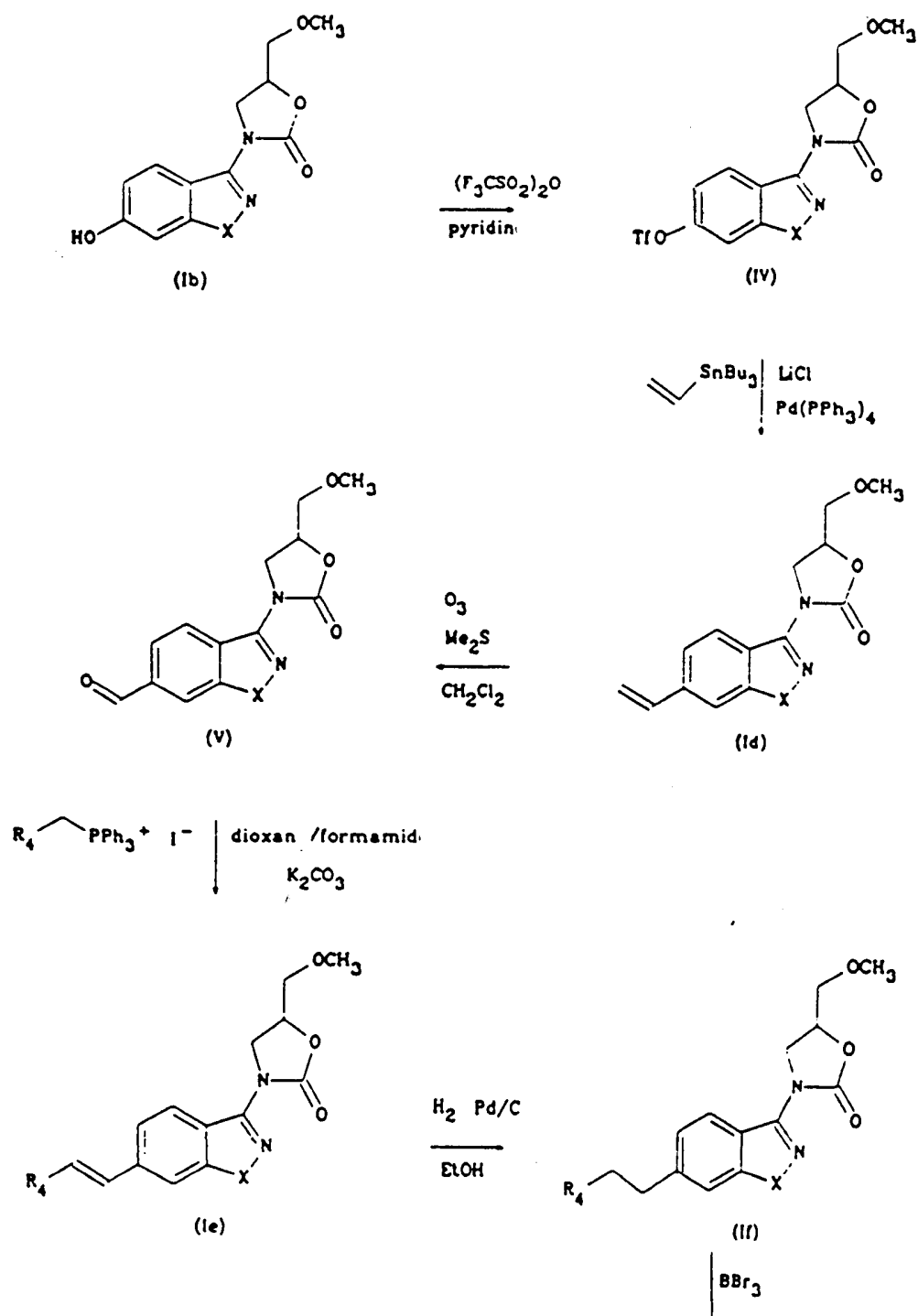


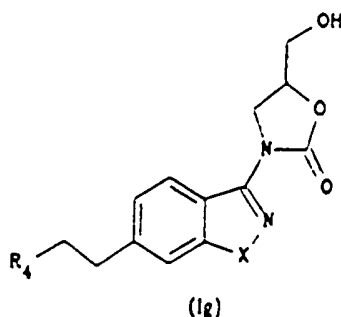
V rámci tohoto reakčního schématu se uvede v reakci derivát isoindolu obecného vzorce II s jedním z isomerů 4(R) nebo 4(S) 4-methoxymethyl-1,3-dioxalan-2-onu vzorce IIIa v přítomnosti uhličitanu draselného za vzniku isomeru 5(S) nebo 5(R) sloučeniny obecného vzorce Ia podle vynálezu. Potom se může debenzylovat sloučenina vzorce Ia katalytickou hydrogenací za klasických podmínek nebo za použití Lewisovy kyseliny, jakou je chlorid hlinitý, za vzniku isomeru 5(S) nebo 5(R) sloučeniny podle vynálezu vzorce Ib. Potom lze uvést v reakci sloučeninu vzorce Ib buď se sloučeninou vzorce R_3Y , kde R_3 má výše definovaný význam pro obecný vzorec I s výjimkou významů zahrnujících atom vodíku a nesubstituovanou benzylovou skupinu a Y znamená odlučitelnou skupinu, jakou je atom chloru nebo atom bromu nebo tosyloxy-skupina, v přítomnosti uhličitanu draselného nebo se sloučeninou vzorce R_3OH , kde R_3 má výše uvedený význam, v přítomnosti trifenylofosfinu a diethylazodikarboxylátu za vzniku isomerů 5(S) nebo 5(R) sloučenin vzorce Ic podle vynálezu, ve kterých R_3 má výše uvedený význam. V každé ze sloučenin vzorce II, Ia, Ib a Ic, X má některý z významů uvedených pro obecný vzorec I a Bn znamená benzylovou skupinu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém X znamená skupinu NH, mohou být připraveny podle sloučenin vzorce Ic, kde X znamená skupinu NCH_3 , demethylací pomocí benzoylperoxidu.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená methylovou skupinu a R_2 znamená skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-R_4$ nebo skupinu $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-R_4$, mohou být připraveny podle následujícího reakčního schématu 2.

Reakční schéma 2

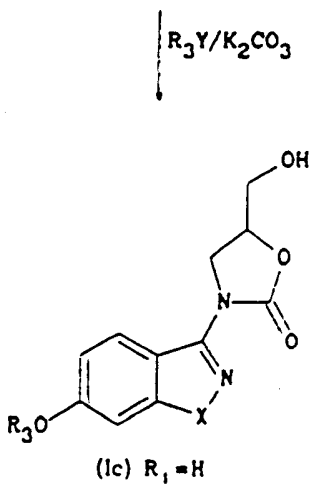
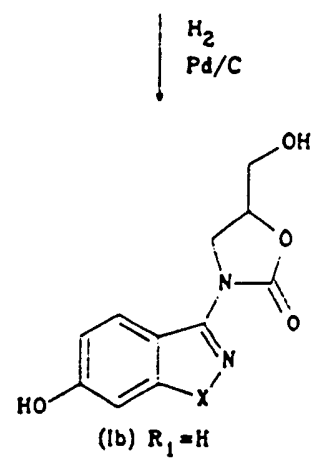
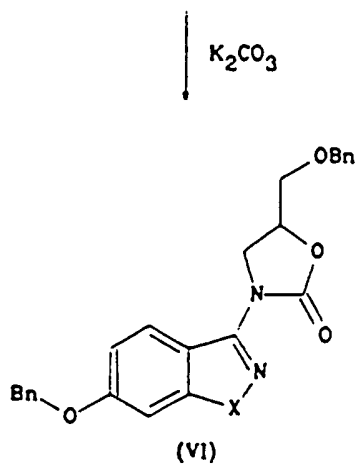
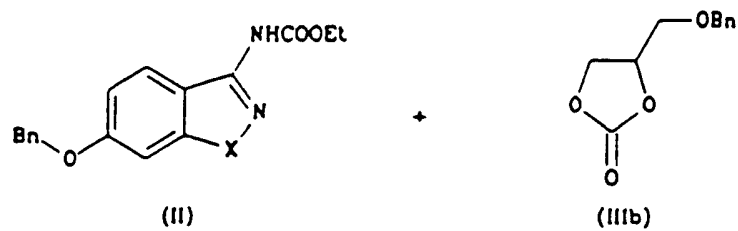




V rámci tohoto reakčního schématu se uvede v reakci sloučenina vzorce Ib podle vynálezu s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové. Takto získaná sloučenina vzorce IV se potom uvede v reakci s tributylvinylcínem v přítomnosti chloridu lithného a tetrakis(trifenylfosfin)palladiem. Sloučenina vzorce Id podle vynálezu se potom uvede v reakci s ozonem a potom s dimethylsulfidem v dichlormethanu, načež se získaná sloučenina vzorce V uvede v reakci s trifenylfosfoniumjodidem vzorce $R_4CH_2PPh_3^+I^-$, ve kterém R_4 má výše uvedený význam pro obecný vzorec I s výjimkou významu odpovídajícímu atomu vodíku, v přítomnosti uhličitanu draselného. Sloučenina vzorce Ie podle vynálezu, ve kterém R_4 má výše uvedený význam, se potom redukuje vodíkem v přítomnosti katalyzátoru za vzniku sloučeniny vzorce If podle vynálezu, ve kterém R_4 má výše uvedený význam. V každé ze sloučenin vzorce Ib, IV, Id, V, Ie a If X má výše uvedený význam pro obecný vzorec I.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku a R_2 znamená skupinu OR_3 , kde R_3 má výše uvedený význam pro obecný vzorec I, mohou být připraveny podle následujícího reakčního schématu 3.

Reakční schéma 3

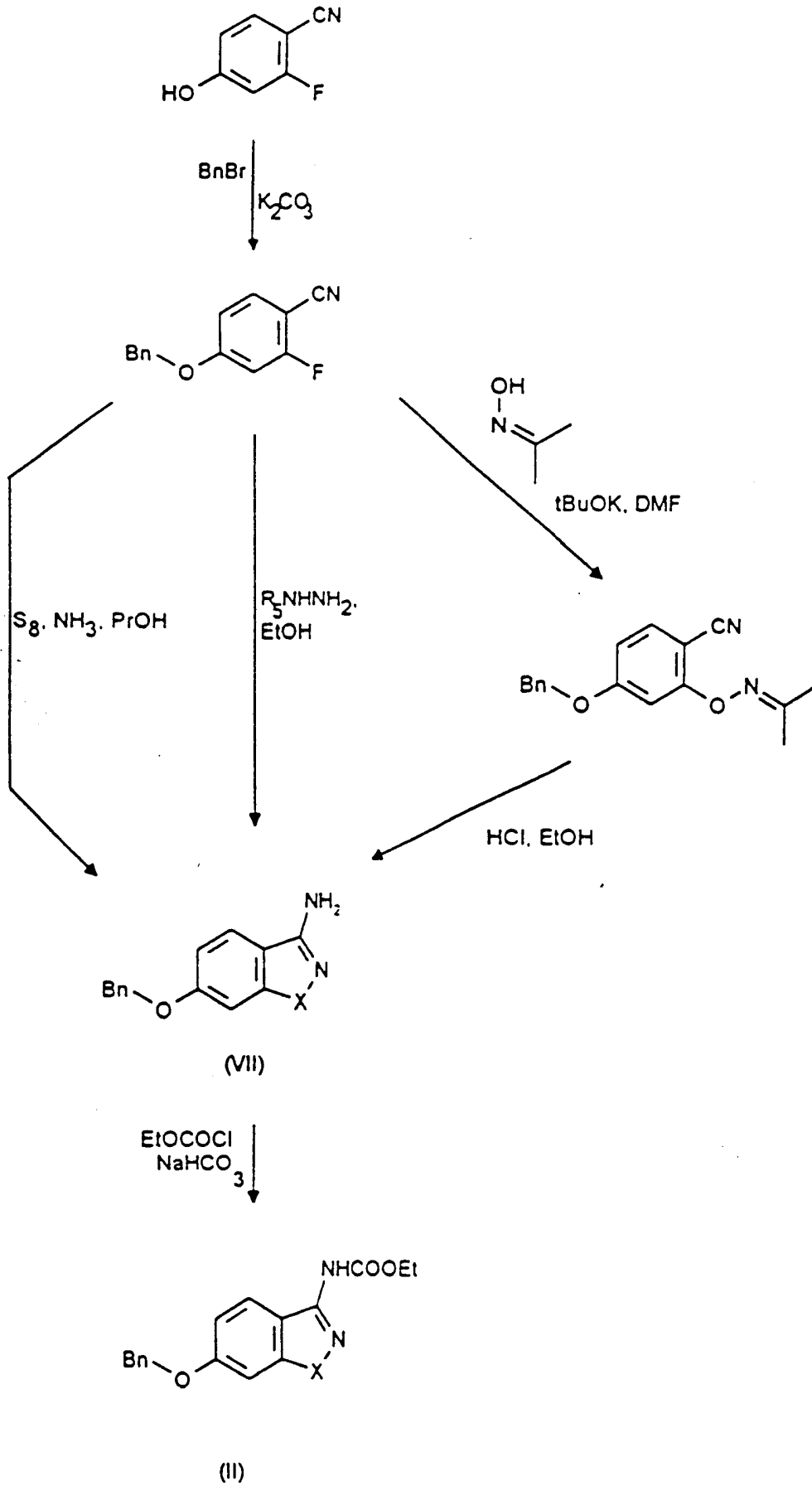


V rámci toho způsobu se uvede v reakci sloučenina vzorce II s jedním z isomerů 4(R) nebo 4(S) 4-fenylmethoxy-methyl-1,3-dioxolan-2-onu IIIb v přítomnosti uhličitanu draselného za vzniku isomeru 5(S) nebo 5(R) sloučeniny vzorce VI. Isomer vzorce VI se debenzyluje katalytickou hydrogenací za vzniku isomeru 5(S) nebo 5(R) sloučeniny vzorce Ib, který byl definován výše. Potom^{12/} tato posledně uvedená sloučenina uvede v reakci se sloučeninou vzorce R_3Y , ve kterém R_3 má výše uvedený význam pro obecný vzorec I s výjimkou významu tvořeného vodíkem a Y znamená odlučitelnou skupinu, jakou je atom chloru nebo bromu nebo tosyloxy-skupina, za vzniku isomerů 5(S) nebo 5(R) sloučenin podle vynálezu vzorce Ic, ve kterém R_3 má výše uvedený význam. Ve všech sloučeninách vzorce II, Ib, Ic a VI X má výše uvedený význam pro obecný vzorec I.

Sloučeniny vzorce Ig, ve kterém R_1 znamená atom vodíku a R_2 znamená skupinu $-CH=CH-R_4$ nebo $-CH_2-CH_2-R_4$, se připraví demethylací sloučenin vzorce If podle vynálezu za použití bromidu boritého způsobem popsáním v rámci reakčního schématu 2.

Sloučenina obecného vzorce II se připraví způsobem ilustrovaným následujícím reakčním schématem 4.

Reakční schema 4



V rámci tohoto způsobu se 2-fluor-4-hydroxybenzonitril uvede v reakci s benzylbromidem v přítomnosti uhličitanu draselného. Potom se takto získaný 2-fluor-4-fenylmethoxybenzonitril zpracuje třemi různými způsoby podle významu obecného symbolu X:

- v případě, že X znamená atom kyslíku, se 2-fluor-4-fenylmethoxybenzonitril uvede v reakci s acetonoximem v přítomnosti terc.butoxidu draselného za vzniku 2-//((1-methylethyliden)amino/oxy/-4-fenylmethoxybenzonitrilu, který se uvede v reakci s roztokem kyseliny chlorovodíkové v ethanolu,
- v případě, že X znamená atom síry, se 2-fluor-4-fenylmethoxybenzonitril uvede v reakci se sírou a amoniakem v propanolu, a
- v případě, že X znamená skupinu NR, kde R znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, se 2-fluor-4-fenylmethoxybenzonitril uvede v reakci se sloučeninou vzorce R_5NHNH_2 , kde R_5 znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, v ethanolu.

Každý z uvedených způsobů vede k přípravě sloučeniny vzorce VII, kde X znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR, kde R znamená přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy. Sloučenina vzorce VII se uvede v reakci s ethylchloroformiátem v přítomnosti hydrogenuhlčitanu sodného za vzniku sloučeniny vzorce II, ve kterém X má výše uvedený význam.

Isomer 4(S) sloučeniny vzorce IIIa je známou sloučeninou, jejíž příprava je popsána v patentovém dokumentu EP-0 511 031.

Její isomer 4(R) se připraví stejným způsobem z (R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanolu.

Isomer 4(S) sloučeniny 4(R)-fenylmethoxymethyl-1,3-dioxolan-2-onu vzorce IIIb je známou sloučeninou, jejíž pří-

prava je popsána v Helvetica Chimica Acta, 66, 1210-1240 (1983).

Její isomer R(R) se připraví stejným způsobem z (R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanolu.

V následující části popisu bude vynález blíže objasněn pomocí příkladů jeho konkrétního provedení, přičemž tyto příklady mají pouze ilustrační charakter a nikterak neomezují rozsah vynálezu, který je jednoznačně vymezen definicí patentových nároků.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(S)-5-Methoxymethyl-3-/1-methyl-6-(fenylmethoxy)-1H-indazol-3-yl/oxazolidin-2-on

1.1. (R)-4-Methoxymethyl-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan

Do reaktoru o obsahu 6 litrů, vybaveného chladičem, teploměrnou sondou a zaváděcí nálevkou se zavede 420 ml demineralizované vody a 420 g (10,5 molu) pecičkového hydroxiidu sodného. K míchanému roztoku se při teplotě 20 °C přidá 2,3 l dichlormethanu, 396 g (3,00 molu) (R)-2,2-dimethyl-1,3-dioxolan-4-methanolu ($\alpha_D^{20} = -11^\circ$, $c = 4$, methanol) a 20,5 g (0,090 molu) benzyltriethylamoniumchloridu. Potom se přidá 567 g (4,50 molu) dimethylsulfátu v průběhu 50 minut, přičemž se udržuje teplota nižší než 30 °C. Reakční směs se míchá po dobu 18 hodin, načež se přidá 1 litr vody. Organická fáze se oddělí a promyje 0,5 l vody. Vodné fáze se reextrahují 3 litry dichlormethanu, načež se organické fáze sloučí, zfiltrují a zahustí destilací za sníženého tlaku. Získá se 496 g produktu.

1.2. (S)-3-Methoxypropan-1,2-diol

Směs 496 g produktu získaného v předcházejícím reakčním stupni ve 220 ml demineralizované vody se za míchání zahřeje na teplotu 60 °C, načež se přidá 1,5 ml 36% kyseliny chlorovodíkové. V zahřívání se pokračuje ještě po dobu 40 minut, načež se pH směsi nastaví na hodnotu 8 až 9 přidáním 19 ml triethylaminu. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku (5,2 kPa) při teplotě nižší než 70 °C, načež se zbytek destiluje při teplotě 61 °C za tlaku 13 Pa. Získá se 246 g produktu.

$$[\alpha]_D^{20} = + 5,8^\circ \quad (c = 4, \text{ methanol}).$$

1.3. (R)-4-Methoxymethyl-1,3-dioxolan-2-on

Do baňky opatřené zaváděcí nálevkou a destilačním nástavcem se zavede 245 g (3,31 molu) (S)-3-methoxypropan-1,2-diolu a 650 ml (4,62 molu) diethylkarbonátu. Reakční směs se zahřeje na teplotu 95 °C, načež se přidá roztok methoxidu sodného získaný z 10 ml methanolu a 0,5 g (0,22 molu) sodíku. Po dobu 2 hodin se oddestilovává ethanol tvořený v průběhu reakce (teplota směsi: 95 až 112 °C, teplota kolony: 82 až 78 °C), načež se reakční směs ochladí a destiluje pod tlakem 13 Pa za účelem oddělení přebytku diethylkarbonátu. Získá se 267 g produktu.

$$[\alpha]_D^{20} = + 30,3^\circ \quad (c=1, \text{ dichlormethan}).$$

1.4. 2-Fluor-4-(fenylmethoxy)benzonitril

K roztoku 13,3 g (0,106 molu) 2-fluor-4-hydroxybenzonitrilu ve 150 ml acetonitrilu se přidá 15,2 ml (0,127 molu) benzylbromidu a 29,3 g (0,212 molu) uhličitanu draselného. Reakční směs se za míchání zahřívá po dobu jedné hodiny a 30 minut na teplotu varu pod zpětným chladičem, načež se zfiltruje, filtrát se zahustí za sníženého tlaku a získaný olej se zředí minimálním množstvím dichlormethanu. Po krystalizací přidáním diisopropyletheru, filtraci a vysušení se získá 20,3 g produktu.

1.5. 1-Methyl-6-(fenylmethoxy)-1H-indazol-3-amin

20 g (0,088 molu) 2-fluor-4-(fenylmethoxy)benzonitri-
lu s 60 ml ethanolového roztoku a 15,45 ml (0,29 molu) rozto-
ku methylhydrazinu se zahřívá pod zpětným chladičem na teplo-
tu varu po dobu 11 hodin. Reakční směs se potom ochladí na
teplotu 0 °C, načež se vyloučená sraženina izoluje filtrací.
Pevný podíl se promyje ethanolem a potom etherem. Získá se
20,2 g produktu.

Teplota tání získaného produktu: 150 °C.

1.6. Ethyl-/1-methyl-6-(fenylmethoxy)-1H-indazol-3-yl/kar-
bamát

K roztoku 19,7 g (0,078 molu) 1-methyl-6-(fenylmetho-
xy)-1H-indazol-3-aminu ve 200 ml směsi tetrahydrofuranu a vo-
dy (9:1) se přidá 9,8 g hydrogenuhlčitanu sodného (0,117 mo-
lu) a potom se ještě po kapkách a při udržování teploty 25 °C
přidá 8,9 ml (0,093 molu) ethylchloroformiátu. Získá se mléčná
suspenze, která se míchá po dobu 30 minut, načež se zbaví
rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku. Zbytek se zpracuje
dichlormethanem a vodou. Organická fáze se dekantuje, vysuší
nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Produkt se
ponechá vykrytalizovat z diisopropyletheru. Získá se 20,1 g
produktu. Teplota tání získaného produktu: 204 °C.

1.7. (S)-5-Methoxymethyl-3-/1-methyl-6-(fenylmethoxy)-1H-
indazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Směs 1,03 g (7,8 mmolu) (R)-4-methoxymethyl-1,3-dioxo-
lan-2 onu a 82 mg (0,6 mmolu) uhličitany draselného ve 30 ml
bezvodého dimethylformamidu se zahřeje na teplotu 135 °C, na-
čež se v průběhu 20 minut přidá roztok 1,95 g (6 mmolů) ethyl-
/1-methyl-6-(fenylmethoxy)-1H-indazol-3-yl)karbamátu ve 30 ml
dimethylformamidu. Reakční směs se míchá při teplotě 135 °C
po dobu 45 minut, načež se ochladí a zbaví rozpouštědla za

sníženého tlaku. Zbytek se přečistí na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a cyklohexanu v objemovém poměru 50:50. Produkt se izoluje ve formě oleje, který posléze vykrytalizuje a který se potom rozetře s diisopropyletherem. Získá se 1,5 g produktu.

Teplota tání: 116-117 °C,
 $\alpha_D^{20} = +26,1$ (c=1, methanol).

Příklad 2

(S)-3-(6-hydroxy-1-methyl-1H-indazol-3-yl)-5-(methoxymethyl)-oxazolidin-2-on

3,1 g (8,4 mmolu) (S)-5-(methoxymethyl)-3-/1-methyl-6-(fenylmethoxy)-1H-indazol-3-yl/oxazolidin-2-onu ve 40 ml tetrahydrofuranu a 40 ml ethanolu se hydrogenuje v přítomnosti 500 g 10% palladia na uhlí (obsah vlhkosti 50 %). Po filtraci za účelem odstranění hydrogenačního katalyzátoru a odpaření rozpouštědla za sníženého tlaku se zbytek přečistí chromatograficky na sloupci silikagelu za použití dichlormethanu jako elučního činidla, přičemž se získá 2,1 g produktu.

Teplota tání: 50-55 °C,
 $\alpha_D^{20} = +33,8^\circ$ (c=1, methanol).

Příklad 3

(S)-5-Methoxymethyl-3-/1-methyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1H-indazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Po dobu tří hodin se zahřívá na teplotu zpětného toku míchaná směs 524 mg (2 mmoly) (S)-3-(6-hydroxy-1-methyl-1H-indazol-3-yl)-5-(methoxymethyl)oxazolidin-2-onu, 478 mg (2,5 mmolu) 4,4,4-trifluor-1-brombutanu a 552 mg (4 mmoly) uhlíčitánu draselného v 10 ml acetonitrilu. Reakční směs se potom odpaří, zfiltruje a zbaví rozpouštědla za sníženého tlaku, načež se zbytek přečistí rekrystalizací ze směsi isopropanolu a diisopropyletheru. Získá se 0,4 g produktu ve formě bílého prášku.

Teplota tání: 103-104 °C,
 $\alpha_D^{20} = +25,6^\circ$ (c=1, methanol).

Příklad 4

(S)-5-Methoxymethyl-3-/6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1H-indazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Směs 0,30 g (0,77 molu) (S)-5-methoxymethyl-3-/1-methyl-6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1H-indazol-3-yl/oxazolidin-2-onu, 0,47 g (1,9 molu) benzoylperoxidu v 10 ml dichlormethanu se zahřívá k varu pod zpětným chladičem po dobu 12 hodin. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme methanolem a nerozpustný podíl se odfiltruje. Potom se přidají 4 ml 1N louhu sodného. Získaná směs se míchá po dobu 15 minut. Produkt se izoluje filtrací a potom ponechá rekrystalizovat z n-butanolu. Získá se 0,20 g produktu.

Teplota tání: 184,9 °C-185,3 °C,
 $\alpha_D^{20} = +11,6^\circ$ (c=1, dimethylsulfoxid).

Příklad 5

5.1. 2-//(1-Methylethyliden)amino/oxy/-4-(fenylmethoxy)-benzonitril

Roztok 7,83 g (0,107 molu) acetonoximu ve 200 ml dimethylformamidu se míchá po dobu 30 minut v přítomnosti 12 g (0,11 molu) 95% terc.butoxidu draselného. Potom se v průběhu 15 minut přidá roztok 20,3 g (0,089 molu) 2-fluor-4-(fenylmethoxy)benzonitrilu ve 100 ml dimethylformamidu. Směs se míchá po dobu 2 hodin, načež se nalije do ledové vody. Vykrytalizovaný produkt se odfiltruje a rozpustí v dichlormethanu, načež se získaný roztok vysuší nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Získá se 21,2 g produktu.
 Teplota tání: 102 °C.

5.2. 6-(Fenylmethoxy)-1,2-benzisoxazol-3-ylamin

20,2 g (0,072 molu) 2-((1-methylethyliden)amino)oxy-4-(fenylmethoxy)benzonitrilu se uvede v reakci se 340 ml 4N roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethanolu po dobu 20 hodin, načež se rozpouštědlo odpaří. Vykrytalizovaný produkt se potom rozetře v dichlormethanu, načež se odfiltruje a oddělený pevný podíl se rozpustí v minimálním množství vlažného methanolu. Roztok se potom zalkalizuje amoniakem a potom zředí vodou. Po filtraci a promytí vodou se získá 16,3 g produktu. Teplota tání: 166 °C.

5.3. Ethyl-/6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/karbamát

k roztoku 10,1 g (0,042 molu) 6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisoxazol-3-aminu ve 100 ml směsi tetrahydrofuranu a vody v objemovém poměru 9:1 se přidá 8,8 ml (0,092 molu) ethylchloroformiátu a 10,6 g (0,126 molu) hydrogenuhličitanu sodného. Reakční směs se míchá po dobu 18 hodin, načež se zbaví rozpouštědla a zbytek se zpracuje dichlormethanem a vodou. Organická fáze se dekantuje, vysuší nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Po krystalizaci z isopropylalkoholu a rekrystalizaci z n-butanolu se získá 11,5 g produktu. Teplota tání: 144-146 °C.

5.4. (S)-5-Methoxymethyl-3-/6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Směs 4,5 g (0,034 molu) 4(R)-methoxymethyl-1,3-dioxolan-2-onu a 0,24 g (1,7 mmolu) uhličitanu draselného ve 35 ml bezvodého dimethylformamidu se zahřeje na teplotu 140 °C, načež se v průběhu 20 minut přidá roztok 5,5 g (18 mmolů) ethyl-6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisoxazol-3-karbamátu ve 20 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá při teplotě 140 °C po dobu 40 minut, načež se ochladí a zbaví rozpouštědla za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí na sloupci silikagelu za po-

užití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a cyklohexanu v objemovém poměru 30:70. Po krystalizaci diisopropyletheru se získá 4,1 g produktu.

Teplota tání: 92,0-92,1 °C,

$\alpha_D^{20} = + 8,6^\circ$ (c = 1, dichlormethan).

Příklad 6

(S)-3-(6-Hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-5-(methoxymethyl)-oxazolidin-2-on

Roztok 3,9 g (0,011 molu) (S)-5-methoxymethyl-3-/6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-onu v 60 ml tetrahydrofuranu a 60 ml ethanolu se hydrogenuje v přítomnosti 1,1 g 5% palladia na uhlí (s obsahem vlhkosti 50 %). Hydrogenační katalyzátor se potom odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 2,3 g produktu.

Teplota tání: 148,7-148,8 °C.

$\alpha_D^{20} = + 14,2^\circ$ (c=1, dimethylsulfoxid).

Příklad 7

(3)-5-methoxymethyl-3-/6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Směs 1,3 g (4,9 mmolu) (S)-3-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-5-methoxymethyloxazolidin-2-onu, 1,4 g (7,3 mmolu) 4-brom-1,1,1-trifluorbutanu a 1,4 g (9,8 mmolu) uhličitanu draselného ve 20 ml acetonitrilu se míchá a zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 30 minut. Reakční směs se potom ochladí, zfiltruje a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití elučního činidla tvořeného dichlormethanem. Po zpracování rostlinným aktivním uhlím v dichlormethanu se získá 1,5 g produktu.

Teplota tání: 120,4 až 120,5 °C.

Příklad 8

(R)-5-Methoxy-3-/6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Směs 1,4 g (0,010 molu) 4(S)-methoxymethyl-1,3-dioxolan-2-onu a 0,1 g (0,00073 molu) uhličitanu draselného ve 35 ml bezvodého dimethylformamidu se zahřeje na teplotu 140 °C, načež se ke směsi přidá v průběhu 20 minut roztok 2,5 g (0,0080 molu) ethyů-6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisoxazol-3-karbamátu v 10 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá při teplotě 140 °C po dobu 35 minut, načež se ochladí a zbaví rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a cyklohexanu v objemovém poměru 25:75. Po krystalizaci z diisopropyletheru se získá 1,65 g produktu. Teplota tání: 92,0-92,2 °C, $[\alpha]_D^{20} = -9,6^{\circ}$ (c=1, dichlormethan).

Příklad 9

(R)-3-(6-Hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-5-(methoxymethyl)-oxazolidin-2-on

Rožtok 21 g (0,059 molu) (R)-5-methoxymethyl-3-/6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-onu ve 310 ml tetrahydrofuranu a 310 ml ethanolu se hydrogenuje po dobu 30 minut v přítomnosti 6 g 5% palladia na uhlí (s obsahem vlhkosti 50 %). Hydrogenační katalyzátor se potom odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené 2% methanolem v dichlormethanu. Získá se 2,3 g produktu. Teplota tání: 151,4-151,5 °C, $[\alpha]_D^{20} = -14,2^{\circ}$ (c= 1, dimethylsulfoxid).

Příklad 10

(R)-5-Methoxymethyl-3-/6-(4,4,4-trifluor-3(R)-hydroxybutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Směs 1,0 g (3,8 mmolu) (R)-3-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)-5-(methoxymethyl)-oxazolidin-2-onu, 1,8 g (6,2 mmolu) 4,4,4-trifluor-3(R)-hydroxybutyltosylátu a 1,0 g (7,6 mmolu) uhličitanu draselného ve 25 ml acetonitrilu se za míchání zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin. Reakční směs se potom ochladí, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku, zbytek se vyjme ethylacetátem a potom promyje vodou. Organická fáze se vysuší nad síranem sodným, načež se zahustí za sníženého tlaku a zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené 1% roztokem methanolu v dichlormethanu. Po rekrystalizaci ze směsi ethylacetátu a diisopropyletheru se získá 0,6 g produktu.

Teplota tání: 147 °C,

$[\alpha]_D^{20} = +16,6^\circ$ (c=1, dichlormethan).

Příklad 11

(S)-5-Hydroxymethyl-3-/6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on

11.1. (S)-5-Fenylmethoxymethyl-3-/6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Směs 4,2 g (0,02 molu) (R)-4-fenylmethoxymethyl-1,3-dioxolan-2-onu a 0,14 g (1,0 mmolu) uhličitanu draselného v 50 ml bezvodého dimethylformamidu se zahřeje na teplotu 140 °C, načež se v průběhu 10 minut přidá roztok 3,1 g (1,0 mmolu) ethyl-6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisoxazol-3-karbamátu v 10 ml dimethylformamidu. Reakční směs se míchá po dobu 30 minut při teplotě 140 °C, načež se ochladí a zbaví rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené 20% roztokem ethylacetátu v cyklohexanu. Získají se 2,0 g produktu.

Teplota tání: 98-99 °C,
 $\alpha_D^{20} = -1,0^\circ$ (c=1, dichlormethan).

11.2. (S)-5-Hydroxymethyl-3-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)oxazolidin-2-on

Roztok 1,7 g (0,040 molu) (S)-5-fenylmethoxymethyl-3-/6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-onu ve 20 ml tetrahydrofuranu se hydrogenuje a 2 ml 3N roztoku kyseliny chlorovodíkové v ethanolu v přítomnosti 0,5 g 5% palladia na uhlí (s obsahem vlhkosti 50 %). Hydrogenační katalyzátor se potom odfiltruje a filtrát se odpaří za sníženého tlaku. Po rozetření zbytku v dichlormethanu se získá 0,85 g produktu.

Teplota tání: 226-228 °C,
 $\alpha_D^{20} = +18,1^\circ$ (c=1, dimethylsulfoxid).

11.3 (S)-5-Hydroxymethyl-3-/6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Směs 0,75 g (0,030 molu) (S)-5-hydroxymethyl-3-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)oxazolidin-2-onu, 0,63 g (3,3 mmolu) 4-brom-1,1,1-trifluorbutanu a

a 0,83 g (6,0 mmolů) uhličitanu draselného ve 12 ml dimethylformamidu a 2,5 ml acetonitrilu se za míchání zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu jedné hodiny, načež se ochladí a nalije do vody. Vyloučená sraženina se odfiltruje. Po promytí vodou a potom petroletherem a chromatografií na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené dichlormethanem obsahujícím 50 % ethylacetátu se získá 0,70 g produktu.

Teplota tání: 159,6-159,9 °C,
 $\alpha_D^{20} = +12,1^\circ$ (c=1, dichlormethan).

Příklad 12

(R)-5-(Methoxymethyl)-3-(6-ethenyl)-1,2-benzisoxazol-3-yl)-

oxazolidin-2-on

12.1. /(*R*)-5-(methoxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl/-1,2-benzisoxazol-6-yl-trifluormethansulfonát

K roztoku 11 g (0,042 molu) (*R*)-5-(methoxymethyl)-3-(6-hydroxy-1,2-benzisoxazol-3-yl)oxazolidin-2-onu ve 110 ml pyridinu se přidá při teplotě 0 °C a v průběhu 10 minut 8,4 ml (0,050 molu) anhydridu kyseliny trifluormethansulfonové. Roztok se míchá po dobu 18 hodin, načež se nalije do ledového 2N vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové. Produkt se extrahuje ethylacetátem, načež se organická fáze vysuší nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Získá se 16,5 g produktu.

Teplota tání: 94 °C.

12.2. (*R*)-5-(Methoxymethyl)-3-(6-ethenyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)oxazolidin-2-on

Po dobu dvou hodin se zahřívá na teplotu zpětného toku míchaná směs 14,9 g (0,038 molu) /(*R*)-5-(methoxymethyl)-2-oxo-3-oxazolidinyl/-1,2-benzisoxazol-6-yl-trifluormethansulfonátu, 12,3 g (0,038 molu) tributylvinylcínu, 765 mg (0,66 mmolu) tetrakis(trifenylfosfin)palladia a 4,8 g (0,11 molu) chloridu lithného ve 160 ml dioxanu. Rozpouštědlo se potom odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vyjme ethylacetátem, zfiltruje přes silikagel, organická fáze se promyje vodou, vysuší nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Získaný olej se opětovně rozpustí v acetonitrilu, roztok se promyje hexanem a zahustí. Zbytek se potom chromatografuje na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené cyklohexanem obsahujícím 30 % ethylacetátu. Získá se 16,5 g produktu.

Teplota tání: 79,2-79,4 °C,

$[\alpha]_D^{20} = -5,4^\circ$ ($c=1$, dichlormethan).

Příklad 13

trans-(*R*)-5-(Methoxymethyl)-3-/6-(5,5,5-trifluor-4(*R*)-hydroxy-

pent-1-enyl)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on

13.1. (R)-5-Methoxymethyl-3-(6-formyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)-oxazolidin-2-on

Do roztoku 8,0 g (0,029 molu) (R)-5-(methoxymethyl)-3-(6-ethenyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)oxazolidin-2-onu ve 210 ml dichlormethanu se zavádí po dobu dvou hodin při teplotě -40°C proud ozonu, načež se ozon vypláchne proudem argonu a k roztoku se přidá (0,15 molu) dimethylsulfidu. Směs se potom míchá po dobu 3 hodin, přičemž se teplota ponechá vystoupit až na okolní teplotu, načež se odpaří rozpouštědlo za sníženého tlaku. Zbytek se chromatografuje na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené cyklohexanem obsahujícím 30 % ethylacetátu. Získá se 5,0 g produktu.
Teplota tání: 116°C .

13.2. trans-(R)-5-(Methoxymethyl)-3-/6-(5,5,5-trifluor-4(R)-hydroxypent-1-enyl)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Směs 1,8 g (6,5 molu) (R)-5-methoxymethyl-3-(6-formyl-1,2-benzisoxazol-3-yl)oxazolidin-2-onu, 4,0 g (7,8 mmolu) (4,4,4-trifluor-3(R)-hydroxybutyl)trifenylfosfoniumjodidu a 1,25 g (9,1 mmolu) uhličitanu draselného v 1,4 ml formamidu a 18 ml dioxanu se za míchání zahřívá na teplotu varu pod zpětným chladičem po dobu dvou hodin, načež se směs nalije do ledové vody. Produkt se potom extrahuje ethylacetátem, organická fáze se vysuší nad síranem sodným a zahustí za sníženého tlaku. Po chromatografii zbytku na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené cyklohexanem obsahujícím 30 % ethylacetátu a po rozetření v diisopropyletheru se získá 1,2 g produktu.

Teplota tání: $141,1-141,6^{\circ}\text{C}$,
 $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +15,8^{\circ}$ ($c=1$, dichlormethan).

Příklad 14

(R)-5-(Methoxymethyl)-3-/6-(5,5,5-trifluor-4(R)-hydroxypentyl)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Směs 1,0 g (0,0026 molu) trans-(R)-5-(methoxymethyl)-3-/6-(5,5,5-trifluor-4(R)-hydroxy-1-pentenyl)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-onu ve 30 ml ethanolu se hydrogenuje po dobu 30 minut v přítomnosti 0,22 g 5% palladia na uhlí s obsahem vody 50 %. Po filtraci se filtrát zahustí za sníženého tlaku. Po chromatografii zbytku na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené dichlormethanem obsahujícím 1,5 % methanolu a po rozetření ve směsi petroletheru a diisopropyletheru se získá 0,88 g produktu.

Teplota tání: 129,0-129,4 °C,
 $[\alpha]_D^{20} = + 4,9^\circ$ (c=1, dichlormethan).

Příklad 15

(R)-5-Hydroxymethyl-3-/6-(5,5,5-4(R)-hydroxypentyl)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on

K roztoku 0,495 g (1,27 mmolu) (R)-5-(methoxymethyl)-3-/6-(5,5,5-trifluor-4(R)-hydroxypentyl)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-onu v 5 ml dichlormethanu se po kapkách přidá při teplotě 0 °C 3,8 ml (3,8 mmolu) 1M roztoku bromidu boritého v dichlormethanu. Po 2 hodinách se reakční směs zředí dichlormethanem a její pH se upraví zředěným amoniakem až k dosažení mírně zásadické oblasti. Organická fáze se oddělí, vysuší nad síranem sodným a odpaří. Po chromatografii na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí ethylacetátu a cyklohexanu a po rozetření v ethylacetátu se získá 0,12 g produktu.

Teplota tání: 135,1-136,2 °C,
 $[\alpha]_D^{20} = 0,0^\circ$ (c=1, methanol).

Příklad 16

(S)-5-Methoxymethyl-3-/6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl/oxazolidin-2-on

16.1 6-(Fenylmethoxy)-1,2-benzisothiazol-3-amin

Směs 13,2 g (0,058 molu) 2-fluor-4-(fenylmethoxy)-benzonitrilu a 1,85 g (0,058 molu) síry v 15 ml (0,58 molu) amoniaku a 50 ml methylglykolu se zahřívá v autoklávu při teplotě 100 °C po dobu 5 hodin. Methylenglykol se potom odpaří za sníženého tlaku. Směs se vyjme dichlormethanem, nerozpuštěný podíl se odfiltruje a filtrát se zbaví rozpouštědla odpařením za sníženého tlaku. Produkt se přečistí chromatografií na sloupci silikagelu za použití eluční soustavy tvořené směsí cyklohexanu a ethylacetátu v objemovém poměru 60:40. Po druhém přečištění za použití chromatografie na sloupci silikagelu a eluční soustavy tvořené směsí diisopropyletheru a methanolu v objemovém poměru 99:1 se získá 1,7 g produktu.

Teplota tání: 158 °C.

16.2. Ethyl-/6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl/karbamát

Za použití způsobu podle příkladu 1.6. se získá 1,19 g ethyl-/6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl/karbamátu z 1,28 g (0,005 molu) 6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisothiazol-3-aminu.

Teplota tání: 149-150 °C.

16.3. (S)-5-Methoxymethyl-3-/6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Za použití způsobu popsaného v příkladu 1.7. se získá 0,4 g (S)-5-methoxymethyl-3-/6-(fenylmethoxy)-1,2-benziso-

thiazol-3-yl/oxazolidin-2-onu z 0,57 g (1,73 mmolu) ethyl-
/6-(fenylmethoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl/karbamátu, 0,29 g
(2,2 mmolu) (R)-4-methoxymethyl-1,3-dioxolan-2-onu a 24 mg
(0,17 mmolu) uhličitanu draselného.

Teplota tání: 105-106 °C,
($\alpha_D^{20} = +9,9^\circ$ (c=1, methanol).

Příklad 17

(S)-5-Methoxymethyl-3-/6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-benziso-
thiazol-3-yl/oxazolidin-2-on

17.1. (S)-5-Methoxymethyl-3-(6-hydroxy-1,2-benzisothiazol-
3-yl)oxazolidin-2-on

K roztoku 2,10 g (5,67 mmolu) (S)-5-methoxymethyl-3-/6-
(fenylmethoxy)-1,2-benzisothiazol-3-yl/oxazolidin-2-onu v
76 ml dichlormethanu, ochlazenému na teplotu -8 °C, se v prů-
běhu 4 hodin přidá 8,7 ml (68 mmolu) dimethylanilinu a 6,9 g
(0,051 molu) chloridu hlinitého ve třech porcích. Směs se na-
lije do ledové vody a produkt se extrahuje dichlormethanem.
Organická fáze se vysuší nad síranem sodným a zahustí za sní-
ženého tlaku. Po chromatografickém přečištění na sloupci
silikagelu za použití eluční soustavy tvořené dichlormethanem
a methanolem v objemovém poměru 99:1 a po rozetření v diiso-
propyletheru se získá 1,4 g produktu.

Teplota tání: 142-142,5 °C.

17,2. (S)-5-Methoxymethyl-3-/6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-
benzisothiazol-3-yl/oxazolidin-2-on

Za použití způsobu popsaného v příkladu 3 se získá
0,42 g (S)-5-methoxymethyl-3-/6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-
benzisothiazol-3-yl/oxazolidin-2-onu z 0,4 g (1,43 mmolu)
(S)-5-methoxymethyl-3-(6-hydroxy-1,2-benzisothiazol-3-yl)-
oxazolidin-2-onu, 0,34 g (1,25 mmolu) 4,4,4-trifluorbutylbro-
midu a 0,42 g (3,1 mmolu) uhličitanu draselného v 8 ml aceto-

nitrilu.

Teplota tání: 78-79 °C,

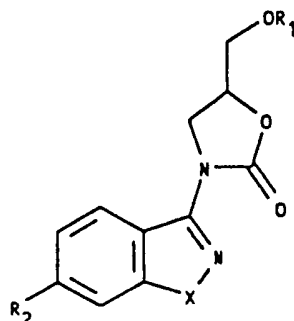
$[\alpha]_D^{20} = +8,9^{\circ}$ (c=1, methanol).

V následující tabulce jsou shrnuty některé sloučeniny podle vynálezu s jejich fyzikálními charakteristikami.

Konfigurace R nebo/a S, jakož i 5R nebo/a 5S se vztahuje k oxazolidinonovému heterocyklu a konfigurace 3R, 3S a 4R se vztahuje k řetězci R₂.

ING. EDUARD HAKR
patentový zástupce

Tabulka



(I)

Č.	X	R ₁	R ₂	konfigurace	T.t. (°C)	[α] _D ²⁰ c=1 ; CH ₂ Cl ₂
1	O	Me	Bn-O	R	92,0-92,2	-9,6°
2	O	Me	Bn-O	S	92,0-92,1	+8,6°
3	O	Me	H-O	R	151,4-151,5	-14,2°*
4	O	Me	H-O	S	148,7-148,8	+14,2°*
5	O	Me	F ₃ C-CHOH-(CH ₂) ₃ -O	3R,5R	147,0	+16,6
6	O	Me		R	106,0-107,2	-7,5°
7	O	H	H-O	S	226-228	+18,1°*
8	O	H	Bn-O	R	166,3-166,8	-14,0°
9	O	H	F ₃ C-(CH ₂) ₃ -O	S	159,6-159,9	+12,1°
10	O	Me	F ₃ C-(CH ₂) ₃ -O	S	120,4-120,5	+8,7°
11	O	Me	F ₃ C-(CH ₂) ₃ -O	R	132-133	-11,2°
12	O	Me	3-Cl-Bn-O	R	143,5-144,1	-7,5°
13	O	Me	4-Cl-Bn-O	R	178,7	-8,6°
14	O	Me	4-F-Bn-O	R	145,8-146,0	-8,6°
15	O	Me	4-NO ₂ -Bn-O	R	189,9-190,0	-9,1°
16	O	Me	F ₃ C-CH=CH-CH ₂ -O	R,trans	120,8-121,1	-8,7°
17	O	Me	CH ₃ -(CH ₂) ₃ -O	R	92,1-92,2	-10,0°
18	O	Me	CH ₃ -O-(CH ₂) ₃ -O	R	94-95	-9,7°
19	O	Me	CH ₂ =CH	R	79,2-79,4	-5,4°
20	O	Me	F ₃ C-CHOH-CH ₂ - CH=CH	4R,5R, trans	141,1-141,6	+15,8°
21	O	Me	F ₃ C-CHOH-CH ₂ - CH=CH	4R,5S, trans	130,1-130,3	+21,2°
22	O	Me	F ₃ C-CHOH-(CH ₂) ₃	4R,5R	129,0-129,4	+4,9°
23	O	Me	F ₃ C-CHOH-(CH ₂) ₃	4R,5S	111,3-111,7	+19,8°
24	O	H	F ₃ C-CHOH-(CH ₂) ₃	4R,5R	135,1-136,2	0,0°**
25	O	Me	Ph-CH=CH	R,trans	167,2	+2,7
26	O	Me	Ph-CH=CH	R,cis	53-58	-3,1°

Tabulka (pokračování)

Č.	X	R ₁	R ₂	konfigurace	T.t. (°C)	[α] _D ²⁰ c=1 ; CH ₂ Cl ₂
27	O	Me	Ph-CH ₂ -CH ₂	R	88,0-88,2	-8,9°
28	O	Me	F ₃ C-(CH ₂) ₂ -CH=CH	R, cis	67,0	-7,4°
29	O	Me	F ₃ C-(CH ₂) ₂ -CH=CH	S, cis	67,1-67,8	+6,9°
30	O	Me	F ₃ C-(CH ₂) ₄	R	76,7-76,8	-7,9°
31	O	Me	F ₃ C-(CH ₂) ₄	S	71,6-72,1	+7,8°
32	S	Me	Bn-O	R	104-105	-10,2°**
33	S	Me	Bn-O	S	105-106	+9,9°**
34	S	Me	F ₃ C-CHOH-(CH ₂) ₃ -O	3R, 5R	80-82	+14,9°**
35	S	Me	F ₃ C-CHOH-(CH ₂) ₃ -O	3R, 5S	98-99	+35,2°**
36	S	Me	F ₃ C-(CH ₂) ₃ -O	R	79-80	-9,7°**
37	S	Me	F ₃ C-(CH ₂) ₃ -O	S	78-79	+8,9°**
38	NMe	Me	H-O	R	50-55	-32,8°**
39	NMe	Me	H-O	S	50-55	+33,8°**
40	NMe	Me	Bn-O	R	116-117	-26,1°**
41	NMe	Me	Bn-O	S	116-117	+26,1°**
42	NMe	Me	F ₃ C-(CH ₂) ₃ -O	R	104-105	-21,8°**
43	NMe	Me	F ₃ C-(CH ₂) ₃ -O	S	103-104	+25,6°**
44	NMe	Me	F ₃ C-CHOH-(CH ₂) ₃ -O	3R, 5R	135-136	0,0°**
45	NMe	Me	F ₃ C-CHOH-(CH ₂) ₃ -O	3R, 5S	98-100	+48,0°**
46	NH	Me	F ₃ C-(CH ₂) ₃ -O	R	184,7-185,0	-10,5°*
47	NH	Me	F ₃ C-(CH ₂) ₃ -O	S	184,9-185,3	+11,6°*

* : c=1 ; dimethylsulfoxid

** : c=1 ; methanol

Sloučeniny podle vynálezu byly podrobeny farmakologickým testům umožňujícím stanovit jejich schopnost inhibovat monoamin-oxidázu A a monoamin-oxidázu B.

Měření aktivit MAO-A a MAO-B in vitro byla provedena za použití zdroje enzymů tvořeného homogenizátem krysího mozku metodou popsanou C.Fowler-em a M.Strolin-Benedetti-m v J. Neurochem., 40, 1534-1541 (1983).

Standardní stanovení spočívá v homogenizaci krysího mozku ve 20 objemech 0,1M fosfátového pufru (pH=7,4) a v předinkubaci 100 μ l získaného homogenizátu (5 mg tkáně) při teplotě 37 °C po dobu 20 minut v nepřítomnosti nebo v přítomnosti různých koncentrací studovaného inhibitoru. Reakce se nastartuje přidáním 14 C/serotoninu (14 C/5HT, finální koncentrace 125 μ M) v případě měření aktivity MAO-A nebo 14 C/fenylethylaminu (14 C/PEA, finální koncentrace 8 μ M) v případě měření aktivity MAO-B, ve finálním objemu 500 μ l. Po 5 minutách inkubace v případě 14 C/5HT a 1 minutě inkubace v případě 14 C/PEA se reakce přeruší přidáním 200 μ l 4N kyseliny chlorovodíkové. Radioaktivní metabolity z oxidační deaminace se oddělí od netransformovaného substrátu extrakcí v organické fázi a kvantitativně vyhodnotí změřením radioaktivity.

Inhibiční aktivity vůči MAO-A a MAO-B jsou dány inhibičními konstantami K_i (MAO-A) a K_i (MAO B).

V případě sloučenin podle vynálezu se hodnoty K_i (MAO-A) pohybují mezi 15 nM a hodnotami vyššími než 1 μ M, zatímco hodnoty K_i (MAO-B) se pohybují mezi 1 nM a hodnotami vyššími než 1 μ M.

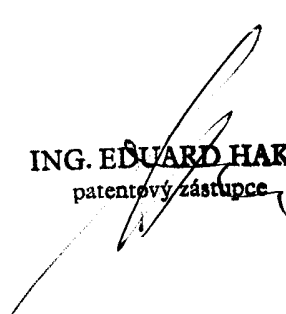
Některé sloučeniny podle vynálezu jsou selektivními inhibitory MAO-B, přičemž poměr $K_i(\text{MAO-A})/K_i(\text{MAO-B})$ může mít hodnotu asi 10^3 .

Ostatní sloučeniny jsou nicméně směsnými inhibitory MAO-A a MAO-B, přičemž poměr $K_i(\text{MAO-A})/K_i(\text{MAO-B})$ může být nižší než 10.

Získané výsledky ukazují, že sloučeniny podle vynálezu mohou být použity pro přípravu léčiv se selektivním inhibičním účinkem vůči MAO-B nebo se směsným inhibičním účinkem vůči MAO-A a MAO-B, přičemž tato léčiva nachází použití v terapii, zejména při léčbě depresivních stavů různých charakterů, senilních depresivních psychóz, hypobulie, sociálních fobií, poruch nálady, dále pro celkové zlepšení výkonu mozku, pro prevenci a léčbu neurodegenerativních chorob, mezi které patří Parkinsonova choroba, Alzheimerova choroba a všechny poruchy paměti, jakož i při léčbě úzkosti, záchvatů paniky a při léčbě závislosti a příznaků odvykání spojených s konzumací tabáku, alkoholu nebo/a drog a při léčbě ztráty apetitu.

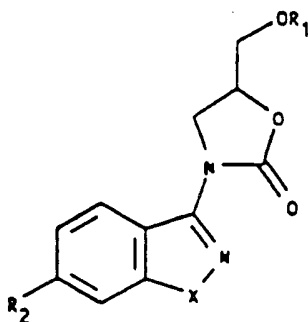
Sloučeniny podle vynálezu mohou být použity v kombinaci s pomocnými látkami ve formě farmaceutických kompozic odpovídajících perorálnímu, parenterálnímu nebo rektálnímu podání, například ve formě tablet, dražé, kapslí, roztoků, suspenzí a čípků.

V rámci perorálního podání může podaná dávka účinné látky dosáhnout 50 mg/kg/den a to v jediném podání nebo v několika podáních. V rámci parenterálního podání a rektálního podání může podaná dávka účinné látky dosáhnout 10 mg/kg/den a to v jediném podání nebo v několika podáních.


ING. EDUARD HAKR
patentový zástupce

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. Deriváty 5-(hydroxymethyl)oxazolidin-2-onu obecného vzorce I



(I)

ve kterém

X znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR, ve které R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

R₁ znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a

R₂ znamená buď

i) skupinu R₃O, ve které R₃ znamená buď atom vodíku nebo benzylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu nebo nitro-skupinou nebo methylen-dioxy-skupinou, nebo methoxyethylou, butylovou, 4,4,4-trifluorbutylovou, 4,4,4-trifluor-3-hydroxybutylovou nebo 4,4,4-trifluorbut-2-ylou skupinu,

nebo

ii) skupinu -CH=CH-R₄ nebo skupinu -CH₂-CH₂-R₄, kde R₄ znamená atom vodíku nebo fenylovou, 3,3,3-trifluorpropylovou nebo 3,3,3-trifluor-2-hydroxypropylovou skupinu,

ve formě enantiomerů nebo diastereoisomerů nebo směsí těchto

různých forem, včetně racemických směsí.

2. Deriváty 5-(hydroxymethyl)oxazolidin-2-onu obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č e n é t í m , že

X znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR, ve které R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

R₁ znamená methylovou skupinu nebo atom vodíku a

R₂ znamená skupinu R₃O, ve které R₃ znamená buď atom vodíku nebo benzylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu nebo nitro-skupinou nebo methylenedioxy-skupinou, nebo methoxyethylou, butylovou, 4,4,4-trifluorbutylovou, 4,4,4-trifluor-3-hydroxybutylovou nebo 4,4,4-trifluorbut-2-enylovou skupinu,

ve formě enantiomerů nebo diastereoisomerů nebo směsí těchto různých forem, včetně racemických směsí.

3. Deriváty 5-(hydroxymethyl)oxazolidin-2-onu obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č e n é t í m , že

X znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR, kde R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

R₁ znamená methylovou skupinu nebo atom vodíku a

R₂ znamená skupinu -CH=CH-R₄ nebo skupinu -CH₂-CH₂-R₄, kde R₄ znamená vodík, fenylovou, 3,3,3-trifluorpropylovou nebo 3,3,3-trifluor-2-hydroxypropylovou skupinu,

ve formě enantiomerů nebo diastereoisomerů nebo směsí těchto různých forem, včetně racemických směsí.

4. Deriváty 5-(hydroxymethyl)oxazolidin-2-onu obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č e n é t í m , že

X znamená atom kyslíku,

R₁ znamená methylovou skupinu nebo atom vodíku a

R₂ znamená

i) skupinu R₃O, ve které R₃ znamená buď atom vodíku nebo benzylovou skupinu případně substituovanou ato-

SUBSTITUTE SHEET

mem halogenu nebo nitro-skupinou nebo methyendioxy-skupinou nebo methoxyethylou, butylovou, 4,4,4-trifluorbutylovou, 4,4,4-trifluor-3-hydroxybutylovou nebo 4,4,4-trifluorbut-2-enylovou skupinu, nebo
 ii) skupinu $-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}_4$ nebo $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{R}_4$, kde R_4 znamená atom vodíku nebo fenylovou, 3,3,3-trifluorpropylovou nebo 3,3,3-trifluor-2-hydroxypropylovou skupinu ve formě enantiomerů nebo diastereoisomerů nebo směsí těchto různých forem, včetně racemických směsí.

5. Deriváty 5-(hydroxymethyl)oxazolidin-2-onu obecného vzorce I podle nároku 1, v y z n a č e n é t í m , že
 X znamená atom kyslíku,

R_1 znamená methylovou skupinu nebo atom vodíku a

R_2 znamená buď hydroxylovou skupinu nebo fenylmethoxylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu nebo nitro-skupinou nebo methyendioxy-skupinou nebo 4,4,4-trifluorbutoxylovou skupinu nebo 4,4,4-trifluor-3-hydroxybutoxylovou skupinu,

ve formě enantiomerů nebo diastereoisomerů nebo směsí těchto různých forem, včetně racemických směsí.

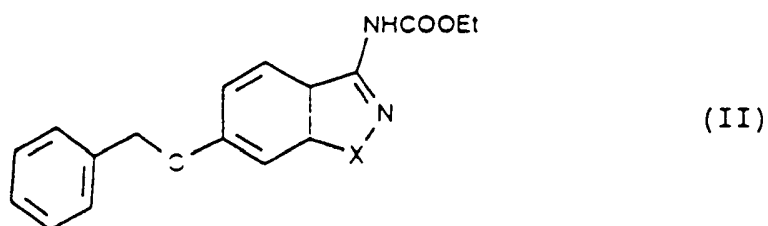
6. (S)-5-Methoxymethyl-3-/6-(4,4,4-trifluorbutoxy)-1,2-benzisoxazol-3-yl/oxazolidin-2-on.

7. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém
 X znamená atom kyslíku nebo atom síry nebo skupinu NH , kde R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy,

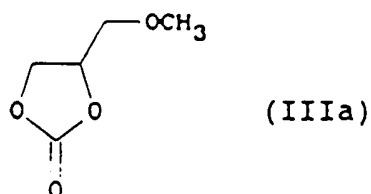
R_1 znamená methylovou skupinu,

R_2 znamená skupinu R_3O , ve které R_3 znamená buď atom vodíku nebo benzylovou skupinu případně substituovanou atomem halogenu nebo nitro-skupinou nebo methyendioxy-skupinou, nebo methoxyethylou, butylovou, 4,4,4-trifluorbutylovou, 4,4,4-trifluor-3-hydroxybutylovou nebo 4,4,4-trifluorbut-2-enylovou skupinu,

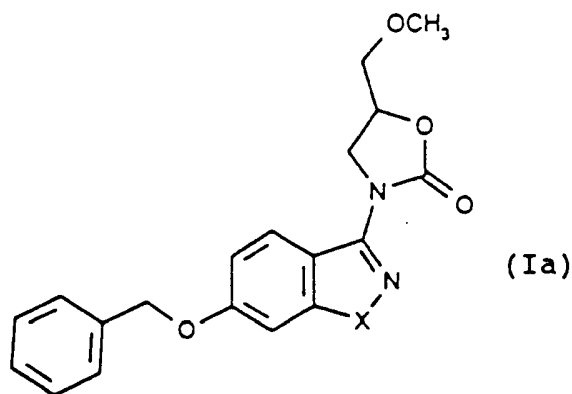
v y z n a č e n ý t í m , že se sloučenina obecného vzorce II



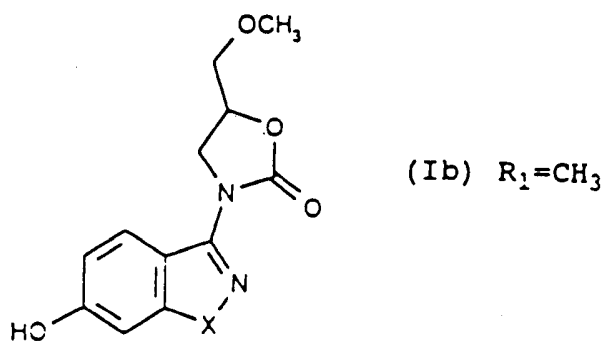
uvede v reakci s jedním z isomerů 4(R) nebo 4(S) 4-methoxymethyl-1,3-dioxolan-2-onu vzorce IIIa



v přítomnosti uhličitanu draselného za vzniku isomeru 5(S) nebo 5(R) sloučeniny vzorce Ia

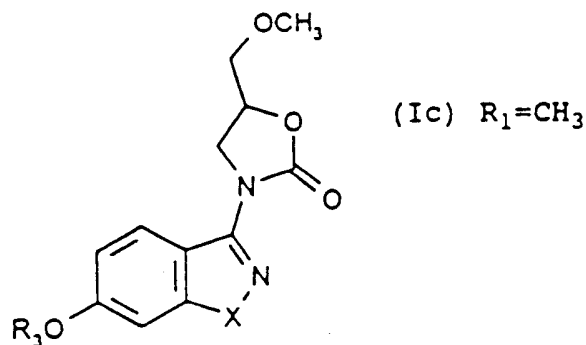


který se debenzyluje katalytickou hydrogenací nebo za použití Lewisovy kyseliny za vzniku isomerů 5(S) nebo 5(R) sloučeniny vzorce Ib, $R_1=CH_3$

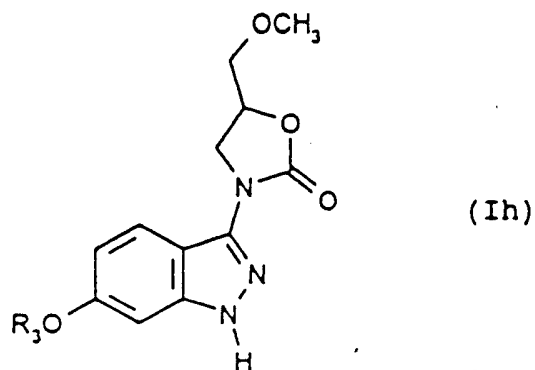


který se uvede v reakci

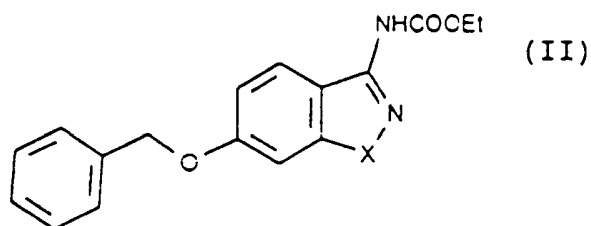
buď se sloučeninou vzorce R_3Y , ve kterém R_3 má význam uvedený v nároku I s výjimkou významů zahrnujících atom vodíku a nesubstituovanou benzylovou skupinu a Y znamená odlučitelnou skupinu, jakou je atom chloru nebo atom bromu nebo tosyloxy-skupinu, v přítomnosti uhličitanu draselného, nebo se sloučeninou vzorce R_3OH , ve kterém R_3 má výše uvedený význam, v přítomnosti trifenylofosfinu a diethylazodikarboxylátu za vzniku isomerů 5(S) nebo 5(R) sloučenin vzorce Ic, $R_1=CH_3$



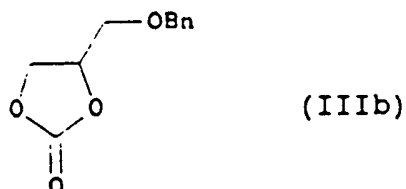
a sloučeniny, ve kterých $X = NCH_3$, se případně uvedou v reakci s benzoylperoxidem za vzniku sloučenin vzorce Ih, ve kterých $X = NH$



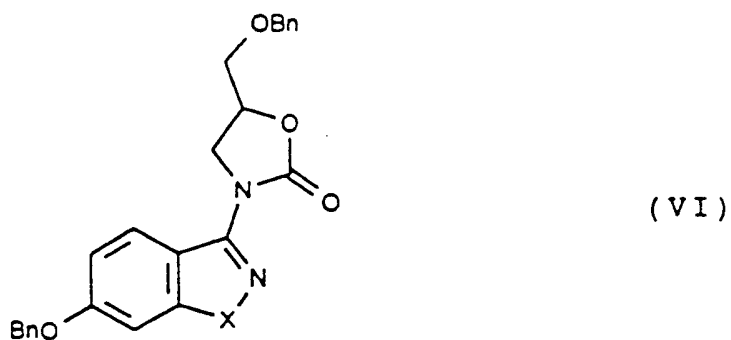
8. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R_1 znamená atom vodíku a X a R_2 mají výše uvedené významy, v y z n a č e n ý t í m , že se ethyl-6-fenylmethoxy-1,2-benzisoxazol-3-karbamát vzorce II



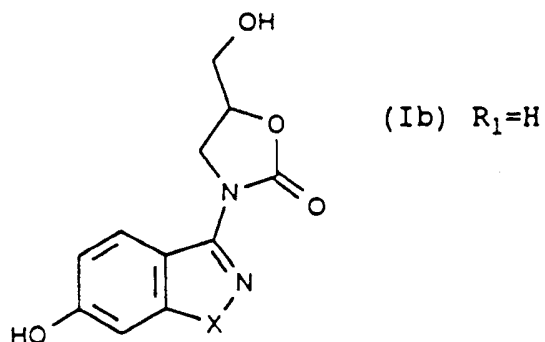
uvede v reakci s jedním z isomerů 4(S) nebo 4(R) 4-fenylmethoxymethyl-1,3-dioxolan-2-onu vzorce IIIb



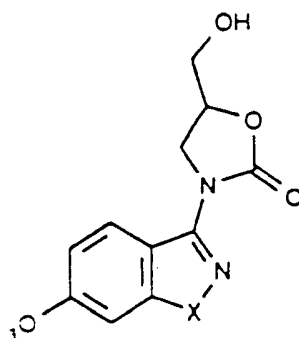
v přítomnosti uhličitanu draselného za vzniku isomeru 5(R) nebo 5(S) sloučeniny vzorce VI



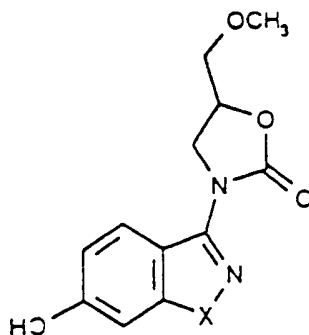
který se debenzyluje katalytickou hydrogenací za vzniku isomeru 5(R) nebo 5(S) sloučeniny vzorce Ib, $R_1=H$



který se potom uvede v reakci se sloučeninou vzorce R_3Y , ve kterém R_3 má výše uvedený význam pro obecný vzorec I s výjimkou významu tvořeného atomem vodíku a Y znamená odlučitelnou skupinu, jakou je atom chloru nebo atom bromu nebo tosyloxy-skupina, v přítomnosti uhličitanu draselného za vzniku isomerů 5(R) nebo 5(S) sloučenin vzorce Ic, $R_1=H$

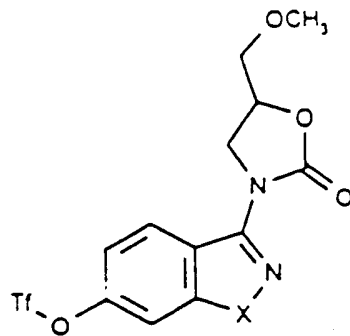
(Ic), $R_1=H$

9. Způsob přípravy sloučenin obecného vzorce I, ve kterém X znamená atom kyslíku, atom síry nebo skupinu NR, kde R znamená atom vodíku nebo přímou nebo rozvětvenou alkylovou skupinu obsahující 1 až 4 uhlíkové atomy, R_1 znamená atom vodíku nebo methylovou skupinu a R_2 znamená skupinu $-CH=CH-R_4$ nebo $-CH_2-CH_2-R_4$, kde R_4 znamená atom vodíku nebo fenylovou, 3,3,3-trifluorpropylovou nebo 3,3,3-trifluor-2-hydroxypropylovou skupinu, v y z n a č e n ý t í m , že se sloučenina vzorce Ib, $R_1=CH_3$



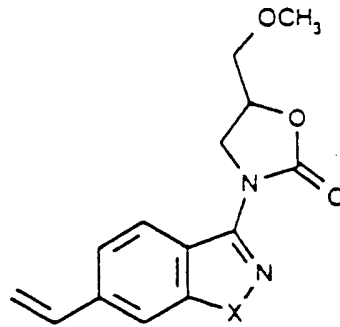
(Ib)

uvede v reakci s anhydridem kyseliny trifluormethansulfonové, načež se takto získaná sloučenina vzorce IV



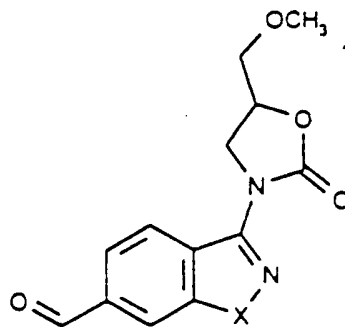
(IV)

uvede v reakci s tributylvinylcínem v přítomnosti chloridu lithného a tetrakis(trifenylfosfin)palladiem, načež se sloučenina vzorce Id



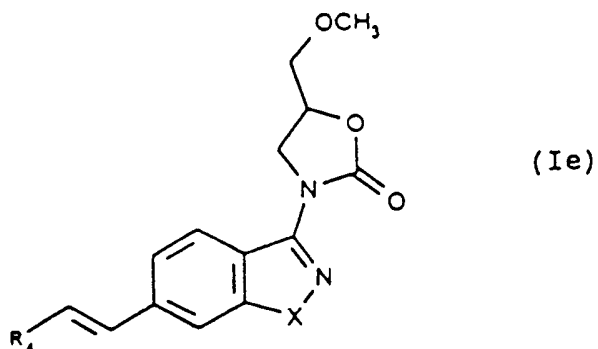
(Id)

uvede v reakci s ozonem a potom s dimethylsulfidem a sloučenina vzorce V

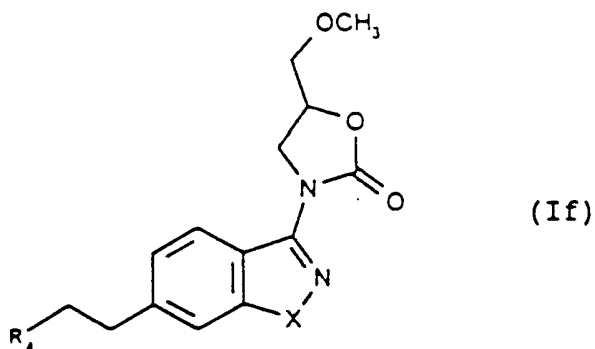


(V)

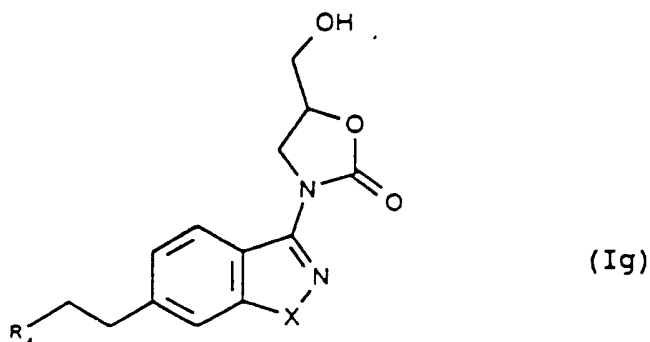
se uvede v reakci s trifenylfosfoniumjodidem vzorce $R_4CH_2PPh_3^+I^-$, ve kterém R_4 má výše uvedený význam pro obecný vzorec I s výjimkou významu tvořeného atomem vodíku, v přítomnosti uhličitanu draselného, načež se sloučenina vzorce Ie



redukuje vodíkem v přítomnosti katalyzátoru za vzniku sloučeniny vzorce If



ve kterém R_4 má výše uvedený význam, a nakonec se tato sloučenina uvede v reakci s bromidem boritým za vzniku sloučeniny vzorce Iq



10. Léčivo, v y z n a č e n é t í m , že je tvořeno sloučeninou obecného vzorce I podle nároku 1.

11. Farmaceutická kompozice, v y z n a č e n á t í m , že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I podle nároku 1 v kombinaci s příslušnou pomocnou látkou.

Zastupuje :
ING. EDUARD HAKR
 patentový zástupce