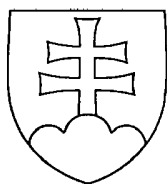


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 06.09.95
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 08/305 249
(32) Dátum priority: 13.09.94
(33) Krajina priority: US
(40) Dátum zverejnenia: 04.06.97
(86) Číslo PCT:

(21) Číslo dokumentu:

1111-95

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁶ :

C 07D 277/60

C 07D 263/62

C 07D 277/66

A 61K 31/42

A 61K 31/425

A 61K 31/38

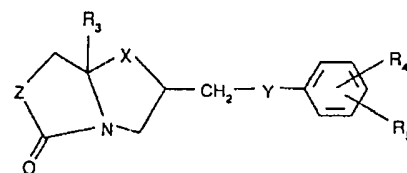
A 61K 31/395

- (71) Prihlasovateľ: SANDOZ Technology LTD, Basle, CH;
- (72) Pôvodca vynálezu: Aicher Thomas D., Cedar Knolls, NJ, US;
Cheon Seung Hoon, Glen Ridge, NJ, US;
Nadelson Jeffrey, Denville, NJ, US;
Simpson William Ronald James, Mendham, NJ, US;
Houlihan William Joseph, Dr., Mountain Lakes, NJ, US;

(54) Názov prihlášky vynálezu: **Bicyklické oxazolom a tiazolom substituované étery, spôsob ich výroby a farmaceutický prostriedok, ktorý ich obsahuje**

(57) Anotácia:

Opisujú sa oxazolové a tiazolové zlúčeniny všeobecného vzorca (I), v ktorom substituenty majú uvedené v opisnej časti, ktoré sú podľa potreby vo voľnej forme alebo vo forme soli. Tieto zlúčeniny sa môžu vyrábať napríklad kondenzáciou alebo hydrolýzou. Zlúčeniny sa môžu používať ako farmaceutické prípravky, najmä ako hypoglykemické prípravky na ošetrovanie cukrovky.

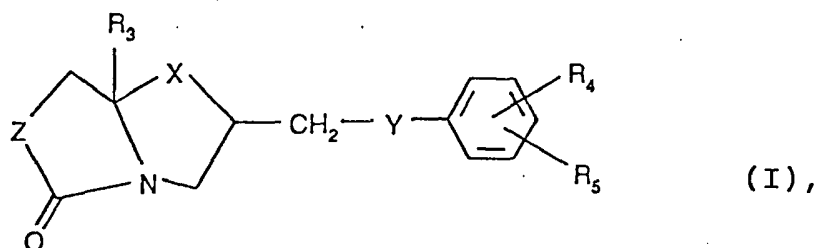


(I)

Bicyklické oxazolom a tiazolom substituované étery, spôsob ich výroby a farmaceutický prostriedok ktorý ich obsahuje

Oblasť techniky

Tento vynález sa týka bicyklických oxazolom a tiazolom substituovaných éterov. Vynález sa teda týka zlúčenín všeobecného vzorca I



v ktorom

X a Y znamenajú vždy nezávisle na sebe atóm kyslíka alebo síry,

Z predstavuje skupinu vzorca $-CR_1R_2-$ alebo $-CR_1R_2C_2H_2-$,

kde R_1 a R_2 znamenajú vždy nezávisle na sebe atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu,

R_3 predstavuje fenylovú skupinu, ktorá je prípadne monosubstituovaná alebo disubstituovaná nezávisle na sebe atómom halogénu, nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxykupinou alebo trifluórmetylom, alebo znamená bifenyl, fenoxifyenyl, naftyl, 9,10-dihydrofenantryl alebo pyridyl a

R_4 a R_5 znamenajú každý nezávisle na sebe atóm vodíka, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkoxykupinu, trifluórmetyl alebo skupinu vzorca $-COOR_6$,

kde R_6 predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo tri(nižšiu)alkylsilyl(nižšiu)alkylovú skupinu,

podľa potreby vo voľnej forme alebo vo forme soli,

pričom tieto zlúčeniny sa tu ďalej skrátene označujú ako "zlúčeniny podľa tohoto vynálezu".

Podstata vynálezu

Nižšia alkylová skupina a nižšia alkoxy skupina obsahujú 1 až 4 atómy uhlíka a ide zvlášť o metyl alebo metoxy skupinu. Atómom halogénu môže byť atóm fluóru, chlóru, brómu alebo jódu, výhodne atóm fluóru alebo chlóru a obzvlášť atóm chlóru. X a Y výhodne znamenajú atóm kyslíka. Z predstavuje výhodne skupinu vzorca $-CR_1R_2-$. R_1 a R_2 s výhodou znamenajú atóm vodíka alebo metyl, obzvlášť atóm vodíka. R_3 znamená výhodne fenyl, ktorý je monosubstituovaný alebo disubstituovaný atómom chlóru, zvlášť atómom chlóru v polohe 4, alebo taktiež výhodne dvoma atómami chlóru v polohách 3 a 4. R_4 a R_5 znamenajú s výhodou atóm vodíka alebo atóm chlóru. R_4 je zvlášť atóm chlóru, výhodne atóm chlóru v polohe 4. R_5 znamená najmä atóm vodíka. R_6 výhodne predstavuje nižšiu alkylovú skupinu, obzvlášť metyl.

Pokiaľ fenylový kruh je monosubstituovaný, je výhodne substituovaný v polohe 4. Ak je tento kruh disubstituovaný, s výhodou sú substituenty v polohách 3 a 4. Bifenylo je výhodne 4-bifenyl. Fenoxifyfenylom je výhodne 4-fenoxifyfenyl. Naftylom je s výhodou 2-naftyl. 9,10-Dihydrofenantrylom je výhodne 9,10-dihydrofenantrén-2-yl. Pyridylom je výhodne 4-pyridyl. Tri(nižší)alkylsilyl(nižší)alkylom je s výhodou (2-trimetylsilyl)etyl.

Zlúčeniny podľa tohoto vynálezu sa môžu vyskytovať vo voľnej forme alebo zvlášť pokiaľ R_6 znamená atóm vodíka, vo forme soli. Keď R_6 znamená atóm vodíka, zlúčeniny sú výhodne vo forme soli, obzvlášť vo forme soli alkalického kovu. Výhodné soli sú soli sodné a draselné, obzvlášť výhodne ide o soľ sodnú. Zlúčeniny podľa tohoto vynálezu vo voľnej forme sa podľa potreby môžu previesť na formu soli zvyčajným spôsobom a naopak, napríklad

pokiaľ R_6 znamená atóm vodíka, nechá sa reagovať voľná kyselina so zásaditou zlúčeninou alkalického kovu, ako metoxidom sodným na výrobu zlúčeniny vo forme sodnej soli.

Výhodné zlúčeniny podľa tohoto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom

X a Y znamenajú vždy atóm kyslíka,

Z predstavuje skupinu vzorca $-CR_1R_2-$,

R_3 predstavuje fenylovú skupinu, ktorá je prípadne monosubstituovaná alebo disubstituovaná nezávisle na sebe atómom halogénu, nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxy skupinou alebo trifluórmetylom, alebo znamená 4-bifenyl, 4-fenoxyfenyl, 2-naftyl, 9,10-dihydrofenantryl alebo 4-pyridyl a

R_4 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkoxy skupinu, trifluórmetyl alebo skupinu vzorca $-COOR_{6a}-$,

kde R_{6a} predstavuje kation alkalického kovu alebo nižšiu alkylovú skupinu a

R_5 znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu,

ktoré sa tu skrátene označujú ako "zlúčeniny všeobecného vzorca Ia".

Zvlášť výhodné zlúčeniny podľa tohoto vynálezu sú trans-dia stereoméry zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom

X a Y znamenajú vždy atóm kyslíka,

Z znamená skupinu vzorca $-CH_2-$ alebo $-C(CH_3)_2-$,

R₃ znamená fenylovú skupinu, prípadne monosubstituovanú alebo disubstituovanú nezávisle na sebe atómom fluóru alebo chlóru alebo disubstituovanú atómom fluóru alebo chlóru a trifluórmetylom alebo znamená 4-bifenyl, 4-fenoxyfenyl, 2-naftyl, 9,10-dihydrofenantryl alebo 4-pyridyl,

R₄ znamená atóm chlóru v polohe 4 a

R₅ predstavuje atóm vodíka,

ktoré sa tu skrátene označujú ako "zlúčeniny všeobecného vzorca Ib".

Ďalšou skupinou zlúčenín podľa tohoto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom X a Y majú význam vymedzený vyššie,

Z znamená skupinu vzorca $-\text{CH}_2-$, $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

R₃ znamená fenylovú skupinu, prípadne monosubstituovanú alebo disubstituovanú nezávisle na sebe atómom halogénu, metoxyskupinou alebo trifluórmetylom, 4-fenoxyfenyl, naftyl, 9,10-dihydrofenantryl alebo pyridyl,

R₄ znamená atóm vodíka, atóm halogénu, metoxyskupinu, trifluórmetyl, alebo skupinu vzorca COOR_6 ,

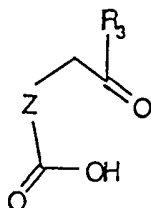
R₅ znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu,

podľa potreby vo voľnej forme alebo vo forme soli, ktoré sa tu ďalej v skratke označujú ako "zlúčeniny všeobecného vzorca Is".

Ďalšou skupinou zlúčenín podľa tohoto vynálezu sú zlúčeniny všeobecného vzorca I vymedzené vyššie pod všeobecným vzorcom I, podľa potreby vo voľnej forme alebo vo forme soli alkalického kovu, ktoré sa tu ďalej skrátene nazývajú "zlúčeninami všeobecného vzorca Ip".

Zlúčeniny podľa tohoto vynálezu sa môžu vyrábať spôsobom, ktorý spočíva v tom, že sa

a) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_6 má iný význam ako je atóm vodíka, nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II

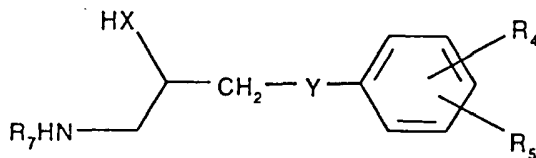


(II),

v ktorom

R_3 a Z majú význam uvedený vyššie,

so zlúčeninou všeobecného vzorca III



(III),

v ktorom

X, Y, R₄ a R₅ majú význam uvedený vyššie a

R₇ predstavuje atóm vodíka alebo skupinu chrániacu amín, alebo

b) na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R_6 znamená atóm vodíka, hydrolyzuje sa zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorom R_6 znamená nižšiu alkylovú skupinu alebo tri(nižšiu)-alkylsilyl(nižšiu)alkylovú skupinu,

a výsledná zlúčenina všeobecného vzorca I sa podľa potreby získa vo voľnej forme alebo vo forme soli.

Spôsob podľa tohoto vynálezu sa môže uskutočňovať zvyčajným postupom.

Variant a) spôsobu je kondenzačnou reakciou, ktorá sa uskutočňuje výhodne v inertnom rozpúšťadle, ako je toluén, v prítomnosti organickej kyseliny, ako je kyselina p-toluénsulfónová alebo kyselina trifluóroctová. Pokiaľ R_7 je chrániaca skupina, ako je terc.-butoxykarbonyl, výhodnou organickou kyselinou je kyselina trifluóroctová. Reakcia s výhodou prebieha pri teplote približne od 60 do zhruba 125 °C, zvlášť pri teplote spätného toku reakčnej zmesi.

Variant b) spôsobu je hydrolyzačná reakcia. Táto reakcia sa uskutočňuje s vhodným hydrolyzačným činidlom, akým je tetrabutylamoniumfluorid. Vhodným rozpúšťadlom je napríklad tetrahydrofuran. Teplota sa používa napríklad od približne 0 °C až po teplotu varu reakčnej zmesi, výhodne okolo teploty miestnosti.

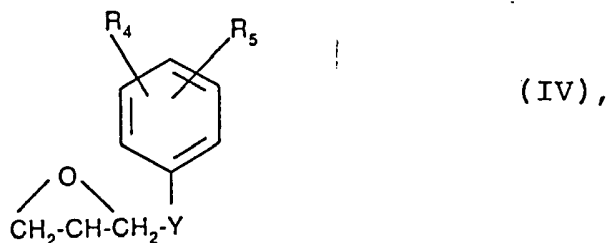
Zlúčeniny podľa tohoto vynálezu sa môžu izolovať z reakčnej zmesi a čistiť zvyčajným technickým spôsobom, napríklad veľmi rýchlou chromatografiou a rekryštalizáciou.

Ako je zrejmé zo všeobecného vzorca I, zlúčeniny podľa tohoto vynálezu môžu byť vo forme izomérov, ktoré sa môžu vyrábať ako také alebo sa môžu ľahko oddeľovať a dostávať zvyčajnými technickými spôsobmi, ako sú opísané ďalej z izomérnych zmesí. Všetky takéto izomérene zmesi sú zahrnuté do rozsahu tohoto vynálezu.

Tak zlúčeniny môžu existovať vo forme cis- a trans-izomérov, s ohľadom na asymetricky substituované atómy uhlíka v kruhu, nesúce v polohe 2 zvyšok vzorca $-CH_2-Y_2-$ a zvyšok R_3 v polohe 7 alebo 8a. trans-Izoméry sú výhodné. Každý z cis- a trans-izomérov môže mať dve optické konfigurácie. Zlúčeniny sa tak môžu vyskytovať vo forme cis- alebo trans-racemátov alebo jednotlivých cis-enantiomérov alebo jednotlivých trans-enantiomérov.

Východiskové látky sa môžu tiež vyrábať zvyčajným spôsobom.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III, v ktorom X znamená atóm kyslíka a R_7 predstavuje atóm vodíka, sa môžu napríklad vyrábať reakciou zlúčeniny všeobecného vzorca IV

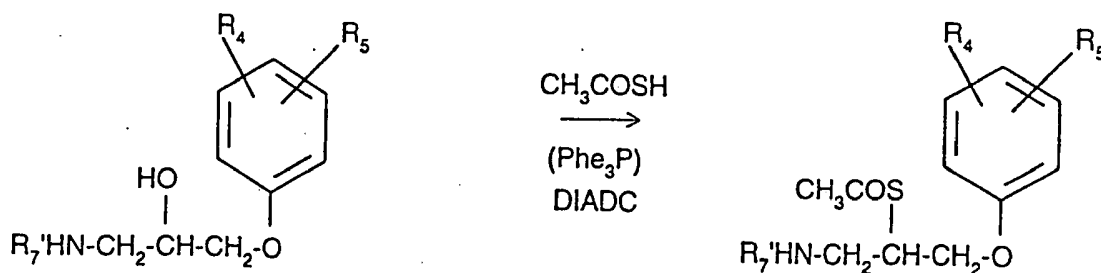


v ktorom

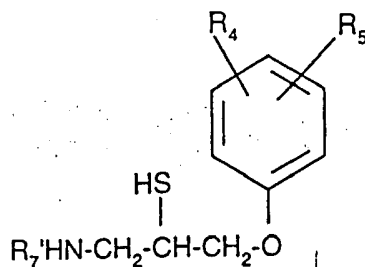
Y , R_4 a R_5 majú význam uvedený vyššie,

s vodným hydroxidom amónnym alebo skvapalneným amoniakom, výhodne v inertnom rozpúšťadle, ako je metanol. Výroba sa môže uskutočňovať pri teplote približne 30 °C s vodným roztokom hydroxidu amónneho a približne od teploty miestnosti do zhruba 50 °C so skvapalneným amoniakom, s nasledujúcou izoláciou uskutočňovanou zvyčajným technickým spôsobom, napríklad odparením a lyofilizáciou.

Zlúčeniny všeobecného vzorca III, v ktorom X znamená atóm síry, sa môžu vyrábať za použitia zvyčajnej Mitsunobovej reakcie, podľa tejto reakčnej schémy:



hydrolýza



kde

R_3 a R_4 majú význam uvedený vyššie,

Phe znamená fenyl,

R_7 predstavuje skupinu chrániacu aminoskupinu a

DIADC označuje diizopropyl-azodikarboxylát.

Izolácia sa uskutočňuje napríklad veľmi rýchlou chromatografiou.

Rad zlúčenín všeobecného vzorca II a všeobecného vzorca IV patrí ku známym zlúčeninám a môže sa vyrábať spôsobmi, ktoré sú opísané v literatúre. Východiskové látky, ktoré tu nie sú jednotlivo uvedené alebo opísané v literatúre, sa môžu vyrobiť zvyčajnými spôsobmi alebo ako je opísané v príkladoch, za použitia známych východiskových látok.

Príklady uskutočnenia vynálezu

Ďalej opísané príklady slúžia na ilustráciu tohoto vynálezu a nepredstavujú jeho obmedzenie. Všetky teploty sú uvádzané v stupňoch celzia.

Príklad 1

Spôsob výroby (-)-trans-2S-[(4-chlorfenoxy)metyl]-7a-(3,4-di-chlórphenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrol[2,1-b]oxazol-5(6H)-ónu [všeobecného vzorca I, kde $X = Y = O$, $Z = CH$, $R_3 = 3,4$ -dichlór-fenyl, $R_4 = 4-Cl$, $R_5 = H$, pričom R_3 a $-CH_2Y-$ nesú reťazec vo vzájomnej polohe trans, varianta spôsobom a)]

Zmes 6,2 g kyseliny 3-(3,4-dichlórbenzoyl)propiónovej (zlúčenina všeobecného vzorca II), 5 g (-)-3-(4-chlórphenoxy)-2S-hydroxypropylamínu (zlúčenina všeobecného vzorca III) a 0,5 g monohydrátu kyseliny p-toluénsulfónovej v 100 ml toluénu v banke s gulatým dnom, vybavenej Deaan-Starkovým nástavcom ako separátorom vody, sa varí pod spätným chladičom počas 5 hodín. Po ochladení reakčnej zmesi na teplotu miestnosti sa rozpúšťadlo odparí pri zníženom tlaku a poskytne hnedú gumovitú látku, ktorá sa podrobí veľmi rýchlej chromatografii na 250 g oxidu kremičitého, za použitia 1000 ml zmesi hexánu a etylacetátu v pomere 2:1. Získa sa 3,2 g gumovitej látky. Táto gumovitá látka sa kryštalizuje z etylacetátu a hexánu a poskytne 2,5 g zlúčeniny pomenovanej v nadpise ako bielej tuhej látky, ktorá má teplotu topenia 102 až 104 °C, $[\alpha]_D^{25} = -8,01^\circ$ ($c=1$, CH_3OH).

Východisková látka sa získa takto:

Metóda 1

Stupeň A

K roztoku 35,1 g trifenyľfosfínu v 75 ml tetrahydrofuránu sa prikvapká roztok 21,6 ml dietyľ-azodikarboxylátu v 25 ml tetrahydrofuránu. Akonáhle sa v reakčnej zmesi začne tvoriť zrazenina, pridá sa roztok 10 g R(+)-glycidolu a 17,3 g p-chlórphenolu v 10 ml tetrahydrofuránu a zmes sa mieša pri teplote miestnosti cez noc. Rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a získaný tuhý odparok sa vyjme zmesou 250 ml hexánu a 250 ml dietyléteru. Po odstránení nerozpustného podielu filtráciou a premytí zmesou 250

ml hexánu a 250 ml dietyléteru sa spojené organické fázy odparia pri zníženom tlaku a poskytnú olej, ktorého destiláciou sa získa 4-chlórfenyl-S(+)-glycidyléter vo forme oleja, ktorý má teplotu varu 112 °C/200 Pa, $[\alpha]_D^{25} = +4,81^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

Stupeň B

Roztok 15,5 g 4-chlórfenyl-S(+)-glycidyléteru v 25 ml metanolu sa pridá k 100 ml amoniaku v uzavretej tlakovej nádobe pri teplote -78 °C. Uzavretá nádoba sa zohrieva na olejovom kúpeli na teplotu 40 °C počas 18 hodín, potom sa ochladí na teplotu -78 °C a otvorí. Rozpúšťadlo sa odparí a získa sa (-)-3-(4-chlórfenoxy)-2S-hydroxypropylamín ako biela tuhá látka, ktorá má teplotu topenia 107 až 111 °C, $[\alpha]_D^{25} = -4,67^\circ$ ($c=1$, CHCl_3).

Metóda 2

K roztoku 4,5 g kyseliny L(-)-dibenzoylvínnej v 10 ml metanolu sa pridá roztok 5 g (\pm)-3-(4-chlórfenoxy)-2-hydroxypropylamínu v 10 ml metanolu. Banka sa prepláchne 5 ml metanolu a pridá sa k zmesi solí. Táto zmes sa ochladzuje na teplotu 0 °C do začiatku kryštalizácie. Po 3 hodinách sa zmes solí filtruje a poskytne 4,9 g tuhej látky. Táto látka sa rozpustí v 58 ml metanolu a filtruje a potom sa pridáva približne 50 ml dietyléteru, až k dosiahnutiu bodu zákalu. Rýchla kryštalizácia nastane pri teplote miestnosti a poskytne 4,2 g pripravovanej zlúčeniny. Rekryštalizácia sa opakuje za použitia minimálneho množstva horúceho metanolu a dietyléteru na získanie bielej tuhej látky, ktorá má teplotu topenia 187 až 188 °C, $[\alpha]_D^{25} = -72,9^\circ$ ($c=1$, CH_3OH). Táto soľ sa rozpustí v 2-normálnom roztoku hydroxiidu sodného a vodná vrstva sa trikrát extrahuje vždy 50 ml metylénchloridu. Spojené organické extrakty sa vysušia bezvodým síranom horečnatým, filtrujú a odparia pri zníženom tlaku. Získa sa (-)-3-(4-chlórfenoxy)-2S-hydroxypropylamínu, ktorý má teplotu topenia 107 až 111 °C, $[\alpha]_D^{25} = -3,7^\circ$ ($c=1$, CH_3OH).

Príklad 2

Spôsob výroby (+)-trans-2R-[(4-chlórfenoxy)metyl]-7a-(3,4-dichlórfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyroló[2,1-b]oxazol-5-(6H)-ónu [diastereoizomér zlúčeniny z príkladu 1, varianta spôsobu a)]

Reakcia (+)-3-(4-chlórfenoxy)-2R-hydroxypropylamínu spôsobom analogickým ako v príklade 1 poskytne zlúčeniny pomenovanú v nadpise ako bielu tuhú látku, ktorá má teplotu topenia 102 až 104 °C, $[\alpha]_D^{25} = +7,97^\circ$ (c=1, CH₃OH).

Východisková látka sa získa analogicky ako je opísané v príklade 1, buď za použitia metódy 1, pričom sa vychádza z (S)-(-)-glycidolu, keď stupeň A poskytuje 4-chlórfenyl-S(-)-glycidyléter ako olej $[\alpha]_D^{25} = -3,9^\circ$ (c=1, CHCl₃) a stupeň B poskytuje (+)-3-(4-chlórfenoxy)-2R-hydroxypropylamín ako bielu tuhú látku [teplota topenia 104 až 107 °C, $(\alpha)_D^{25} = +5,77^\circ$ (c=1, CHCl₃)] alebo pri použití metódy 2, kde sa vychádza z ekvivalentného množstva kyseliny D(+)-dibenzoylvínnej na miesto kyseliny L(-)-dibenzoylvínnej a keď sa získa (+)-3-(4-chlórfenoxy)-2R-hydroxypropylamín [teplota topenia 108 až 110 °C, $[\alpha]_D^{23} = +3,6^\circ$ (c=1, CH₃OH)].

Príklad 3

Spôsob výroby (±)-trans-2-[(4-chlórfenoxy)metyl]-7a-(3,4-dichlórfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyroló[2,1-b]oxazol-5-(6H)-ónu a (±)-cis-2-[(4-chlórfenoxy)metyl]-7a-(3,4-dichlórfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyroló[2,1-b]oxazol-5-(6H)-ónu [racemát enantiomérov z príkladov 1 a 2: R₃ a -CH₂Y- nesú reťazec vo vzájomnej polohe trans a zodpovedajú cis-racemátu, varianta spôsobu a)].

Zmes 24,5 g kyseliny 3-(3,4-dichlórbenzoyl)propiónovej a 20 g 3-(4-chlórfenoxy)-2-hydroxypropylamínu sa nechá reagovať analogicky ako je opísané v príklade 1. Veľmi rýchla chromatografia sa uskutočňuje na 750 g oxidu kremičitého za použitia 5000 ml

zmesi metylénchloridu a metanou v pomere 99,5:0,5 ako elučného činidla a získa sa rýchlo pohybujúci sa produkt a pomaly pohybujúci sa produkt. Gumovitá látka, získaná po odparení rozpúšťadla z rýchlejšie sa pohybujúceho produktu, sa kryštalizuje zo zmesi metylénchloridu a dietyléteru a poskytne prvú zlúčeninu pomenovanú v nadpise, ktorá má teplotu topenia 126 °C. Druhá zlúčenina pomenovaná v nadpise sa získa ako pomalšie sa pohybujúca cis-zlúčenina podobným spôsobom.

Východisková zlúčenina sa získa analogicky ako je opísané v príklade 1, metóda 1, stupeň B, z východiskového 4-chlórfenylglycidyléteru, pričom na miesto amoniaku pri teplote -78 °C sa použije vodný roztok hydroxidu amónneho pri teplote 30 °C. Získa sa 3-(4-chlórfenoxy)-2-hydroxypropylamín ako biela tuhá látka, ktorá má teplotu topenia 85 až 87 °C.

Príklad 4

Spôsob výroby (\pm)-trans-2-[(4-karboxyfenoxy)metyl]-7a-(4-chlórfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrol[2,1-b]oxazol-5-(6H)-ónu [všeobecného vzorca I, kde $X = Y = O$, $Z = CH_2$, $R_3 = 4$ -chlórfenyl, $R_4 = 4$ -COOH, $R_5 = H$, racemát, R_3 a $-CH_2Y$ nesú reťazec vo vzájomnej polohe trans, zodpovedá sodnej soli, varianta spôsobom b) + tvorba soli]

K roztoku 8,0 g (\pm)-trans-2-[[4-/(2-trimetylsilyletoxy)carbonyl/fenoxy]metyl]-7a-(4-chlórfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrol[2,1-b]oxazol-5(6H)-ónu (zlúčenina z príkladu 51) v 100 ml tetrahydrofuránu sa prikvapká roztok 38 ml 1-molárneho tetrabutylamoniumfluoridu v tetrahydrofuráne a zmes sa mieša pri teplote miestnosti počas 16 hodín. Po odparení reakčnej zmesi dosucha na rotačnej odparke sa získaná gumovitá látka rozpustí v etylacetáte a organický roztok sa premyje 10 ml ľadovo chladnou 0,5-normálnou kyselinou chlorovodíkovou, vodou, roztokom chloridu sodného, vysuší bezvodým síranom horečnatým a filtruje. Filtrát sa odparí pri zníženom tlaku a poskytne zlúčeninu pomenovanú v nadpise vo forme voľnej kyseliny, ako kryštalickú tuhú látku.

$^1\text{H-NMR}$ spektrum [CDCl_3 , $(\text{CD}_3)_2\text{SO}$]: 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.

Táto kyselina sa rozpustí v zmesi 40 ml metanolu a 10 ml metylénchloridu a potom spracuje s 1,8 ml 1-molárneho roztoku metoxidu sodného v metanole pri teplote miestnosti počas 5 minút. Zmes sa odparí pri zníženom tlaku a získaný odparok sa tritureuje s dietyléterom. Získa sa zlúčenina pomenovaná v nadpise vo forme sodnej soli, ako biela tuhá látka, ktorá má teplotu topenia vyššiu ako 200 °C.

Ďalej uvedené zlúčeniny všeobecného vzorca I sa získajú analogickým spôsobom zo zodpovedajúcich východiskových látok.

Skratky majú tieto významy: Phe znamená fenyl, rac. označuje racemát, Me znamená metyl a DH znamená dihydro.

Priklad	č.	X	Y	Z	R ₃	R ₄	R ₅	forma	Vari- Anal-		t.t.
									ant	gický	
								IZOMERNĀ	SPĚ-	ako v	
									sobu	příkl.č.	
	5	0	0	CH ₂	Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	95-97°
	6	0	0	CH ₂	Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	14)
	7	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	99-100°
	8	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	76-78°
	9	0	0	CH ₂	4-F-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	99-100°
	10	0	0	CH ₂	4-F-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	76-78°
	11	0	0	CH ₂	4-MeO-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	128°
	12	0	0	CH ₂	4-MeO-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	117°
	13	0	0	CH ₂	4-F, 3-CF ₃ -Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	101,5-103,5°
	14	0	0	CH ₂	4-F, 3-CF ₃ -Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	88,5-90,5°
	15	0	0	CH ₂	Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	141-142°
	16	0	0	CH ₂	Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	157-158°
	17	0	0	CH ₂	4-PheO-Phe	4-Cl	H	trans rac	a)	3	81-82°
	18	0	0	CH ₂	4-PheO-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	15)
	19	0	0	C(CH ₃) ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	H	trans rac	a)	3	124-126°
	20	0	0	C(CH ₃) ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	117-119°
	21	0	0	C(CH ₃) ₂	4-PheO-Phe	4-Cl	H	trans rac	a)	3	120-121°
	22	0	0	C(CH ₃) ₂	4-PheO-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	
	23	0	0	CH ₂	1-naftyl	4-Cl	H	trans rac	a)	3	166-167°
	24	0	0	CH ₂	1-naftyl	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	

Pri- klad	č.	X	Y	Z	R ₃	R ₄	R ₅	forma	Izomerná s ^p - s ^o bu	ako v	Analo- gický	t.t.
	25	0	0	CH ₂	2-naftyl	4-Cl	H	trans rac.	a)			137°
	26	0	0	CH ₂	2-naftyl	4-Cl	H	cis rac.	a)			145°
	27	0	0	CH ₂	9,10-DH-fen- -anthren-2-yl	4-Cl	H	trans rac.	a)			142-144°
	28	0	0	CH ₂	9,10-DH-fen- -anthren-2-yl	4-Cl	H	cis rac.	a)			118-120°
	29	0	0	CH ₂	4-pyridyl	4-Cl	H	trans rac.	a)			131-133°
I	30	0	0	CH ₂	4-pyridyl	4-Cl	H	cis rac.	a)			140-143°
II	31	0	0	CH ₂ CH ₂	4-PheO-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)			127°
I	32	0	0	CH ₂ CH ₂	4-PheO-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)			124-126°
	33	0	0	CH ₂ CH ₂	Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)			144-145°
	34	0	0	CH ₂ CH ₂	Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)			116-119°
	35	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	3-Cl	trans rac.	a)			127-129°
	36	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	3-Cl	cis rac.	a)			105-108°
	37	0	0	CH ₂	3,4-dicCl-Phe	3-Cl	4-Cl	trans rac.	a)			126-128°
	38	0	0	CH ₂	3,4-dicCl-Phe	3-Cl	4-Cl	cis rac.	a)			104-106°
	39	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-OMe	H	trans rac.	a)			16)
	40	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	4-OMe	H	cis rac.	a)			128-130°
	41	0	0	CH ₂	2-naftyl	4-OMe	H	trans rac.	a)			17)
	42	0	0	CH ₂	2-naftyl	4-OMe	H	cis rac.	a)			

Pri- klad č.	X	Y	Z	R ₃	R ₄	R ₅	forma	Izomerná ant gický spš - ako v	sobu příkl.č.	t.t.	Vari- Analo-
											anthren-2-y1
43	O	S	CH ₂	3,4-dic1-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	80-83°	
44	O	S	CH ₂	3,4-dic1-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	76-79°	
45	S	O	CH ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	H	trans rac.	a)	31)2)	132-133,5°	
46	S	O	CH ₂	4-Cl-Phe	4-Cl	H	cis rac.	a)	31)2)	100-102°	
47	O	O	CH ₂	4-Cl-Phe	4-COOME	H	trans rac.	a)	33)4)	138-140°9)	
48	O	O	CH ₂	4-Cl-Phe	4-COOME	H	cis rac.	a)	33)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) ₂ SiMe ₃	H	trans rac.	a)	35)6)	92-93°	
52	O	O	CH ₂	4-Cl-Phe	4-COO(CH ₂) ₂ SiMe ₃	H	cis rac.		35)6)	122-124°	
53	O	O	CH ₂	9,10-DH-fen- anthren-2-y1	4-COO(CH ₂) ₂ SiMe ₃	H	trans rac.	a)	51	51-56°	
54	O	O	CH ₂	9,10-DH-fen- anthren-2-y1	4-COO(CH ₂) ₂ SiMe ₃	H	cis rac.	a)	52	49-54°	
55	O	O	CH ₂	9,10-DH-fen- anthren-2-y1	4-COOH	H	trans rac.	b)	47)	>250°11)12)	
56	O	O	CH ₂	9,10-DH-fen- anthren-2-y1	4-COOH	H	cis rac.	b)	48)	>250°11)13)	
57	O	O	CH ₂	3-pyridyl	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	83-85°	

Pri- klad	č.	X	Y	Z	R ₃	R ₄	R ₅	forma	Vari- Analo-		t. t.
									Izomerná sp. jako v	ant gický	
58	0	0	0	CH ₂	3-pyridyl	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	138-140°
59	0	0	0	CH ₂	2-pyridyl	4-Cl	H	trans rac.	a)	3	98-100°
60	0	0	0	CH ₂	2-pyridyl	4-Cl	H	cis rac.	a)	3	98-100°
61	0	0	0	CH ₂	4-Cl-Phe	3-CF ₃	H	trans rac.	a)	3	113-115°

Vysvetlivky k tabuľke:

- 1) Veľmi rýchla chromatografia sa uskutočňuje na 2 g oxidu kremičitého, za použitia 50 ml zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1:5, čím sa získa trans-izomér ako prvá látka a cis-izomér ako druhá látka.
- 2) N-terc.-Butoxykarbonyl-3-(4-chlórferoxy)-2-merkaptopropylamín, ako východisková látka všeobecného vzorca III, sa vyrobí takto:

Stupeň A: Na miešanie zmesi 262 mg di-terc.-butyldikarbonátu v 10 ml metylénchloridu sa pridá 0,6 ml 2-normálneho roztoku hydroxidu sodného a potom 242 mg 3-(4-chlórferoxy)-2-hydroxypropylamínu, a zmes sa mieša, pokiaľ sa nezíska vo forme číreho roztoku. Reakčná zmes sa premyje 3 ml vody a 2 ml roztoku chloridu sodného, potom sa vysuší bezvodým síranom horečnatým a odparí pri zníženom tlaku. Získa sa N-terc.-butoxykarbonyl-3-(4-chlórferoxy)-2-hydroxypropylamín, ktorý tvorí olej.

Stupeň B: K roztoku 629 mg trifenyľfosfínu v 2 ml tetrahydrofuránu sa pri teplote 0 °C pridá 473 µl diizopropyl-azo-dikarboxylátu pod dusíkovou atmosférou a získaná zmes vo forme suspenzie sa mieša pri teplote 0 °C počas 30 minút. K vyššie charakterizovanej zmesi vo forme suspenzie sa prikvapne roztok 362 mg produktu zo stupňa A a 172 µl kyseliny tiooctovej v 2 ml tetrahydrofuránu a všetko sa nechá zahriať na teplotu miestnosti cez noc. Rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a získa sa surový produkt, ktorý sa podrobí veľmi rýchlej chromatografii na 18 g oxidu kremičitého za použitia 300 ml zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1:3 ako elučného činidla. Získa sa tioester N-terc.-butoxykarbonyl-3-(4-chlórferoxy)-2-merkaptopropylamínu s kyselinou octovou, ktorý má formu oleja.

Stupeň C: K roztoku 7,4 g produktu zo stupňa B v 200 ml metanolu sa pridá 2,7 ml 15-normálneho roztoku hydroxidu amónneho a zmes sa mieša počas 16 hodín. Reakčná zmes sa potom vyleje na 13 ml studenej 3-normálnej kyseliny chlorovodíkovej a extrahuje 300 ml dietyléteru. Spojené organické extrakty sa premyjú 10 ml roztoku chloridu sodného, vysušia bezvodým síranom horečnatým a odparia pri zníženom tlaku. Získa sa surový produkt, ktorý sa podrobí veľmi rýchlej chromatografii na 150 g oxidu kremičitého pri použití 1000 ml zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 15:85. Tak sa získa amín.

- 3) Veľmi rýchla chromatografia sa uskutočňuje na 100 g oxidu kremičitého pri použití zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1:1. Získa sa trans-izomér ako rýchlo sa pohybujúca látka a cis-izomér ako pomaly sa pohybujúca látka.
- 4) 3-(4-Metoxycarbonylfenoxy)-2-hydroxypropylamín, ako východisková látka všeobecného vzorca III, sa získa takto:

Stupeň A: Metyl-(4-hydroxybenzoát) sa nechá reagovať s epichlórhydrínom v acetonitrile za prítomnosti uhličitanu draselného a poskytne 4-metoxycarbonylfenylglycidyléter, ktorý tvorí biela tuhá látka.

Stupeň B: Zlúčenina zo stupňa A sa nechá reagovať s amoniakom v metanole pri teplote miestnosti v uzavrenej tlakovej nádobe a získa sa amín, ktorý je vo forme bielej tuhej látky.

- 5) Veľmi rýchla chromatografia sa uskutočňuje na 30 g oxidu kremičitého, za použitia 250 ml zmesi etylacetátu a hexánu v pomere 1:4. Získa sa trans-izomér ako rýchlo sa pohybujúca látka a cis-izomér ako pomaly sa pohybujúca látka.

- 6) 3-[[4-/(2-Trimetylsilyl)etoxy/karbonyl]fenoxy]-2-hydroxypropylamín, ako východisková látka všeobecného vzorca III, sa získa takto:

Stupeň A: Kyselina 4-hydroxybenzoová v tetrahydrofuráne sa nechá reagovať s 2-trimetylsilyletanolom v prítomnosti dicyklohexylkarbodiimidu. Výsledný olej sa podrobí veľmi rýchlej chromatografii na oxide kremičitom, pri použití metylénchloridu, čím sa získa ester 2-trimetylsilyletanolu s kyselinou 4-hydroxybenzoovou.

Stupeň B: Zlúčenina zo stupňa A sa nechá reagovať s epichlorhydrónom v acetonitrile za prítomnosti uhličitanu draselného. Zvyčajným spracovaním sa získa olej, ktorý sa podrobí veľmi rýchlej chromatografii na 70 g oxidu kremičitého, za použitia 600 ml zmesi metylénchloridu a metanolu v pomere 95,5:0,5. Získa sa [4-/(2-trimetylsilyl)-etoxy/karbonyl]fenylglyxidyléter, ktorý je vo forme oleja.

Stupeň C: Éter získaný v stupni B sa nechá reagovať s amoniakom v ocelevej uzavretej nádobe ako je opísané v príklade 1, metóda 1, časť B, s tým rozdielom, že sa zmes zohrieva na teplotu 50 °C na olejovom kúpeli počas 16 hodín. Po odparení prebytku amoniaku a metanolu pri zníženom tlaku sa získa amín, ktorý tvorí hnedá tuhá látka.

- 7) Vo forme voľnej kyseliny a vo forme sodnej soli, pritom sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 53.
- 8) Vo forme voľnej kyseliny a vo forme sodnej soli, pritom sa vychádza zo zlúčeniny z príkladu 54.
- 9) Svetložltá tuhá látka, zo zmesi etylacetátu s hexánom.
- 10) Sublimácia, svetložltá tuhá látka zo zmesi etylacetátu s hexánom.

- 11) Pre sodnú soľ.
- 12) $^1\text{H-NMR}$ 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) $^1\text{H-NMR}$ 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) $^1\text{H-NMR}$ 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) $^1\text{H-NMR}$ 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) $^1\text{H-NMR}$ 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) $^1\text{H-NMR}$ 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.

Zlúčeniny všeobecného vzorca I vo voľnej forme alebo prípadne vo forme fyziologicky prijateľnej soli, tu ďalej skrátene označované ako "prípravky podľa tohoto vynálezu", prejavujú farmaceutický účinok a pôsobia zvlášť ako hypoglykemické prípravky. Tieto látky sú tak určené na použitie ako farmaceutiká, napríklad pri ošetrovaní cukrovky.

To je doložené zvyčajnými testami, napríklad orientačnou skúškou in vitro L6 myocytov bunkovej línie svalovej hmoty krysy.

Orientačnou skúškou na L6 myocytoch sa stanovujú priame účinky pri koncentráciách prípravkov 1 až 300 μmol na využitie glukózy v bunkovej línii svalovej hmoty krysy. L6 myoblasty krysy (American Type Culture Collection) sa uchovávajú v Eagleom prostredí modifikovanom podľa Dulbecco (DMEM, Gibco), s obsahom 5 μmol glukózy a 10 % telacieho sérového doplnku. L6 myoblasty sa umiestnia na mikrotitračnej doske s 96 jamkami, pri hustote 3000 buniek na jamku. Pri experimentoch uskutočňovaných v 11. alebo 13. deň po umiestnení na dosku sa používajú rôzne myocyty. Všetky testované prípravky sú rozpúšťané v 1% dimetylsulfoxide (DMSO) v testovanom prostredí zbavenom séra. Dimetylsulfoxid nemá účinok na využitie glukózy. Každý experiment zahŕňa ďalej opísané vnútorné kontroly: voda, glukózový štandard (300 mg/dl), slepé prostredie, kontrolné prostredie, ciglitazonový štandard (30 μmol) a zostrojenie krivky dávka inzulínu - odozva (0,03 až 1 μmol). Všetky zlúčeniny sa testujú štyrikrát pri každom experimente, pri koncentráciách 1, 3, 10, 30, 100 a 300 μmol . Bunky L6 sa uvádzajú do styku s testovanou zlúčeninou a s DMEM obsahujúcim 15 μmol glukózy počas 20 hodín. Využitie glukózy sa hodnotí meraním glukózy zostávajúcej v prostredí za použitia glukózo oxidazovej skúšky (Ciba-Corning #S1004B). Hodnota EC_{50} je koncentrácia testovaného prípravku, určená na dosiahnutie 50 % maximálnej odozvy proti kontrolnému stanoveniu.

Antidiabetický účinok sa zisťuje in vivo, napríklad pri ob/ob hypoglykemickom teste na samcoch ob/ob myši, ktorí obdržali 1 až 200 mg/kg liečivej látky. Myši vo veku približne 2 až 3 mesiacov, s hmotnosťou okolo 30 g, sa udržujú v priestore s riadenou teplotou okolia 22 °C a cyklom svetlo-tma v trvaní 12 a 12 hodín počas aspoň 7 dní pred orientačnou skúškou a potom počas testovania. Myšiam je pri ob/ob orientačnej skúške ľubovoľne dostupná potrava Purina rodent chow a voda. Pre každú skúšku sa myši rozdelia do porovnateľných skupín a umiestnia po ošetrovaných skupinách (6 myši na skupinu) na základe počiatkovej

hladiny glukózy v krvi deň pred orientačnou skúškou (deň 0). Zvieratá dostávajú dávku jedenkrát denne počas 3 dní buď s vehikulom (0,5 % karboxymetylcelulózy s 0,2 % Tween-80) alebo testovanou zlúčeninou vo vehikuli. Zvieratá obdržia 0,1 ml/10 g telesnej hmotnosti, pričom podávanie sa uskutočňuje orálne žalúdočnou sondou. V deň 1 sa stanoví hladina glukózy v krvi na základe vzorky odobranej z konca chvosta za 2 až 4 hodiny po podaní dávky. V deň 3 sa stanoví hladina glukózy v krvi na základe vzorky odobranej z konca chvosta za 2, 4 a 8 hodín po podaní dávky. Hladina glukózy v krvi sa meria glukózo oxidázovou metódou (YSI Model 27, Yellow Springs, Ohio, USA). Pozorovanie správania sa uskutočňuje v deň 2 pred podaním dávky a v deň 3 pred hodinou 4 časového obdobia vzorkovania po podaní dávky. Tieto pozorovania sú založené na 10 ukazovateľoch správania a zahrňujú hnačku, úmrtnosť, slzenie, pohyb, vztýčenie chlpov, zášklby, trasenie, polohu tela, rýchlosť dýchania a telesnú teplotu. Tie sú zvolené podľa údajov, ktoré 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/.

Účinnosť znižovania hladiny glukózy sa stanovuje porovnávaním hladín glukózy u kontrolných zvierat s hladinami glukózy u zvierat ošetrovaných. Účinnosť 100 % predstavuje schopnosť normalizovať hladiny glukózy na úroveň, ku ktorej myši inklinujú. Hodnota ED₅₀, vypočítaná v deň 3, je množstvo testovaného prípravku potrebné na dosiahnutie 50 % maximálnej účinnosti pri schopnosti prípravku normalizovať hladiny glukózy v krvi.

Prípravky podľa tohoto vynálezu sú preto určené na použitie ako hypoglykemické prípravky, napríklad na ošetrovanie cukrovky. Dávka prípravku podľa tohoto vynálezu účinná antidiabeticky sa bude meniť v závislosti napríklad na jednotlivom použitom prípravku, spôsobe podania, obtiažnosti stavu, ktorý sa má ošetrovať. Avšak indikovaná denná dávka je od približne 50 do

zhruba 600 mg za deň, výhodne od približne 100 do zhruba 300 mg za deň alebo okolo 500 mg za deň, pričom zvyčajne sa podáva v delených dávkach až štyrikrát denne. Prípravky podľa tohoto vynálezu môžu byť podávané spôsobom, ktorý je podobný známym bežným spôsobom pre vyššie uvedené použitie.

Bolo stanovené, že prípravok, ktorým je zlúčenina z príkladu 3a, to znamená (+)-trans-2-[(4-chlórfenoxy)metyl]-7a-(3,4-dichlórfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrol[2,1-b]oxazol-5(6H)-ón, má hodnotu EC_{50} zhruba 14 μmol pri L6 myocytovom teste a približne 62 mg/kg pri teste ob/ob hypoglykémie. Výhodný prípravok podľa tohoto vynálezu, zlúčenina z príkladu 1, to znamená (-)-trans-2S-[(4-chlórfenoxy)metyl]-7a-(3,4-dichlórfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrol[2,1-b]oxazol-5(6H)-ón, má hodnotu EC_{50} okolo 10 μmol pri L6 myocytovom teste a prejavuje významný účinok od približne 20 do 170 mg/kg pri teste ob/ob hypoglykémie.

Využitelnosť

Na použitie uvedené vyššie sa prípravky podľa tohto vynálezu môžu podávať orálne alebo parenterálne, ako také alebo zmiešané s bežnými farmaceutickými riedidlami a nosnými látkami. Tieto prípravky sa môžu podávať zvyčajným spôsobom, najmä enterálne, napríklad orálne, v takých formách, ako sú tabletky, dispergovateľné prášky, granule, kapsle, sirupy a elixíry, a parenterálne, ako roztoky alebo emulzie. Tieto farmaceutické prípravky môžu obsahovať priližne až 90 % účinnej látky v kombinácii s nosnou látkou alebo pomocnými prostriedkami.

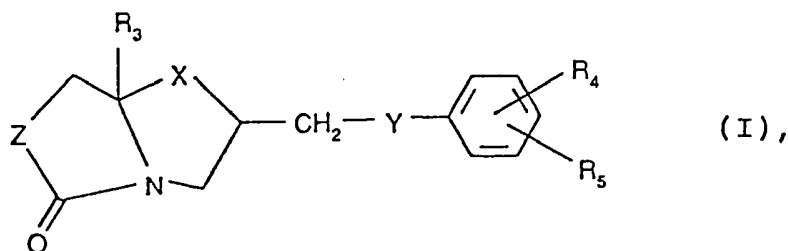
Kapsle obsahujúce účinné látky uvedené ďalej, sa môžu pripraviť zvyčajným technickým postupom a sú vhodné na ošetrovanie cukrovky v dávke jednej alebo dvoch kapsulí dvakrát až štyrikrát denne.

<u>Zložka</u>	<u>Hmotnosť (mg)</u>
zlúčenina z príkladu 1	250
laktóza	445
koloídny kremík	50
kyselina stearová	5
spolu	750

Tento vynález taktiež poskytuje farmaceutické prípravky obsahujúce prípravok podľa tohto vynálezu spolu s aspoň jednou farmaceuticky prijateľnou nosnou látkou alebo riedidlom. Také prípravky sa môžu vyrobiť zvyčajným spôsobom, zmiešaním prípravku podľa tohto vynálezu dohromady s aspoň jednou farmaceuticky prijateľnou nosnou látkou alebo riedidlom. Formy dávkovej jednotky obsahujú napríklad od približne 25 mg do zhruba 500 mg účinnej látky.

P A T E N T O V É N Á R O K Y .

1. Bicyklické oxazolom a tiazolom substituované étery všeobecného vzorca I



v ktorom

X a Y znamenajú vždy nezávisle na sebe atóm kyslíka alebo síry,

Z predstavuje skupinu vzorca $-CR_1R_2-$ alebo $-CR_1R_2C_2H_2-$,

kde R_1 a R_2 znamenajú vždy na sebe nezávisle na sebe atóm vodíka alebo nižšiu alkylovú skupinu,

R_3 predstavuje fenylovú skupinu, ktorá je prípadne monosubstituovaná alebo disubstituovaná nezávisle na sebe atómom halogénu, nižšou alkylovou skupinou, nižšou alkoxy skupinou alebo trifluormetylom, alebo znamená bifenylyl, fenoxifynylyl, naftyl, 9,10-dihydrofenantryl alebo pyridyl a

R_4 a R_5 znamenajú každý nezávisle na sebe atóm vodíka, atóm halogénu, nižšiu alkylovú skupinu, nižšiu alkoxy skupinu, trifluormetyl alebo skupinu vzorca $-COOR_6$,

kde R_6 predstavuje atóm vodíka, nižšiu alkylovú skupinu alebo tri(nižšiu)alkylsilyl(nižšiu)alkylovú skupinu,

podľa potreby vo voľnej forme alebo vo forme soli.

2. Zlúčenina podľa nároku 1, všeobecného vzorca I, v ktorom

X a Y majú význam vymedzený v nároku I,

Z znamená skupinu vzorca $-\text{CH}_2-$, $-(\text{CH}_3)_2-$ alebo $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$,

R_3 znamená fenylovú skupinu, prípadne monosubstituovanú alebo disubstituovanú nezávisle na sebe atómom halogénu, metoxyskupinou alebo trifluormetylom, 4-fenoxyfenyl, naftyl, 9,10-dihydrofenylantryl alebo pyridyl,

R_4 znamená atóm vodíka, atóm halogénu, metoxyskupinu, tri-fluormetyl alebo skupinu vzorca COOR_6 ,

kde R_6 znamená atóm vodíka, metyl alebo (2-trimetylsilyl)-etyl a

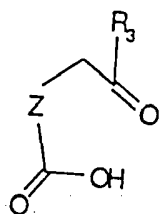
R_5 znamená atóm vodíka alebo atóm halogénu,

podľa potreby vo voľnej forme alebo vo forme soli.

3. (-)-trans-2S-[(4-chlorfenoxy)metyl]-7a-(3,4-dichlórfenyl)-2,3,7,7a-tetrahydropyrolo[2,1-b]oxazol-5(6H)-ón podľa potreby vo voľnej forme alebo vo forme soli.

4. Spôsob výroby zlúčeniny podľa nároku 1 vyznačujúci sa tým, že sa

a) na výrobu zlúčenín všeobecného vzorca I, v ktorom R_6 má iný význam než je atóm vodíka, nechá reagovať zlúčenina všeobecného vzorca II

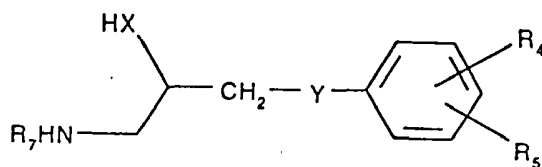


(II),

v ktorom

R_3 a Z majú význam uvedený v nároku 1,

so zlúčeninou všeobecného vzorca III



(III),

v ktorom

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

R_7 predstavuje atóm vodíka alebo skupinu chrániacu amín,
alebo

b) na výrobu zlúčeniny všeobecného vzorca I, v ktorom R_6 znamená atóm vodíka, hydrolýzuje sa zlúčenina všeobecného vzorca I, v ktorom R_6 znamená nižšiu alkylovú skupinu alebo tri(nižšiu)alkylsilyl(nižšiu)alkylovú skupinu,

výsledná zlúčenina všeobecného vzorca I sa podľa potreby získa vo voľnej forme alebo vo forme soli.

3. Farmaceutický prípravok, vyznačujúci sa tým, že obsahuje zlúčeninu podľa niektorého z nárokov 1 až 3 podľa voľby buď vo voľnej forme alebo vo forme farmakologicky prijateľnej soli, spolu s aspoň jednou farmaceuticky prijateľnou nosnou látkou alebo riedidlom.