



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

255881

(11) (B2)

(22) Přihlášeno 14 10 86
(21) PV 7415-86
(32) (31) (33) Právo přednosti od 17 10 85
(8525578) od 17 07 86 (8617503)
Velká Británie

(40) Zveřejněno 16 07 87

(45) Vydáno 16 01 89

(51) Int. Cl.⁴
C 07 D 263/32,
C 07 D 261/08

(72) Autor vynálezu

MACHIN PETER JAMES, LONDÝN, OSBOND JOHN MERVYN, HATFIELD,
SELF CHRISTOPHER RAYMOND, HITCHIN, SMITHEN CAREY ERNEST,
WELWYN GARDEN CITY, TONG BRIAN PETER, HARPENDEN (Velká Británie)

(73) Majitel patentu

F. HOFFMANN-LA ROCHE & CO., AKTIENGESSELLSCHAFT, BASILEJ (Švýcarsko)

(54) Způsob výroby derivátů oxazolyl- nebo isoxazolyl-alkoxy-dialkyloctových kyselin

I

Vynález se týká způsobu výroby heterocyklických sloučenin, zejména derivátů oxazolyl- nebo isoxazolyl-alkoxy-dialkyloctových kyselin obecného vzorce I



ve kterém

A představuje alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,

Het znamená 2-R-oxazol-5-ylovou skupinu, 5-R-oxazol-2-ylovou skupinu, 4-R-oxazol-2-ylovou skupinu, 2-R-oxazol-4-ylovou skupinu, 3-R-isoxazol-5-ylovou skupinu nebo 5-R-isoxazol-3-ylovou skupinu, které jsou popřípadě substituovány na heterocyklickém kruhu alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

R představuje fenylovou nebo thienylovou skupinu, monosubstituovanou nebo disubstituovanou halogenem, trifluormetylovou skupinou nebo alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

R¹ a R² představují vždy alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

R³ znamená hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce -NR⁴R⁵, kde R⁵ představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R⁴ a R⁵ společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří nasycený pětičlenný nebo šestičlenný heteromonocyklický kruh, který může obsahovat atom kyslíku nebo síry, nebo další atom dusíku,

a farmaceuticky upotřebitelných solí těchto sloučenin obecného vzorce I, v němž R³ znamená hydroxylovou skupinu, s báze.

Popisované nové sloučeniny mají cenné farmakologické vlastnosti a lze je používat k léčbě

nebo prevenci chorob. Zmíněné sloučeniny vykazují zejména antiarthritickou aktivitu a lze je používat k léčbě nebo prevenci artritidy.

Vynález popisuje shora zmíněné sloučeniny obecného vzorce I a jejich farmaceutické soli jako takové, jejich použití jako terapeuticky účinných látek, způsob výroby těchto sloučenin a jejich solí, farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu obecného vzorce I nebo její farmaceuticky upotřebitelnou sůl, použití sloučenin obecného vzorce I a jejich farmaceuticky upotřebitelných solí při léčbě a prevenci chorob, jakož i jejich použití k výrobě léčiv vykazujících antiarthritickou aktivitu.

V tomto textu se výrazem "alkylová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku", ať už se jedná o samotnou skupinu nebo o součást zbytku složitějšího, míní alkylové skupiny s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 6, s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku, jako skupina metylová, etylová, propylová, isopropylová, butylová, sek.butylová, terc.butylová, pentylová a hexylová. Výrazem "alkoxyskupina s 1 až 6 atomy uhlíku" se míní alkyléterový zbytek obsahující 1 až 6, s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku, jako metoxyskupina, etoxyskupina, propoxyskupina, isopropoxyskupina, butoxyskupina, terc.butoxyskupina apod.. Výrazem "alkylenová skupina s 1 až 6 atomy uhlíku" se míní alkylenová skupina s přímým nebo rozvětveným řetězcem obsahujícím 1 až 6, s výhodou 1 až 4 atomy uhlíku, jako skupina metylenová ($-\text{CH}_2-$), 1,1-etylenová [$-\text{CH}(\text{CH}_3)-$], 1,2-etylenová ($-\text{CH}_2\text{CH}_2-$), 1,3-propylenová [$-(\text{CH}_2)_3-$], 1,4-butylenová [$-(\text{CH}_2)_4-$] apod.

Alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku může být například metylthioskupina nebo etylthioskupina. Jako příklady zbytků vzorce $-\text{NR}^5\text{R}^6$, kde R^4 a R^5 nezávisle na sobě znamenají vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, lze uvést aminoskupinu, metylaminoskupinu, etylaminoskupinu, dimethylaminoskupinu, dietylaminoskupinu apod. Pokud zbytek $-\text{NR}^4\text{R}^5$ představuje shora definovaný nasycený heteromonocyklický kruh, může být tímto kruhem například pyrrolidinový, piperazinový, morfolinový, thiamorfolinový nebo podobný kruh. Výrazem "halogen" se míní fluor, chlor, brom nebo jod.

Alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku ve významu symbolů R^1 a R^2 v obecném vzorci I mohou být stejné nebo rozdílné. Pokud symbol R představuje disubstituovanou fenylovou nebo disubstituovanou thienylovou skupinu, mohou být i tyto substituenty stejné nebo rozdílné.

Je zřejmé, že znamenají-li R^1 a R^2 rozdílné alkylové skupiny s 1 až 6 atomy uhlíku nebo pokud A představuje rozvětvenou alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, pak sloučeniny obecného vzorce I obsahují asymetrický atom uhlíku a mohou tedy existovat v racemické formě nebo ve formách opticky aktivních. V případě přítomnosti dvou asymetrických uhlíkových atomů mohou popisované sloučeniny existovat ve formě diastereomerů. Vynález zahrnuje nejen opticky aktivní enantiomery výše zmíněných sloučenin, ale i příslušné racemáty a diastereomery.

Ve shora uvedeném obecném vzorci I představuje A s výhodou metylenovou, 1,1-etylenovou nebo 1,2-etylenovou skupinu. Symbol Het znamená s výhodou 2-R-oxazol-5-ylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, zejména skupinou metylovou. Symbol R s výhodou představuje monohalogenfenylovou skupinu, zejména monochlorfenylovou a zvláště pak 4-chlorfenylovou skupinu. Symboly R^1 a R^2 s výhodou znamenají metylové skupiny a R^3 s výhodou představuje hydroxylovou skupinu.

Zvláště výhodnými sloučeninami vyráběnými způsobem podle vynálezu jsou

2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina a natrium-2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionát.

Dalšími zajímavými sloučeninami vyráběnými způsobem podle vynálezu jsou

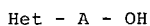
2-[[2-(4-fluorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
2-[[2-(4-trifluormetylfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
2-[[2-(4-chlorfenyl)-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,

2-[[5-(4-chlorfenyl)-2-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[4-(4-chlorfenyl)-2-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[2-(4-trifluormetylfenyl)-5-metyl-4-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[2-(4-chlorfenyl)-5-metyl-4-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[2-(4-fluorfenyl)-5-metyl-4-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[2-(3-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-metyl-2-[[4-metyl-2-[4-(methylthio)fenyl]-5-oxazolyl]metoxy]propionová kyselina,
 2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionamid,
 etyl-2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionát,
 2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-etyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-etylmásečná kyselina,
 2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-etylmásečná kyselina a
 metyl-2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl metoxy]-2-metylpropionát.

Jako příklady dalších zajímavých sloučenin podle vynálezu se uvádějí

2-[[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[5-(4-chlorfenyl)-3-isoxazolyl metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 metyl-2-[[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy]-2-metylpropionát,
 2-[[2-[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]etoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 metyl-2-[[3-(3,4-dichlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy]-2-metylpropionát,
 2-[[3-(3,4-dichlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[1-[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]etoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[3-(5-chlorthien-2-yl)-5-isoxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina,
 2-[[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy]-2-metylpropionamid,
 2-[[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy]-N,2-dimetylpropionamid a
 3-(4-chlorfenyl)-5-[[1-metyl-1-(piperidinikarbonyl)etoxy]metyl]isoxazol.

V souhlase s vynálezem se sloučeniny shora uvedeného obecného vzorce I a farmaceuticky upotřebitelné soli těch sloučenin obecného vzorce I, v nichž R^3 znamená hydroxylovou skupinu, s bázemi vyrábějí tak, že se k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém, R^3 znamená hydroxylovou skupinu, alkohol obecného vzorce II

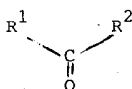


(II)

ve kterém

A a Het mají shora uvedený význam,

nechá reagovat s ketonem obecného vzorce III



(III)

ve kterém R

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

v přítomnosti trihalogenového nebo tetrahalogenového alkanu a silné báze, načež se popřípadě k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, příslušně esterifikuje sloučenina obecného vzorce I, v němž R^3 znamená hydroxylovou skupinu, nebo/a se k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje zbytek vzorce $-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 mají shora uvedený význam, příslušně amiduje sloučenina obecného vzorce I, v němž R^3 znamená hydroxylovou skupinu nebo alkoxykupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo se získaná sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje hydroxylovou skupinu, převede na farmaceuticky upotřebitelnou sůl s bází.

Jako příklady trihalogenovaných a tetrahalogenovaných alkanů, které je možno používat při práci způsobem podle vynálezu, je možno uvést chloroform, bromoform, jodoform, tetrachlormetan a tetrabrommetan. S výhodou se používá chloroform. Silnou bází může být například hydroxid alkalického kovu, jako hydroxid sodný nebo hydroxid draselný. V souladu s výhodným provedením se silná báze používá v pevné (například práškové) formě. Reakce se účelně provádí při zvýšené teplotě, účelně za varu reakční směsi pod zpětným chladičem.

Případnou esterifikaci sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená hydroxylovou skupinu, je možno uskutečnit o sobě známým způsobem. Tak například je možno esterifikaci provést působením vhodného diazoalkanu, jako diazometanu. Jinak je možno esterifikaci uskutečnit například působením vhodného alkoholu (například metanolu či etanolu) v přítomnosti silné kyseliny, jako halogenovodíkové kyseliny (například kyseliny chlorovodíkové) nebo sulfonové kyseliny (například kyseliny p-toluensulfonové).

Dále je například možno sloučeninu obecného vzorce I, v němž R^3 představuje hydroxylovou skupinu, převést známým způsobem na reaktivní derivát, jako je halogenid kyseliny (například chlorid kyseliny) nebo anhydrid kyseliny, a ten pak o sobě známým způsobem podrobit reakci s příslušným alkoholem.

Případnou amidaci sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^3 představuje hydroxylovou skupinu nebo alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, lze rovněž uskutečnit o sobě známým způsobem. Tak například je možno amidaci uskutečnit tak, že se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje hydroxylovou skupinu, převede na reaktivní derivát uvedený výše a na tento derivát se známým způsobem působí sloučeninou obecného vzorce HNR^4R^5 , kde R^4 a R^5 mají shora uvedený význam, tj. amoniakem, alkylaminem, s 1 až 6 atomy uhlíku, dialkylaminem obsahujícím v každé alkylové části vždy 1 až 6 atomů uhlíku nebo příslušným nasyceným monocyklickým heterocyklickým aminem.

Jinak je například možno sloučeninu obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje alkoxy skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, převést na odpovídající amid o sobě známou reakcí se sloučeninou obecného vzorce HNR^4R^5 , v níž mají R^4 a R^5 shora uvedený význam.

Sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená hydroxylovou skupinu, je možno převádět na farmaceuticky upotřebitelné soli s bázemi. Jako příklady shora zmíněných solí lze uvést soli s alkalickými kovy (například soli sodné a draselné), soli s kovy alkalických zemin (například soli vápenaté a hořečnaté), amonné soli a soli s organickými aminy (například s dicyklohexylaminem). Tyto soli se vyrábějí reakcí sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje hydroxylovou skupinu, s příslušnou bází, přičemž se pracuje o sobě známým způsobem.

Racemickou sloučeninu obecného vzorce I je možno o sobě známým způsobem rozštěpit na optické isomery. Tak například je možno na racemickou sloučeninu obecného vzorce I, v němž R^3 představuje hydroxylovou skupinu, působit vhodnou opticky aktivní bází, jako (+) - a (-) - efedrinem, (+) - nebo (-) - α -metylbenzylaminem apod. Získané opticky aktivní soli lze oddělit (například frakční krystalizací) a z těchto solí je možno popřípadě běžným způsobem uvolnit opticky jednotné sloučeniny. Při práci způsobem podle vynálezu je možno alternativně použít opticky aktivní výchozí materiály.

Výchozí materiály používané při práci způsobem podle vynálezu jsou buď známými sloučeninami nebo analogy známých sloučenin, které je možno připravit obdobným způsobem jako známé sloučeniny. Níže uvedené příklady provedení obsahují detailní informace týkající se přípravy příslušných výchozích látek.

Sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky upotřebitelné soli sloučeniny obecného vzorce I, v němž R^3 představuje hydroxylovou skupinu, s bázemi vykazují cenné antiarthritické vlastnosti, které je možno doložit například následujícím testem.

Samičím krym se intradermální injekcí do zadní části hřbetu po odstranění srsti podá 10 x 0,1 ml emulze kolagenu (typ II) a neúplného Freundova adjuvans. Za 15 dnů se těm krymům, u nichž se vyvinul oboustranný zánět zadních končetin, jednou denně po 15 následujících dnů podává testovaná sloučenina. Objem zadních končetin se měří plethysmograficky (vytěšňování vody) a aktivita se vyjadřuje jako průměrná změna objemu končetiny v porovnání s objemem před ošetřením. Statistické vyhodnocení se provádí za použití Studentova "t"-testu pro nepárové údaje. Výsledky dosažené při použití reprezentativních sloučenin obecného vzorce I jsou shrnuty do následující tabulky.

T a b u l k a

Sloučenina	Dávka (mg/kg/den)	Průměrná změna objemu končetiny 11. dne v porovnání s 1. dnem (ml)
A	50	-0,29 ± 0,05 ^{xx)}
B	100	-0,47 ± 0,06 ^{x)}
C	100	-0,44 ± 0,11 ^{xx)}
kontrola	-	+0,13 ± 0,12

Legenda: x) p = 0,05
xx) p = 0,01 v porovnání s kontrolou
(Studentův "t"-test)

Sloučenina A: 2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina

Sloučenina B: 2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-oxazolyl metoxy]-2-metylpropionová kyselina

Sloučenina C: 2-[[2-(4-chlorfenyl)-5-metyl-4-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionová kyselina

Sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky upotřebitelné soli sloučeniny obecného vzorce I, v němž R³ představuje hydroxylovou skupinu, s bázemi, je možno použít jako léčiva, například ve formě farmaceutických preparátů. Tyto farmaceutické preparáty je možno podávat orálně, například ve formě tablet, potahovaných tablet, dražé, tvrdých a měkkých želatinových kapslí, roztoků, emulzí nebo suspenzí. Aplikaci lze rovněž provádět rektálně, například ve formě čípků, nebo parenterálně, například ve formě injekčních roztoků.

Vynález tedy rovněž popisuje farmaceutické prostředky obsahující sloučeninu podle vynálezu a terapeuticky inertní nosič. Tyto prostředky je možno vyrábět tak, že se sloučenina podle vynálezu a popřípadě jedna nebo několik dalších terapeuticky upotřebitelných látek kombinuje spolu s jednou nebo několika terapeuticky inertními pomocnými látkami za vzniku vhodné lékové formy.

Jak již bylo řečeno výše, je možno k výrobě farmaceutických prostředků kombinovat sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu s farmaceuticky inertními anorganickými nebo organickými nosiči. Jako takovéto nosiče pro výrobu tablet je možno používat laktózu, kukuřičný škrob nebo jeho deriváty, mastek stearovou kyselinu nebo její soli apod. Obdobné nosiče lze používat i při výrobě potahovaných tablet, dražé a tvrdých želatinových kapslí.

Vhodnými nosnými látkami pro výrobu měkkých želatinových kapslí jsou například rostlinné oleje, vosky, tuky, polotuhé a kapalné polyoly apod. V závislosti na charakteru aktivní látky nemusí být vždy nezbytně nutno používat k výrobě měkkých želatinových kapslí nosné látky. Vhodnými nosiči pro výrobu roztoků a sirupů jsou například voda, polyoly, sacharosa, invertní cukr, glukosa apod. Vhodnými nosiči pro injekční roztoky jsou například voda, alkoholy, polyoly, glycerin, rostlinné oleje apod. Vhodnými nosnými látkami pro výrobu čípků jsou například přírodní nebo ztužené oleje, vosky, tuky, polotuhé nebo kapalné polyoly apod.

Zmíněné prostředky mohou rovněž obsahovat ochranné látky, solubilizační činidla, smáčedla, emulgátory, sladidla, barviva, chuťové přísady, soli k modifikaci osmotického tlaku, pufry, látky sloužící k povlékání nebo antioxidanty. Dále mohou tyto prostředky obsahovat i jiné terapeuticky cenné látky.

Jak již bylo uvedeno výše, mohou se sloučeniny vyrobené způsobem podle vynálezu používat k léčbě nebo prevenci chorob, zejména k léčbě nebo prevenci artritidy. Dávkování se může měnit v širokých mezích a přizpůsobuje se pochopitelně individuálním požadavkům v tom kterém případě. V případě orálního podání se denní dávka pohybuje v rozmezí zhruba od 50 do 2 500 mg.

Vynález rovněž popisuje použití sloučenin vyrobených způsobem podle vynálezu k výrobě prostředků určených k léčbě nebo prevenci artritidy.

Vynález ilustrují následující příklady provedení, jimiž se však rozsah vynálezu v žádném směru neomezuje.

P ř í k l a d 1

6,9 g (30,8 mmol) 2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolmetanu se smísí s 6,2 g (155 mmol) práškového hydroxidu sodného ve 45 ml acetonu, suspenze se zahřeje k varu pod zpětným chladičem, načež se k ní během 30 minut přikape 4,9 g (41,1 mmol) chloroformu v 10 ml acetonu a výsledná suspenze se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se roztřepe mezi 150 ml dietyléteru a 400 ml vody.

Organická fáze se oddělí a vodná fáze se dvakrát extrahuje dietyléterem. Vodná fáze se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH a extrahuje se třikrát vždy 50 ml dichlormetanu. Spojené dichlormetanové extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a odpaří. Získá se 3,7 g surového produktu, který po překrystalování z etylacetátu poskytl 3,1 g (32,5 %) 2-[[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionové kyseliny o teplotě tání 166 až 167 °C.

2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolmetanol, používaný jako výchozí materiál, se připraví následujícím způsobem.

a) K míchané suspenzi 5,3 g (0,05 mol) bezvodého uhličitánu sodného v 80 ml dimethylformamidu se přikape roztok 15,65 g (0,1 mol) 4-chlorbenzoové kyseliny ve 20 ml dimethylformamidu. Výsledná suspenze se 1 hodinu zahřívá na 80 °C, načež se k ní přidá roztok 16,46 g (0,1 mol) etyl-2-chloracetoacetátu v 10 ml dimethylformamidu. Reakční směs se 6 hodin zahřívá na 80 °C, pak se nechá přes noc vychladnout, rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se roztřepe mezi 400 ml vody a 300 ml dietyléteru. Organická fáze se oddělí, dvakrát se promyje 300 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Získá se 26,86 g (94 %) etyl-2-(4-chlorbenzoyloxy)-3-oxobutyrátu ve formě oleje, který je podle chromatografie na tenké vrstvě homogenní.

b) K 90 g (2 mol) formamidu se za udržování teploty vnějším chlazením pod 10 °C přikape během 10 minut 19,6 g (0,2 mol) koncentrované kyseliny sírové, pak se přidá 26,8 g (0,09 mol) etyl-2-(4-chlorbenzoyloxy)-3-oxobutyrátu a směs se 2 hodiny zahřívá za míchání na 140 °C. Ochlazená suspenze se roztřepe mezi 400 ml vody a 300 ml dietyléteru, organická fáze se promyje dvakrát vždy 200 ml 1N kyseliny chlorovodíkové jednou 200 ml vody, a filtrací se zbaví suspendovaných pevných částic. Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a po filtraci se odpaří. Zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití 20 % (objemová %) etylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Po odpaření eluátu se získá 13,3 g (50 %) etyl-2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolkarboxylátu o teplotě tání 80 až 81 °C.

c) 9,3 g (35,1 mmol) etyl-2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolkarboxylátu se rozpustí ve 40 ml suchého tetrahydrofuranu a roztok se při teplotě 0 °C během 10 minut přikape

k míchané suspenzi 1,75 g (46,1 mmol) lithiualuminiumhydridu v 60 ml suchého tetrahydrofuranu. Výsledná suspenze se míchá nejprve 1 hodinu při teplotě 0 °C a pak 1,5 hodiny při teplotě místnosti, načež se nadbytek lithiualuminiumhydridu rozloží přikapáním nasyceného vodného roztoku síranu sodného a pak přidáním 100 ml zředěné vodné kyseliny sírové. Vodná fáze se dvakrát extrahuje dichlormetanem, spojené extrakty se jednou promyjí vodou a po vysušení síranem hořečnatým se zfiltrují a odpaří. Zbytek poskytne po překrystalování ze směsi chloroformu a hexanu 6,44 g (82 %) 2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolmetanolu o teplotě tání 135 °C.

P ř í k l a d 2

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z 8,5 (41,1 mol) 2-(4-fluorfenyl)-4-metyl-5-oxazolmetanolu získá (po překrystalování surového produktu z etylacetátu) 3,5 g (29 %) 2-[[2-(4-fluorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionové kyseliny o teplotě tání 166,5 až 167,5 °C.

2-(4-fluorfenyl)-4-metyl-5-oxazolmetanol o teplotě tání 136 °C, používaný jako výchozí materiál, se připraví analogickým postupem jako v příkladu 1a), b) a c).

P ř í k l a d 3

Analogickým způsobem jako v příkladu 1 se z 13,5 g (57,9 mmol) 2-(4-trimetylfenyl)-4-metyl-5-oxazolmetanolu získá (po překrystalování surového produktu z etylacetátu) 5,67 g (28,5 %) 2-[[2-(4-trifluormetylfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionové kyseliny o teplotě tání 156 až 157 °C.

2-(4-trifluormetylfenyl)-4-metyl-5-oxazolmetanol o teplotě tání 141 až 142 °C, používaný jako výchozí materiál, se připraví analogickým způsobem jako v odstavcích a), b), a c) příkladu 1.

P ř í k l a d 4

Analogickým způsobem jako v příkladu 1 se z 4,25 g (20,3 mmol) 2-(4-chlorfenyl)-5-oxazolmetanolu získá (po překrystalování surového produktu z etylacetátu) 2,2 g (36,6 %) 2-[[2-(4-chlorfenyl)-5-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionové kyseliny o teplotě tání 151,5 až 153 °C.

2-(4-chlorfenyl)-5-oxazolmetanol, používaný jako výchozí materiál, se připraví následujícím způsobem.

K míchanému roztoku 6 g (33,4 mmol) 2-(4-florfenyl)oxazolu v 60 ml suchého tetrahydrofuranu se v argonové atmosféře za udržování teploty na -60 °C přikape během 5 minut 13,8 ml 2,42 M (33,4 mmol) roztoku n-butyllithia v hexanu. Výsledná suspenze se nechá během 30 minut ohřát na -40 °C a pak se k ní přidá 6,9 g (240 mmol) paraformaldehydu suspendovaného v 15 ml suchého tetrahydrofuranu. Reakční směs se nechá během 1,5 hodiny ohřát na teplotu místnosti, ještě 1 hodinu se míchá, pak se k ní přidá 10 ml nasyceného vodného roztoku chloridu amonného a vzniklá suspenze se roztřepe mezi 300 ml vody a 200 ml dichlormetanu. Organická fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje dvakrát vždy 200 ml dichlormetanu.

Spojené organické fáze se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se podrobí chromatografii na silikagelu za použití 70 % (objemová %) etylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Po odpaření eluátu se získá 4,25 g (60 %) (2-(4-chlorfenyl)-5-oxazolmetanolu o teplotě tání 115 až 116 °C.

P ř í k l a d 5

Analogickým postupem jako v příkladu 1, ale za použití práškového hydroxidu draselného namísto práškového hydroxidu sodného, se ze 7,2 g (34,4 mmol) 5-(4-chlorfenyl)-2-oxazol-

metanolu získá (po překrystalování surového produktu z etylacetátu) 1,4 g (14 %) 2-[[5-(4-chlorfenyl)-2-oxazolyl]metoxy]-2-methylpropionové kyseliny o teplotě tání 143 až 146 °C.

5-(4-chlorfenyl)-2-oxazolmetanol, používaný jako výchozí materiál, se připraví následujícím způsobem.

a) 12,78 g (50 mmol) N-[[4-chlorbenzoyl]-metyl]-2-etoxycefamidu se za míchání a přiležitostného chlazení tak, aby teplota nepřestoupila teplotu místnosti, rozpustí ve 32,5 ml koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Směs se nechá 20 hodin reagovat při teplotě místnosti, pak se vylije do 600 ml vody s ledem a extrahuje se třikrát vždy 150 ml diethyléteru. Spojené éterické extrakty se promyjí 100 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem hořečnatým, a po filtraci se odpaří. Získá se 10,55 g (89 %) 5-(4-chlorfenyl)-2-etoxy-metyloxazolu ve formě sirupu.

b) K suspenzi 1,4 (5,9 mmol) 5-(4-chlorfenyl)-2-etoxy-metyloxazolu ve 4,5 ml vody se za chlazení ledem opatrně přidá 7,5 ml koncentrované kyseliny sírové. Výsledný roztok se za míchání 4 hodiny zahřívá pod zpětným chladičem na 140 °C, pak se ochladí a vylije se do 140 ml vody s ledem. Směs se extrahuje třikrát vždy 30 ml dichlormetanu, spojené dichlormetanové extrakty se promyjí 50 ml nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se odpaří. Po překrystalování surového produktu z toluenu se získá 0,80 g (65 %) 5-(4-chlorfenyl)-2-oxazolmetanolu o teplotě tání 100 až 103,5 °C.

P ř í k l a d 6

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z 16 g (76 mmol) 4-(4-chlorfenyl)-2-oxazolmetanolu získá (po překrystalování surového produktu z toluenu) 8,85 g (39, %) 2-[[4-(4-chlorfenyl)-2-oxazolyl]metoxy]-2-methylpropionové kyseliny o teplotě tání 115,5 až 118 °C.

4-(4-chlorfenyl)-2-oxazolmetanol, používaný jako výchozí materiál, se připraví následujícím způsobem.

a) K 150 g (3,3 mol) formamidu se za intenzivního míchání přikape 40 g (0,41 mol) koncentrované kyseliny sírové, přičemž se teplota reakčního roztoku chlazením ledem udržuje pod 10 °C. Po přidání 50 g (0,2 mol) (4-chlorbenzoyl)metyl-etoxyacetátu se reakční směs 2 hodiny zahřívá za míchání na 140 °C, pak se ochladí a vylije se do 2 litrů vody. Vodná směs se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na pH 1 a extrahuje se nejprve 500 ml toluenu a pak dvakrát vždy 250 ml toluenu. Spojené toluenové extrakty se promyjí vodou, vysuší se síranem sodným a po filtraci se odpaří. Sirupovitý zbytek se extrahuje 700 ml horkého petroléteru (teplota varu 60 až 80 °C), roztok se odpaří k suchu a odparek se znovu rozpustí ve 150 ml horkého petroléteru (teplota varu 40 až 60 °C). Po ochlazení roztoku v chladicí lázni tvořené pevným oxidem uhličitým v acetonu vykřystaluje produkt, který se rychle odfiltruje a vysuší. Získá se 21,7 g (47 %) 4-(4-chlorfenyl)-2-etoxy-metyloxazolu ve formě měkké pevné látky s neurčitou teplotou tání.

b) K míchanému roztoku 21,5 g (90,5 mmol) 4-(4-chlorfenyl)-2-etoxy-metyloxazolu ve 100 ml dichlormetanu se přikape 181 ml 1M roztoku bortrichloridu v dichlormetanu. Během přikapávání se teplota směsi udržuje chlazením ledem pod 10 °C. Po skončeném přidávání se směs 2 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se vylije do 500 ml vody s ledem. Dichlormetanová fáze se oddělí a vodná fáze se extrahuje 100 ml dichlormetanu. Spojené dichlormetanové extrakty se promyjí nasyceným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, vysuší se síranem sodným a po filtraci se odpaří. Zbytek poskytne po překrystalování z toluenu 15,7 g (83 %) 4-(4-chlorfenyl)-2-oxazolmetanolu o teplotě tání 68 až 71,5 °C.

P ř í k l a d 7

Analogickým způsobem jako v příkladu 1, se z 23,15 g (90 mmol) 2-(4-trifluormetylfenyl)-

-5-metyl-4-oxazolmetanolu získá (po překrystalování surového produktu z toluenu) 8,0 g (26 %) 2-[[2-(4-trifluormetylfenyl)-5-metyl-4-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionové kyseliny ve formě krémově zbarvené krystalické látky o teplotě tání 146 až 147 °C.

2-(4-trifluormetylfenyl)-5-metyl-4-oxazolmetanol, používaný jako výchozí materiál, se připraví následujícím způsobem.

a) 34,8 g (0,20 mol) 4-trifluormetylbenzaldehydu a 20,2 g (0,20 mol) 2,3-butandion-mo-noximu se rozpustí ve 100 ml ledové kyseliny octové a do roztoku se za míchání při teplotě místnosti uvádí až do nasycení plynný chlorovodík. Výsledná směs se přes noc míchá při teplotě místnosti a pak se k ní přidá nadbytek bezvodého diethyléteru. Vysrážený bezbarvý krystalický materiál se odfiltruje, promytím bezvodým diethyléterem se zbaví matečných louhů a vysuší se ve vakuu. Získá se 50 g (86 %) hydrochloridu 2-(4-trifluormetylfenyl)-4,5-dimetyloxazol-N-oxidu tajícího za rozkladu při 175 až 177 °C.

b) 50 g shora připraveného hydrochloridu N-oxidu se přidá k suspenzi 14 g (0,17 mol) jemně rozmělněného bezvodého octanu sodného ve 100 ml acetanhydridu, směs se míchá až do zpomalení probíhající exothermní reakce a pak se 4 hodiny zahřívá na teplotu zhruba 140 °C. Reakční směs se ochladí, anorganická sraženina se odfiltruje a promyje se toluenem. Spojené organické vrstvy se zahustí ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi dichlormetan a nadbytek 2N vodného roztoku uhličitanu sodného. Organická fáze se oddělí, dvakrát se promyje vodou, vysuší se síranem hořečnatým, zfiltruje se přes silikagel a zahustí se ve vakuu. Získá se 30 g (60 %) surového 4-acetoxymetyl-2-(4-trifluormetylfenyl)-5-metyloxazolu ve formě světle žluté polokrystalické pevné látky, která je podle chromatografie na tenké vrstvě homogenní.

c) 30 g shora připraveného esteru se rozpustí ve 400 ml etanolu a k roztoku se přidá 300 ml 2N vodného hydroxidu sodného. Směs se přes noc míchá při teplotě místnosti, pak se zahustí ve vakuu a zbytek se roztřepe mezi dichlormetan a vodu. Vodná fáze se oddělí a ještě dvakrát se promyje dichlormetanem. Spojené organické fáze se dvakrát promyjí vodou, vysuší se síranem hořečnatým a po filtraci se zahustí ve vakuu. Získá se 23 g (90 %) surového 2-(4-trifluormetylfenyl)-5-metyl-4-oxazolmetanolu ve formě žlutohnědé pevné látky, která po překrystalování z cyklohexanu v přítomnosti aktivního uhlí poskytne čistý 2-(4-trifluormetylfenyl)-5-metyl-4-oxazolmetanol ve formě krémově zbarveného krystalického produktu o teplotě tání 98 až 99 °C.

P ř í k l a d 8

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z 11,2 g (50 mmol) 2-(4-chlorfenyl)-5-metyl-4-oxazolmetanolu získá (po překrystalování surového produktu z toluenu) 2,7 g (17,4 %) 2-[[2-(4-chlorfenyl)-5-metyl-4-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionové kyseliny ve formě bezbarvé krystalické látky o teplotě tání 123 až 124 °C.

2-(4-chlorfenyl)-5-metyl-4-oxazolmetanol, používaný jako výchozí materiál, se připraví buď redukcí známé 2-(4-chlorfenyl)-5-metyl-4-oxazolkarboxylové kyseliny lithiualuminiumhydridem analogickým postupem, jaký popsali Meguro a Fujita ve zveřejněné evropské přihlášce vynálezu č. 96 890 nebo postupem popsaným výše v příkladu 1c), nebo z 2-(4-chlorfenyl)-4,5-dimetyloxazol-N-oxidu postupem popsaným výše v odstavcích b) a c) příkladu 7. Za použití libovolné z těchto metod se vždy získá 2-(4-chlorfenyl)-5-metyl-4-oxazolmetanol tající po krystalizaci z cyklohexanu při 130 až 131 °C.

P ř í k l a d 9

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z 6,5 g (31,4 mmol) 2-(4-fluorfenyl)-5-metyl-4-oxazolmetanolu získá (po překrystalování surového produktu z toluenu) 1,5 g (17 %) 2-[[2-(4-fluorfenyl)-5-metyl-4-oxazolyl]metoxy]-2-metylpropionové kyseliny ve formě bezbarvé krystalické látky o teplotě tání 118 až 120 °C.

2-(4-fluorfenyl)-5-metyl-4-oxazolmetanol, používaný jako výchozí materiál, se připraví obdobným postupem jako v příkladu 8 redukcí známé 2-(4-fluorfenyl)-5-metyl-4-oxazolkarboxylové kyseliny lithiualuminiumhydridem nebo přesmykem 2-(4-fluorfenyl)-4,5-dimetyloxazol-N-oxidu v acetanhydridu s následující hydrolýzou ve vodně-alkoholickém zásaditém prostředí. Kteroukoli z těchto metod se vždy získá 2-(4-fluorfenyl)-5-metyl-4-oxazolmetanol tající po krystalizaci z cyklohexanu při 153 až 155 °C.

P ř í k l a d 10

Analogickým způsobem jako v předcházejících příkladech se připraví 2-/2-(4-chlorfenyl)-4-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionová kyselina o teplotě tání 144,5 až 145 °C.

P ř í k l a d 11

Analogickým postupem jako v níže uvedeném příkladu 26 se připraví metyl-2-/3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionát ve formě bezbarvého oleje, jehož čistota podle vysokotlaké kapalinové chromatografie činí 99 %.

P ř í k l a d 12

Analogickým způsobem jako v předcházejících příkladech se získá 2-/3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionová kyselina o teplotě tání 130 až 134 °C.

P ř í k l a d 13

Analogickým postupem jako v příkladu 1, ale za použití práškového hydroxidu draselného namísto hydroxidu sodného, se z 5 g (24 mmol) 5-(4-chlorfenyl)-3-isoxazolmetanolu získá (po překrystalování surového produktu ze směsi toluenu a hexanu) 1,06 g (15 %) 2-/5-(4-chlorfenyl)-3-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionové kyseliny o teplotě tání 115 až 118 °C.

5-(4-chlorfenyl)-3-isoxazolmetanol, používaný jako výchozí materiál, se připraví následujícím způsobem.

a) Podle obecné syntézy isoxazolů, kterou popsali P. G. Baraldi a spol. (J. Het. Chem., 1982, 19, 557), se připraví etyl-5-(4-chlorfenyl)-3-isoxazolkarboxylát o teplotě tání 124 až 126 °C.

b) 4,75 (19 mmol) shora připraveného esteru se rozpustí v dusíkové atmosféře ve 30 ml dietyléteru a k roztoku se přikape suspenze 1,05 g (48 mmol) lithiumborohydridu v 5 ml dietyléteru. Směs se 15 minut míchá při teplotě 20 °C, pak se postupně zahřeje k varu a 3,5 hodin se vaří pod zpětným chladičem. Reakční směs se vylije do vody s ledem a extrahuje se dietyléterem. Spojené éterické extrakty se vysuší síranem hořečnatým, zfiltrují se a odpaří. Po překrystalování zbytku z toluenu se získá 2,8 g (71 %) 5-(4-chlorfenyl)-3-isoxazolmetanolu o teplotě tání 93 až 95 °C.

P ř í k l a d 14

Analogickým postupem jako v příkladu 1, ale za použití práškového hydroxidu draselného namísto hydroxidu sodného, se z 5 g (22,4 mmol) 2-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl-2-etanolu získá (po překrystalování surového produktu ze směsi etylacetátu a hexanu) 0,9 g (13 %) 2-/2-[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]etoxyl/-2-metylpropionové kyseliny o teplotě tání 98 až 100 °C.

3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl-2-ethanol, používaný jako výchozí materiál, se připraví následujícím způsobem.

K roztoku 3,86 g (5,5 mmol) 3-butin-1-olu a 9,50 g (5 mmol) 4-chlorbenzen-N-hydroxykarboximidoylchloridu ve 200 ml suchého diethyléru se při teplotě -10°C přikape 5,05 g (5 mmol) triethylaminu ve 20 ml diethyléru. Po 3 hodinách se reakční směs zfiltruje, filtrát se odpaří a zbytek se překrystaluje ze směsi etylacetátu a hexanu. Získá se 6,15 g (55 %) 3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl-2-etanolu, který po krystalizaci z etylacetátu taje při 65,5 až 67,5 $^{\circ}\text{C}$.

P ř í k l a d 15

Analogickým způsobem jako v níže uvedeném příkladu 26 se získá čistý metyl-2-/3-(3,4-dichlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionát ve formě oleje.

Mikroanalýza: pro $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{Cl}_2\text{NO}_4$

vypočteno 52,34 % C, 4,39 % H, 4,07 % N;

nalezeno 52,57 % C, 4,38 % H, 4,15 % N.

P ř í k l a d 16

Analogickým postupem jako v předcházejících příkladech se získá 2-/3-(3,4-dichlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionová kyselina o teplotě tání 129 až 131 $^{\circ}\text{C}$.

P ř í k l a d 17

Analogickým postupem jako v příkladu 1, ale za použití práškového hydroxidu draselného namísto hydroxidu sodného, se z 5 g (22,4 mmol) 3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl-1-etanolu získá (po překrystalování surového produktu ze směsi etylacetátu a hexanu) 0,7 g (10 %) 2-[1-(RS)-3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]etoxy]-2-metylpropionové kyseliny o teplotě tání 141 až 143 $^{\circ}\text{C}$.

Stěpení shora uvedené (RS)-kyseliny se provádí následujícím způsobem.

Směs 6,18 g (200 mmol) (RS)-kyseliny a 3,32 g (200 mmol) (+)efedrinu se překrystaluje z 20 ml isopropanolu a krystaly se šestkrát překrystalují z isopropanolu. Získá se čistá sůl efedrinu s (-)-kyselinou. Tato sůl se roztřepe mezi 2N kyselinou chlorovodíkovou a diethylérem, éterický extrakt se vysuší síranem sodným a po filtraci se odpaří. Odparek poskytne po překrystalování ze směsi etylacetátu a hexanu (-)-2-[1-[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]etoxy]-2-metylpropionovou kyselinu o teplotě tání 121 až 125 $^{\circ}\text{C}$ a optické rotaci $[\alpha]_{589} = -96,1^{\circ}$ ($c = 1$ % v etanolu).

Analogickým postupem jako v předcházejícím odstavci, ale za použití (-)-efedrinu namísto F(+)-efedrinu, se získá (+)-2-/1-[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]etoxy-2-metylpropionová kyselina o teplotě tání 120 až 124 $^{\circ}\text{C}$ a optické rotaci $[\alpha]_{589} = +94,7^{\circ}$ ($c = 1$ % v etanolu).

3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl-1-ethanol, používaný jako výchozí materiál, se připraví analogickým postupem jako ve druhém odstavci příkladu 14 za použití 1,93 g (27 mmol) 3-butin-2-olu. Získá se po překrystalování z metylcyklohexanu 3,82 g (68 %) 3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl-1-etanolu o teplotě tání 63 až 65 $^{\circ}\text{C}$.

P ř í k l a d 18

Analogickým způsobem jako v předcházejících příkladech se získá 2-/3-(5-chlorthien-2-yl)-5-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionová kyselina o teplotě tání 128 až 130 $^{\circ}\text{C}$.

P ř í k l a d 19

K 3 g (100 mmol) 2-/3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionové kyseliny

ve 100 ml dietyléteru se přikape 1,3 g chloridu kyseliny šťavelové. Po čtyřhodinové reakci při teplotě 20 °C se dietyléter odpaří za sníženého tlaku, chlorid kyseliny se vyjme 75 ml tetrahydrofuranu a vnese se do tetrahydrofuranu nasyceného plynným amoniakem. Po 1,5 hodiny se vyloučená těžká bílá sraženina odfiltruje, filtrát se odpaří a zbylých 2,46 g (82 %) 2-/[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy-2-metylpropionamidu se krystaluje z etanolu. Získaný produkt taje při 154 až 155 °C.

P ř í k l a d 20

Analogickým postupem jako v příkladu 19, ale za použití metylaminu v suchém dietyléteru namísto tetrahydrofuranu nasyceného plynným amoniakem, se získá 2-/[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy/-N,2-dimetylpropionamid tající po krystalizaci z etylacetátu při 93 až 94 °C.

P ř í k l a d 21

Analogickým postupem jako v příkladu 19, ale za použití piperidinu v suchém dietyléteru namísto tetrahydrofuranu nasyceného plynným amoniakem, se získá 3-(4-chlorfenyl)-5-/-[1-metyl-1-(piperidinokarbonyl)ethoxy metyl/isoxazolyl]tající po krystalizaci ze směsi etylacetátu a hexanu při 239 až 242 °C.

P ř í k l a d 22

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z 5,17 g (20 mmol) 2-(3,4-dichlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolmetanolu získá (po překrystalování surového produktu ze směsi etylacetátu a hexanu) 1,69 g (24,6 %) 2-/[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionové kyseliny o teplotě tání 130 až 131 °C.

2-(3,4-dichlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolmetanol tající při 158 až 159 °C, používaný jako výchozí materiál, se připraví postupem popsáním v odstavcích a), b) a c) příkladu 1.

P ř í k l a d 23

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z 4,6 g (20,6 mmol) 2-(3-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolmetanolu získá (po překrystalování surového produktu ze směsi etylacetátu a hexanu) 1,2 g (18,8 %) 2-/[2-3-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionové kyseliny o teplotě tání 117 °C.

2-(3-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolmetanol o teplotě tání 123 °C, používaný jako výchozí materiál, se připraví analogickým postupem jako v odstavcích a), b) a c) příkladu 1.

P ř í k l a d 24

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z 5 g (21,3 mmol) 4-metyl-2-[4-(methylthio)fenyl]-5-oxazolmetanolu získá (po překrystalování surového produktu ze směsi etylacetátu a hexanu) 0,4 g (6 %) 2-metyl-2-[4-metyl-2-[4-(methylthio)fenyl]-5-oxazolyl]metoxy}propionové kyseliny o teplotě tání 128 °C.

4-metyl-2-[4-(methylthio)fenyl]-5-oxazolmetanol o teplotě tání 130 °C, používaný jako výchozí materiál, se připraví analogickým postupem jako v odstavcích a), b) a c) příkladu 1.

P ř í k l a d 25

4,44 g (14,5 mmol) 2-/[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionové kyseliny se rozpustí ve 40 ml suchého dichlormetanu, přidá se nejprve 1 kapka dimethylformamidu

a pak 1,96 g (16 mmol) thionylchloridu a směs se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem. Vzniklý roztok chloridu kyseliny se po ochlazení přidá za míchání ke směsi 70 ml vodného hydroxidu amonného (hustota 1,880) a drceného ledu.

Po šestnáctihodinovém míchání se výsledná suspenze extrahuje 200 ml dichlormetanu, organická fáze se oddělí, promyje se dvakrát vždy 100 ml vody, vysuší se síranem hořečnatým a zfiltruje se. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a surový pevný zbytek se překrystaluje z etylacetátu. Získá se 2,2 g (49 %) 2-/2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]-metoxy/-2-metylpropionamidu o teplotě tání 177 až 178 °C.

P ř í k l a d 26

4,44 g (14,5 mmol) 2-/2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]-metoxy(-2-metylpropionové kyseliny se rozpustí ve 40 ml suchého dichlormetanu, přidá se nejprve 1 kapka dimethylformamidu a pak 1,9 g (16 mmol) thionylchloridu, směs se 4 hodiny zahřívá k varu pod zpětným chladičem, načež se chladí na 0 °C. K takto získanému roztoku chloridu kyseliny se za míchání pomalu přidá 70 ml etanolu a směs se 18 hodin míchá. Rozpouštědlo se odpaří za sníženého tlaku a zbytek se vyčistí chromatografií na silikagelu za použití 17 % (objemová %) etylacetátu v hexanu jako elučního činidla. Po odpaření eluátu se získá 2,8 g (57,2 %) etyl-2-/2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]-metoxy/-2-metylpropionátu o teplotě tání 75 až 76 °C.

P ř í k l a d 27

Analogickým postupem jako v příkladu 1 se z 2 g (8,4 mmol) 2-(4-chlorfenyl)-4-etyl-5-oxazolmetanolu získá (po překrystalování ze směsi etylacetátu a hexanu) 1,09 g (40 %) 2-/2-(4-chlorfenyl)-4-etyl-5-oxazolyl]-metoxy/-2-metylpropionové kyseliny o teplotě tání 133,5 až 134,5 °C.

2-(4-chlorfenyl)-4-etyl-5-oxazolmetanol o teplotě tání 135 až 136 °C, používaný jako výchozí materiál, se připraví analogickým způsobem jako v odstavcích a), b) a c) příkladu 1 z 4-chlorbenzoové kyseliny a etyl-2-chlor-3-oxopentanoátu.

P ř í k l a d 28

Analogickým postupem jako v předcházejících příkladech se získá 2-/2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]-metoxy/-2-etylmásečná kyselina o teplotě tání 157 °C.

P ř í k l a d 29

Analogickým způsobem jako v příkladu 1 se z 5,5 g (23 mmol) 2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-(2-hydroxyetyl)oxazolu získá (po překrystalování surového produktu ze směsi etylacetátu a hexanu) 0,4 g (5,2 %) 2-/2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]-metoxy/-2-metylpropionové kyseliny o teplotě tání 114 až 115 °C.

2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-(2-hydroxyetyl)oxazol, používaný jako výchozí materiál, se připraví podle postupu popsaného v Acta Pharmaceutica Suecica, 1967, A(S), 269, 280.

P ř í k l a d 30

Analogickým postupem jako v příkladu 1, ale za použití metyletylketonu namísto acetonu, se z 3,5 g (15,6 mmol) 2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolmetanolu získá (po překrystalování surového produktu z toluenu) 0,47 g (9,27 %) 2-/2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]-metoxy/-2-metylmásečné kyseliny o teplotě tání 143 až 144 °C.

P ř í k l a d 31

Analogickým postupem jako v příkladu 26 se získá metyl-2-/2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionát o teplotě tání 88 až 90 °C.

P ř í k l a d 32

K teplému roztoku 3,09 g (10 mmol) 2-/2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionové kyseliny ve 30 ml isopropanolu se za míchání přidá 10,0 ml 1M roztoku isopropoxidu sodného v isopropanolu a směs se nechá pomalu vychladnout. Získá se 3,0 (90 %) natrium-2-/2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl] metoxy/-2-metylpropionátu ve formě bezbarvých krystalů o teplotě tání 277 až 278 °C.

Následující příklady ilustrují farmaceutické prostředky obsahující jako účinné složky sloučeniny obecného vzorce I a farmaceuticky upotřebitelné soli těch sloučenin obecného vzorce I, v nichž R³ představuje hydroxylovou skupinu, s bázemi.

P ř í k l a d A

Běžným způsobem je možno vyrobit tablety sestávající z následujících složek:

Složka	Na 1 tabletu
účinná látka	50 mg
laktosa	120 mg
kukuřičný škrob	75 mg
mastek	4 mg
stearát hořečnatý	1 mg
hmotnost tablety	250 mg

P ř í k l a d B

Běžným způsobem je možno vyrobit kapsle sestávající u následujících složek:

Složka	Na 1 kapsli
účinná látka	100 mg
laktosa	150 mg
kukuřičný škrob 20 m	20 mg
mastek	5 mg
hmotnost náplně kapsle	275 mg

P Ř E D M Ě T V Y N Á L E Z U

1. Způsob výroby derivátů oxazolyl- nebo isoxazolyl-alkoxy-dialkyloctových kyselin obecného vzorce I



ve kterém

- A představuje alkylenovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku,
 Het znamená 2-R-oxazol-5-ylovou skupinu, 5-R-oxazol-2-ylovou skupinu, 4-R-oxazol-2-ylovou skupinu, 2-R-oxazol-4-ylovou skupinu, 3-R-isoxazol-5-ylovou skupinu nebo 5-R-isoxazol-3-ylovou skupinu, které jsou popřípadě substituovány na heterocyklickém kruhu alkylovou skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,
 R představuje fenylovou nebo thienylovou skupinu, monosubstituovanou nebo disubsti-

tuovanou halogenem, trifluormetylovou skupinou nebo alkylthioskupinou s 1 až 6 atomy uhlíku,

R^1 a R^2 představují vždy alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a
 R^3 znamená hydroxylovou skupinu, alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce $-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 představují atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo R^4 a R^5 společně s dusíkovým atomem, na který jsou navázány, tvoří nasycený pětičlenný nebo šestičlenný heterocyklický monocyklický zbytek, který může obsahovat atom kyslíku nebo síry, nebo další atom dusíku.

a farmaceuticky upotřebitelných solí těchto sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená hydroxylovou skupinu, s bázemi, vyznačující se tím, že se k výrobě sloučenin obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená hydroxylovou skupinu, alkohol obecného vzorce II



v němž

A a Het mají význam jako v obecném vzorci I,

nechá reagovat s ketonem obecného vzorce III



ve kterém

R^1 a R^2 mají shora uvedený význam,

v přítomnosti trihalogenového nebo tetrahalogenového alkanu a silné báze, načež se popřípadě sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje hydroxylovou skupinu, příslušně esterifikuje za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, nebo/a se sloučenina obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená hydroxylovou skupinu nebo alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku, příslušně amiduje za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^3 představuje zbytek vzorce $-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 mají shora uvedený význam, nebo se sloučenina obecného vzorce I, v němž R^3 znamená hydroxylovou skupinu, převede na farmaceuticky upotřebitelnou sůl s bází.

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

A znamená metylenovou skupinu,

Het má význam jako v bodu 1, přičemž R představuje fenylovou skupinu monosubstituovanou nebo disubstituovanou halogenem či trifluormetylovou skupinou,

R^3 znamená hydroxylovou skupinu, alkokyskupinu s 1 až 6 atomy uhlíku nebo zbytek vzorce $-NR^4R^5$, kde R^4 a R^5 představují vždy atom vodíku nebo alkylovou skupinu s 1 až 6 atomy uhlíku a

zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.

3. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém A znamená metylenovou, 1,1-etylenovou nebo 1,2-etylenovou skupinu a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1.

4. Způsob podle bodu 1, 2 nebo 3, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin obecného vzorce I, ve kterém Het představuje 2-R-oxazol-5-ylovou skupinu, která je popřípadě substituovaná skupinou s 1 až 6 atomy uhlíku, a zbývající obecné symboly mají význam jako v bodu 1, 2 nebo 3.

5. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 4, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém Het má význam jako v bodu 1, přičemž R představuje monohalogenfenylovou skupinu, a zbývající obecné symboly mají význam jako v některém z bodů 1 až 4.

6. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 5, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^1 a R^2 znamenají vždy metylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.

7. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučenin shora uvedeného obecného vzorce I, ve kterém R^3 znamená hydroxylovou skupinu a zbývající obecné symboly mají shora uvedený význam.

8. Způsob podle libovolného z bodů 1 až 6, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku 2-/[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionové kyseliny.

9. Způsob podle bodu 1, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující 2-/[2-(3,4-dichlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]-metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[2-(3-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-metyl-2-/[4-metyl-2-{4-(methylthio)fenyl}-5-oxazolyl]metoxy/propionovou kyselinu,
2-/[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionamid,
etyl-2-/[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionát,
2-/[2-(4-chlorfenyl)-4-etyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-etylmáseľnou kyselinu,
2-/2- 2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl etoxy/-2-metylpropionovou kyselinu
2-/[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-etylmáseľnou kyselinu,
metyl-2-/[2-(4-chlorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy(-2-metylpropionát,
2-/2-[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]etoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
metyl-2-/[3-(3,4-dichlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionát,
2-/[3-(3,4-dichlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/1-[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]etoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[3-(5-chlorthien-2-yl)-5-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionamid,
2-/[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy/-N,2-dimetylpropionamid a
3-(4-chlorfenyl)-5-/[1-metyl-1-(piperidinokarbonyl)etoxy]metyl/isoxazol.

10. Způsob podle bodu 2, vyznačující se tím, že se použijí odpovídající výchozí látky, za vzniku sloučeniny vybrané ze skupiny zahrnující
2-/[2-(4-fluorfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[2-(4-trifluormetylfenyl)-4-metyl-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[2-(4-chlorfenyl)-5-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[5-(4-chlorfenyl)-2-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[4-(4-chlorfenyl)-2-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[2-(4-trifluormetylfenyl)-5-metyl-4-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[2-(4-chlorfenyl)-5-metyl-4-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[2-(4-fluorfenyl)-5-metyl-4-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[2-(4-chlorfenyl)-4-oxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu,
2-/[5-(4-chlorfenyl)-3-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionovou kyselinu a
metyl-2-/[3-(4-chlorfenyl)-5-isoxazolyl]metoxy/-2-metylpropionát.