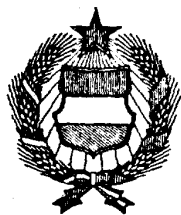


(19) HU
MAGYAR
NÉPKÖZTÁRSASÁG



ORSZÁGOS
TALÁLMÁNYI
HIVATAL

SZABADALMI LEÍRÁS

B

Bejelentés napja: (22) 1983. 04. 19. (21) 1358/83)

Elsőbbsége: (32) 1982. 04. 19. (31) (66124/82, (33) Japán

Közzététel napja: (41) (42) 1984. 01. 28.

Megjelent: (45)

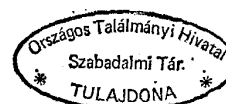
(11)

187002

Nemzetközi
osztályjelzet:

(51) NSzO₄

C 07 D 263/32



(72) Feltalálók:
MEGURO Kanji, Hyogo, Japán,
FUJITA Takeshi, Hyogo, Japán

(73) Szabadalmaz:
TAKEDA CHEMICAL
INDUSTRIES LTD, Osaka,
Japán

(54) ELJÁRÁS OXAZOL-SZÁRMAZÉKOK ÉS A VEGYÜLETEKET TARTALMAZÓ GYÓGYÁSZATI KÉSZÍTMÉNYEK ELŐÁLLÍTÁSÁRA

(57) Kivonat

A találmány tárgya eljárás (I) általános képletű oxazol-származékok — ahol a képletben

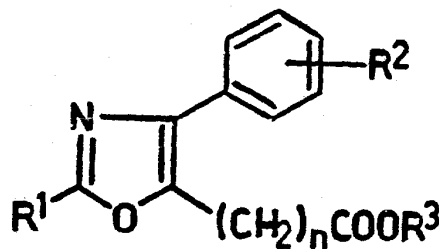
R₁ jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó, maximálisan 7 szénatomos alkilcsoport,

R₂ jelentése hidrogén- vagy halogénatom, trifluormetil-, vagy egyenes vagy elágazó láncú 1—3 szénatomos alkiltio-csoport,

R₃ jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

n jelentése 1 vagy 2 —
előállítására.

A vegyületeket sokféle módon állíthatjuk elő és hipoglikémiás glükóztolerancia-fokozó és inzulin-érzékenység-fokozó hatással rendelkeznek, antidiabetikus gyógyszerkészítmények hatóanyagai lehetnek.



(11)

A találmány tárgya eljárás új gyógyhatású oxazol-származékok és a vegyületeket tartalmazó gyógyászati készítmények előállítására.

A találmány (I) általános képletű oxazol-származékok előállítására vonatkozik. Az (I) általános képletben R^1 jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkil-csoport,

R^2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, trifluorometil- vagy 1—3 szénatomos alkiltio-csoport,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkil-csoport, jelentése 1 vagy 2.

Az (I) általános képletű új oxazol-származékok kifejlesztésénél azt találtuk, hogy az (I) általános képletű vegyületek bizonyos kívánatos hatással rendelkeznek, pl. hipoglikémiás hatás, glükóz-toleranciás javító hatás, inzulinérzékenységet növelő hatás, stb. és ezért ezen vegyületek antidiabetikus gyógyszerkészítményeként hasznosíthatók.

Az (I) általános képletben a rövidszénláncú alkil-csoportok R^1 és R^3 jelentésében egyenes vagy elágazó láncú alkilcsoportokat képviselnek, melyek 1—6, illetve 1—4 szénatomot tartalmaznak, pl. metil-, etil-, propil-, izopropil-, butil-, izobutil-, szek-butil-, terc-butil-, pentil-, izopentil-, neopentil- vagy hexilcsoport. R^1 előnyösen egyenes láncú 1—3 szénatomos alkilcsoportot és R^3 előnyösen egyenes vagy elágazó láncú 1—4 szénatomos alkilcsoportot jelent.

R^2 a benzolgyűrű bármelyik helyzetében jelen lehet és R^2 jelentésében a halogénatom lehet pl. fluor-, klór-, bróm- vagy jódatom, előnyösen fluor- vagy klóratom. R^2 jelentésében a rövidszénláncú alkiltiocsoport egyenes vagy elágazó 1—3 szénatomos csoportot jelenthet, ilyenek pl. a metiltio- vagy etiltiocsoport.

Az (I) általános képletű vegyületeket az alábbi eljárások bármelyikével előállíthatjuk.

a) Egy (II) általános képletű vegyületet, ahol X halogénatomot, pl. klór- vagy brómatomot jelent, egy (III) általános képletű vegyülettel — R^1 jelentése a fenti — reagáltatunk és így az (I) általános képletű célvegyületet kapjuk. A (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját rendszerint a (II) és (III) általános képletű vegyületek elegyének melegítésével végezzük 50—200, előnyösen 80—160 °C-on, oldószer jelenléte nélkül. A (III) általános képletű vegyületeket a (II) általános képletű vegyületek 1 móljára számítva 1—20 mól mennyiségben, előnyösen 5—12 mól mennyiségben használjuk. A melléktermékként keletkező hidrogénhalogénid megkötésére bázist, pl. nátriumkarbonátot, káliumkarbonátot vagy kalciumkarbonátot adhatunk a reakciórendszerhez, 1—5 mólárányban a (II) általános képletű vegyület egy móljára számítva. Ha az (I) általános képletű termék észter, akkor azt a megfelelő karbonsavvá hidrolizálhatjuk. A hidrolízist előnyösen lúg jelenlétében, pl. nátriumhidroxid vagy káliumhidroxid jelenlétében végezhetjük oldószerben, pl. vízben, metanolban, etanolban vagy propanolban 0—150, előnyösen 20—100 °C közötti hőmérsékleten. Az (I) általános képletű vegyületre vonatkoztatva az alkalmazott lúg móláránya 1—5 ekvivalens, előnyösen 2—4 mólekvalens.

Ha az (I) általános képletű vegyület karbonsav, akkor az a kívánt észterre észterezhető. Az észterezési reakciót ismert módon végezhetjük. Az (I) általános ké-

letű vegyületet pl. alkilezőszerrel, mint pl. diazometánnal, alkilhalogéniddel, alkilszulfátészterrel vagy alkilszulfonátészterrel reagáltathatjuk kívánt esetben bázis, pl. nátriumkarbonát, káliumkarbonát vagy nátriumhidrid jelenlétében, vagy olyan eljárással, amelyben tionilkloridot és alkanolt használunk, az anhidridet alkanollal észterezhetjük, vagy pedig vízmentes ásványi savat, sósavat vagy hidrogénbromidot használunk és alkoholt.

b) Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol n jelentése 2, pl. előállíthatjuk úgy is, hogy egy (IV) általános képletű vegyületet, ahol R^2 és X jelentése a fenti, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk és így (V) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti, mely utóbbit (VI) általános képletű vegyületté halogénezünk — R^1 , X és R^2 jelentése a fenti —. A (VI) általános képletű vegyületet (VII) általános képletű malonsav-származékkal reagáltatjuk — R^4 jelentése egyenes vagy elágazó láncú 1—6 szénatomos alkilcsoport — és így (VIII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol a szubsztituensek jelentése a fenti. A (VIII) általános képletű vegyületet ezután hidrolizáljuk és dekarboxilezés után (IX) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti. A fenti képletekben R^4 jelentésében a rövidszénláncú alkilcsoport ugyanaz, mint R^3 -nál.

A (IV) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját ugyanúgy végezhetjük, ahogy a (II) és (III) általános képletű vegyületek reakcióját. A (V) általános képletű vegyület (VI) általános képletű vegyületté halogénezését előnyösen N-halogénacetamid vagy N-halogénszukeinimid alkalmazásával végezzük, inert oldószerben, pl. széntetrakloridban, kloroformban vagy diklórmetánban. Különösen előnyös, ha N-halogénszukeinimidet, közelebről N-brómszukeinimidet alkalmazunk. Ez a reakció könnyebben lezajlik gyökinitiator, pl. azo-bisz-izobutironitril, benzoilperoxid jelenlétében. Az (V) általános képletű vegyületre vonatkoztatva az N-halogénimid móláránya rendszerint 1—1,2 mólekvalens, míg a gyökinitiator móláránya az (V) általános képletű vegyületre vonatkoztatva katalitikus mennyiségű, pl. 0,01—0,2 mólekvalens. A reakció szobahőmérséklettől az oldószer forráspontjáig terjedő hőmérsékletintervallumban könnyen lejártszódik.

A (VI) általános képletű vegyületet ezután (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, hogy (VIII) általános képletű vegyületet kapjunk. Ezt a reakciót általában bázis és előnyösen megfelelő oldószer jelenlétében végezzük. A fent említett bázis pl. egy alkoxid lehet, ilyenek pl. a metoxidok, etoxidok, propoxidok, t.-butoxidok; vagy lehet a nátrium- vagy kálium amidja vagy hidridje is, az oldószer lehet pl. alkohol, pl. metanol, etanol, propanol, izopropanol vagy éter, pl. dimetoxietán, tetrahidrofuran, dioxán, vagy N,N-dimetilformamid vagy dimetilszulfoxid. A reakciót általában —30 és +40 °C közötti hőmérsékleten végezzük, de alacsonyabb vagy magasabb hőmérséklet is szóba jöhet adott esetben.

A (VIII) általános képletű vegyületet ezután hidrolizáljuk és (IV) általános képletű vegyületté dekarboxilezzük. Ezt a reakciót vagy egy lépésben végezhetjük, azaz a (VIII) általános képletű vegyületet egyidejű hidrolízisnek és dekarboxilezésnek vetjük alá ásványi savval, pl. sósavval vagy hidrogénbromiddal és így

(IX) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^3 hidrogénatomot jelent, vagy egymást követő lépésekben hajtjuk végre a reakciókat, azaz az észtercsoportot lúggal, pl. nátriumhidroxiddal vagy káliumhidroxiddal alkanolban, pl. metanolban szobahőmérséklettől az oldószer hőmérsékletéig terjedő intervallumban hidrolizáljuk, majd a hidrolízis termékét melegítés közben (IX) általános képletű vegyületté dekarboxilezzük. A dekarboxilezést úgy végezhetjük, hogy a hidrolízis termékét 60–150 °C-on melegítjük oldószerben, pl. alkanolban, piridinben, dimetilformamidban vagy dimetilszulfoxidban és ezt ásványi sav hozzáadásával meggyorsíthatjuk. Ha ez utóbbi eljárásban 1–1,2 mól lúgot használunk 1 mól (VIII) általános képletű vegyületre, akkor csak az egyik észterkötés hidrolizálódik és így a dekarboxilezéssel olyan (IX) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^3 jelentése R^4 -gyel azonos maradék, de ha két mólekvalens vagy ennél több alkálit használunk, akkor mindkét észtercsoport hidrolizálódik a (VIII) általános képletű vegyületben és így a dekarboxilezéssel R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (IX) általános képletű vegyületet kapunk. Ahhoz, hogy a (VIII) általános képletű vegyületet R^3 helyén hidrogénatomot tartalmazó (IX) általános képletű vegyületté alakítsuk egy lépésben, megfelelő oldószert használhatunk, hogy feloldjuk a (VIII) és (IX) általános képletű vegyületeket. Ilyen oldószerként használható az etanol, propanol, izopropilalkohol, butanol vagy ecetsav, és a reakció hőmérséklete 70–150 °C.

A b) eljárásban ahelyett, hogy a (IV) és (III) általános képletű vegyületekből (V) általános képletű vegyületet állítanánk elő, a (V) általános képletet előállíthatjuk az alábbi módokon is: így pl. egy (X) általános képletű vegyületet, ahol R^2 jelentése a fenti, egy (XI) általános képletű karbonsavval reagáltathatunk, ahol R^1 jelentése a fenti, vagy ennek reakcióképes származékával reagáltathatjuk és így (XII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti. Ez utóbbit ezután víz kizárásával ciklizáljuk és így (V) általános képletű vegyületet kapunk.

A (X) és (XI) általános képletű vegyületek reakcióját (XII) általános képletű vegyületté önmagában ismert módszerrel hajthatjuk végre, pl. diciklohexilkarbodiimidet vagy vegyes savanhidridet használhatunk. A fenti eljárásokon kívül a (XII) általános képletű vegyületet előállíthatjuk a (XI) általános képletű vegyület reakcióképes származékából is, pl. egy vegyes savanhidridből vagy savhalogenidből vagy aktív észterből, önmagában ismert módon. A reakciót oldószerben, pl. benzolban, toluolban, etilacetátban, vagy piridinben végezhetjük, rendszerint 0–100 °C között. Ha savhalogenidet használunk reakcióképes származékként, akkor a reakcióelegyhez bázist, pl. piridint, trietilamint, nátriumkarbonátot vagy nátriumhidrogénkarbonátot adhatunk. A (V) általános képletű vegyület előállítására a (XII) általános képletű vegyület dehidratív ciklizálásával előnyös ha megfelelő dehidratálószerrel használunk, pl. foszforoxikloridot, tionilkloridot, foszfortrikloridot, foszforpentakloridot, kénsavat, foszforpentoxidot, polifoszforsavat vagy polifoszforsavésztereket. A reakciót előnyösen úgy végezhetjük, hogy a fenti dehidratálószerrel oldószerként is használjuk és a reakcióelegyet 50–180 °C-on melegítjük. Szükség esetén megfelelő inerti oldószert is alkalmazhatunk, pl. kloro-

roformot, diklórmetánt, benzolt, toluolt vagy xilolt. A dehidratálószer molaránya 1–10 mól, előnyösen 4–5 mól, 1 mól (XII) általános képletű vegyületre vonatkoztatva.

- 5 c) Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol n jelentése 2, előállíthatjuk az alábbi módokon is. Egy (XIII) általános képletű vegyületet, ahol R^2 és X jelentése a fenti, (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk, így (XIV) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^1 , R^2 jelentése a fenti. Ez utóbbit (XV) általános képletű vegyületté hidrolizálhatjuk — R^1 és R^2 jelentése a fenti — melyet továbbhalogénezzünk és így (XVI) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti, Y jelentése klór-, bróm- vagy jód-atom.

- 10 A (XVI) általános képletű vegyületet nátriumcianiddal vagy káliumcianiddal reagáltatva (XVII) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti, melyet hidrolizálunk és kívánt esetben (I) általános képletű vegyületté észterezzük.

- 20 Ebben az eljárásban a (XIII) általános képletű vegyületet pont olyan módon reagáltatjuk a (III) általános képletű amiddel, mint a (II) általános képletű vegyületet, és (XIV) általános képletű vegyületet kapunk oxazolgyűrű keletkezése közben és az egyik halogénatomot észtercsoporttal cseréljük le. A (XIV) általános képletű vegyületet az (I) általános képletű vegyület észtercsoportjának hidrolízisének alkalmazott körülmények mellett hidrolizáljuk és (XV) általános képletű alkoholt kapunk. Ezt (XVI) általános képletű vegyületté halogénezzük. A halogénezési reakciót pl. tionilklorid vagy foszfortribromid alkalmazásával végezzük, oldószerben, pl. kloroformban vagy diklórmetánban és kívánt esetben N,N -dimetilformamid jelenlétében — 10 — + 70 °C közötti hőmérsékleten, és ezáltal (XVI) általános képletű vegyületet kapunk, ahol Y jelentése klór- vagy brómatom. Ezeket a vegyületeket Y helyén jódatomot tartalmazó (XVI) általános képletű vegyületekké alakíthatjuk úgy, hogy nátriumjodiddal vagy káliumjodiddal kezeljük a vegyületeket oldószerben, pl. acetonban, vagy metiletilketonban, refluxfeltételek mellett. A (XVI) általános képletű vegyületek közül az a legreakcióképesebb, amelyben Y jelentése jódatom, ezért ez a legfontosabb. A (XVI) általános képletű vegyületet ezután cianiddal reagáltatjuk, hogy (XVII) általános képletű vegyületet kapjunk, ezt a reakciót úgy végezzük, hogy a (XVI) általános képletű vegyületet nátrium- vagy káliumcianiddal kezeljük oldószerben. Oldószerként alkanolokat, pl. metanolt, etanolt vagy N,N -dimetilformamidot, dimetilszulfoxidot stb. használunk, bár a legelőnyösebb a dimetilszulfoxid. A reakciót rendszerint szobahőmérséklet körüli hőmérsékleten végezzük, de magasabb hőmérsékletet is használhatunk. A (XVII) általános képletű vegyületet hidrolizáljuk, majd kívánt esetben (I) általános képletű vegyületté észterezzük. A hidrolízist előnyösen lúg, pl. nátriumhidroxid vagy káliumhidroxid jelenlétében végezzük és így (I) általános képletű karbonsavat kapunk.

- 60 A lúg molaránya általában 1–6, előnyösen 2–5 mólekvalens 1 mól (XVII) általános képletű vegyületre vonatkoztatva és a reakció hőmérséklete általában a használt oldószer forráspontja vagy akörüli. Oldószerként előnyösen vizes alkanolt, pl. vizes metanolt, eta-

nolt, butanolt vagy propanolt vagy 2-metoxietanolt használunk.

d) Azokat az (I) általános képletű vegyületeket, ahol n jelentése 2, előállíthatjuk az alábbi módon is: Egy (VI) általános képletű vegyületet — ahol R¹, X és R² jelentése a fent megadott — egy (XVIII) általános képletű z-halogen-acetecetsavészterrel — ahol Z jelentése halogénatom és R₁ jelentése a fenti reagáltatunk és egy (XIX) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R¹, R², R₁ és Z jelentése a fenti. Ez utóbbit dezacetilezzük és így (XX) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R¹, R², R₁ és Z jelentése a fenti és a (XX) általános képletű vegyületet dehalogénezük és így (IX) általános képletű vegyületet kapunk, ahol a szubsztituensek jelentése a fent megadott.

Z jelentésében a halogénatom ugyanazt jelenti, mint X jelentésében. Ha a (VI) általános képletű vegyületet (XVIII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk, és (XIX) általános képletű vegyületet kapunk, akkor X és Z jelentése azonos vagy különböző lehet, de legelőnyösebb, ha X jelentése brómatom és Z jelentése klóratom. A reakciót ugyanolyan körülmények között hajthatjuk végre, mint a (VI) és (VII) általános képletű vegyületek reakcióját.

A (XIX) általános képletű vegyületet dezacetilezve (XX) általános képletű vegyületet kapunk. Ezt a reakciót előnyösen oldószerben és rendszerint lúg jelenlétében végezzük.

Lúgként nátriumhidroxidot, káliumhidroxidot, báriumhidroxidot stb. használhatunk és oldószerként alkanol, pl. metanol, etanol, propanol jöhetnek szóba. A reakció hőmérséklete rendszerint 0–100 °C között van. Ha a reakciót víz jelenlétében végezzük és nem kevesebb, mint 2 ekvivalens lúgot használunk, akkor az észterkötés a dezacetilezéssel egyidejűleg hidrolizálódik és így R³ helyén hidrogénatomot tartalmazó (XX) általános képletű vegyületet kapunk. Ha a reakciót vízmentes körülmények között hajtjuk végre, különösen vízmentes báriumhidroxid jelenlétében, akkor olyan (XX) általános képletű vegyületet kapunk, ahol R³ jelentése rövidszénláncú alkilcsoport. Ezekben a reakciókban a használt alkáli mennyisége 1 mól (XIX) általános képletű vegyületre számítva 1–5 mól.

Az így kapott (XX) általános képletű vegyületet dehalogénezük és így a (IX) általános képletű célvegyületet kapjuk. Ezt a reakciót előnyösen redukálószer jelenlétében végezzük. Redukálószerként használhatunk pl. hidrogént vagy fém és sav kombinációját. Hidrogén használata esetén előnyös katalitikus reakció végrehajtása, megfelelő katalizátor, pl. palládium-szén, palládiumkorom stb. használata esetén, oldószerként pl. metanolt, etanolt, propanolt vagy etilacetátot használunk. A reakciót előnyösen a reakció során keletkező hidrogénhalogenid megkötésére alkalmas szer, pl. nátriumacetát, káliumacetát vagy ezek vizes oldata jelenlétében végezzük. Fém és sav alkalmazása esetén savként használhatunk hangyasavat, ecetsavat, sósavat és fémként, pl. cinket, vasat, ónt stb. A sav egyaránt alkanolt, pl. metanolt, etanolt stb. használhatunk, a reakció hőmérséklete rendszerint 20–100 °C.

Ha az a)–d) eljárások bármelyikével kapott (I) általános képletű vegyület R³ helyén hidrogénatomot tartalmazó szabad karbonsav, akkor ez a vegyület bázzissal ismert módon gyógyászati lag elfogadható sóvá

alakítható. Ilyen sók lehetnek a nátrium-, kálium-, alumínium- és kalcium-sók.

Az (I) általános képletű vegyületek új vegyületek, melyeket mindeddig nem írtak le az irodalomban és a vegyületek hipoglikémiás glükóz-tolerancia fokozó hatást, inzulinérzékenységnövelő hatást mutatnak emlős állatoknál, pl. egeren, patkányon, nyúlon, majmon, valamint emberen. Toxicitásuk igen alacsony és a fenti tulajdonságok eredményeképpen különösen értékes antidiabetikus gyógyszerkészítmények hatóanyagai. Orvosi használatra az (I) általános képletű vegyületet egy sóját gyógyászati lag elfogadható hordozóval, segédanyaggal vagy hígítóval keverhetjük össze és így dózisformákat, pl. port, granulátumot, tablettát, injekciót, stb. állíthatunk elő, melyeket biztonságosan adagolhatunk orális vagy más módon. Diabetes kezelése esetén az (I) általános képletű vegyület dózisa a betegség komolyságától és más tényezőktől függ. Általában a napi orális dózis egy felnőtt embernél 1–130 mg/testsúlykg, előnyösen 1–20 mg és ezt előnyösen 2–3 osztott dózisban adagoljuk.

A vegyületek hasznosságát mutató farmakológiai adatokat az alábbiakban közöljük:

25 1. Inzulin-érzékenység növelő hatás egéren

Biokísérlet: egy inzulin-érzékenységi tesztet hajtottunk végre ICR 7–9 hetes hímnemű egereken, melyeket CE—2 szilárd táppal neveltünk (Japán Clea, K. K.). Öt egerből álló ICR egércsoportoknak 100 mg/kg tesztvegyületet adagoltunk 5%-os gumiarabikumoldattal készített szuszpenzió formájában, orálisan, éjjeli éheztes után ismét 100 mg/kg tesztvegyületet adagoltunk. Egy kontrollesoportban lévő állatok 5%-os vizes gumiarabikumoldatot kaptak. 30 perccel az adagolás pillanata után 0,1 U/kg inzulint (Regular, Novo) fecskendeztünk be intraperitoneálisan. Az injekció után 0, 60 és 120 perccel vérmintákat vettünk a szemgödri vénás érfonathól, hogy a vérglükózszintet megmérjük. A glükózszintet enzimtechnikával mértük glükóz-oxidáz alkalmazásával. A tesztvegyületek viszonylagos hatásereőségét a kontrollesoport átlagos glükózszintjéhez viszonyítva értékeltük ki és a vérglükózszint %-os csökkentésében fejeztük ki.

Eredmények: A teszteredményeket az 1. táblázat mutatja.

1. Táblázat

		(I) általános képletű vegyületek						
50		R ¹	R ²	R ³	n	Inzulin-érzékenység teszt		
						Vérglükózszint csökkenése %		
						0 perc	60 perc	120 perc
55	1	CH ₃	H	H	2	25	28	22
	2	CH ₃	p-Cl	H	2	35	19	9
	3	CH ₃	p-Cl	H	1	—4	16	21
	4	CH ₃	m-Cl	H	2	14	23	10
	5	CH ₃	p-F	H	2	6	8	15
	6	CH ₃	m-CF ₃	H	2	—3	10	18
	7	CH ₃	p-CF ₃	H	2	7	18	17

2. Hipoglikémiás hatás

Eljárás: Éhezettetett hím vagy nőstény KKy egereket használtunk, amelyek genetikailag elhízottak és diabetikusak, (10—13 hetesek, csoportonként 5 állat) és a tesztvegyületek hipoglikémiás hatását vizsgáltuk. Ily módon valamennyi KKy egeret 18—20 óra hosszat éhezettettük, majd 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsav 5%-os gumiarárbikumoldattal készített szuszpenzióját adagoltuk orálisan az egereknek. A kezelés után 0, 60 és 120 perccel vérmintát vettünk a szemgödrívénás fonatból, hogy megmérjük a vérglükózsintjét. A vérglükózsint mérését a glükóz-oxidáz-módszerrel hajtottuk végre.

Eredmények: A 2. táblázatból kitűnik, hogy a tesztvegyület vérglükózsint-csökkentő hatása az éhezettetett KKy egereken dózisfüggő volt és több mint 120 percig tartott.

2. Táblázat

Dózis (mg/kg, PO)	Vérglükóz (mg/dl)		
	0 perc	60 perc	120 perc
Kontroll-csoport	—	175 ± 10	188 ± 33
Teszt-csoport	10	176 ± 30	169 ± 29
	20	173 ± 31	144 ± 37
	50	172 ± 32	128 ± 40

3. Glükóz-tolerancia javító hatás

Eljárás: A találmány szerint előállított vegyület glükóz-tolerancia javító hatását öröklött kövér zsíros patkányokon vizsgáltuk, melyek csökkent glükóz-toleranciát mutatnak (9—10 hetesek, 5 állat csoportonként). Mindegyik kövér patkányt 20 óra hosszat éhezettettünk, majd 100 mg/kg 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsavat adagoltunk a patkányoknak, 5%-os gumiarárbikumoldattal készített szuszpenzió formájában, orális úton. 90 perc múlva a patkányt orálisan 2 g/kg glükózzal terheljük. 0, 30, 60, 120 és 180 perccel a glükóz-adagolás után vérmintákat vettünk a farokvégi vénából, hogy a vér-, glükóz- és plazmainzulin-szinteket mérjük.

Eredmények: A vérglükózsint lényegesen csökkent a kontrollesoporthoz képest. Így 30, 60, 90 és 120 perccel a glükóz-adagolás után a vér glükózsintje 61, 62, 64 és 74%-os volt a megfelelő kontrollszintekhez képest. A vérinzulin-szintjében nem volt lényeges különbség a teszt- és a kontrollesoportok között.

Az alábbi példával a találmány további részleteit illusztráljuk.

1. példa

1. 9,5 g α -brómpropiofenon és 26,4 g acetamid elegyet olajfürdőn melegítjük 130—140 °C-on 40 percig. Hűtés után telített vizes nátriumhidrogénkarbonátot adunk hozzá és az elegyet etilészterrel extraháljuk. Az éteres bázist vízzel mossuk és vízmentes magnézium-

sulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és a maradékot csökkentett nyomáson továbbdesztilláljuk, így 6,4 g (82,9%) 2,5-dimetil-4-fenil-oxazol kapunk olaj formájában, amely 23 Hgmm nyomáson 148—152 °C-on forr.

2. 6,0 g 2,5-dimetil-4-fenil-oxazol, 6,6 g N-brómszuccinimid, 0,3 g azo-bisz-izobutironitril és 120 ml széntetraklorid elegyét visszafolyató hűtő alatt forraljuk keverés közben 5 percig. A reakcióelegyet vízzel telített vizes nátriumhidrogénkarbonáttal és ismét vízzel mossuk, majd vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és az olajos maradékot állni hagyjuk és így kristályok formájában 5-brómmetil-2-metil-4-fenil-oxazol kapunk 9,2 g termékkel (98,9%). Etanolból átkristályosítva szintelen tüket kapunk, op: 80—81 °C.

Analízis a $C_{11}H_{10}-BrNO$ képlet alapján

	C	H	N
számított:	52,41%	4,00%	5,56%
talált:	52,57%	4,02%	5,71%

3. 1,48 g 60%-os nátriumhidridet olajban hozzáadunk részletekben dietilmalonát (11,7 g) 40 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldathoz és az elegyet 10 percig keverjük. 9,2 g 5-brómmetil-2-metil-4-fenil-oxazol 20 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatát hozzásepegtetjük jeges hűtés közben. Az elegyet jeges hűtés közben 30 percig keverjük, vízzel hígítjuk és etilészterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel mossuk és vízmentes nátriumsulfát felett szárítjuk.

40 Az oldószert ezután ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélén oszlopkromatografálással tisztítjuk. (Szilikagél: 120 g eluálószer hexán és etiléter 3 : 2 arányú elegye). 8 g 2-(2-metil-4-fenil-5-oxazolil-metil)-malonsav-dietilésztert kapunk olaj formájában.

4. 8 g 2-(2-metil-4-fenil-5-oxazolil-metil)-malonsav-dietilésztert feloldunk 50 ml ecetsav és 20 ml 6 n sósav elegyében és az oldatot keverés közben 3 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazásával. Az oldószert ezt követően ledesztilláljuk és a maradékot 2 n

50 nátriumhidroxid hozzáadásával meglúgosítjuk és etiléterrel mossuk. A híg oldatot koncentrált sósavval pH = 2-re állítjuk be és így 4,85 g 2-metil-4-fenil-oxazol-5-propionsavat kapunk kristályok formájában (az 5-brómmetil-vegyülethől az össztermelés 57,5%). Etanolból átkristályosítva szintelen prizmákat kapunk, termelés 3,40 g (a brómmetil-vegyülethől kiindulva a 55 termelés 40,3%) olvadáspont: 156—157 °C.

Analízis a $C_{13}H_{12}NO_3$ képlet alapján

	C	H	N
számított:	67,52%	5,67%	6,06%
talált:	67,58%	5,66%	6,02%

2. példa

1. 30,6 g α , γ -dibrom-butiropfenon és 47,2 g acetamid elegyét olajfürdőn 130–140 °C-on melegítjük egy óra hosszat, majd jeges vízbe öntjük. Az elegyet nátriumhidrogénkarbonáttal semlegesítjük és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos réteget vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélén kromatografálással tisztítjuk. (Szilikagél: 250 g, eluálószer: hexán-aceton 8 : 2 arányú elegye). Olaj formájában 5-(2-acetoxi-etil)-2-metil-4-fenil-oxazolt kapunk, termelés 16,6 g (67,8%).

NMR (CDCl_3) δ : 1,97 (2H. szingulett), 2,45 (3H. szingulett), 3,18 (2H. triplett), 4,38 (2H. triplett), 7,27–7,50 (5H. multiplett).

2. 40 ml 2 n nátriumhidroxidot hozzáadunk 16,6 g 5-(2-acetoxi-etil)-2-metil-4-fenil-oxazol 40 ml metanolal készített oldatához és az elegyet 30 percig keverjük, vízzel hígítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélén oszlopkromatografálással tisztítjuk. (Szilikagél: 190 g; eluálószer: izopropiléter) és 11,7 g 5-(2-hidroxi-etil)-2-metil-4-fenil-oxazolt kapunk. (Termelés: 84,8%).

NMR (CDCl_3) δ : 2,40 (3H. szingulett), 3,07 (2H. triplett), 3,20 (1H. széles), 3,97 (2H. széles), 7,23–7,80 (5H. multiplett).

3. 4 ml N,N-dimetilformamidot hozzáadunk 10,5 g 5-(2-hidroxi-etil)-2-metil-4-fenil-oxazol 100 ml kloroformmal készített oldatához és jeges hűtés és keverés közben hozzásepegtetünk 11,4 ml tionilkloridot. Az elegyet 30 percig melegítjük visszafolyató hűtő alatt, és az oldószert ledesztilláljuk. Ezután jeges vizet adunk hozzá és az elegyet nátriumhidrogénkarbonát-oldattal semlegesítjük és az elegyet etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztillálva 11,0 g 5-(2-klór-etil)-2-metil-4-fenil-oxazolt kapunk olaj formájában. Termelés 96,5%.

NMR (CDCl_3) δ : 2,43 (3H. szingulett), 3,28 (2H. triplett), 3,62 (2H. triplett), 7,20–7,80 (5H. multiplett).

4. 9,8 g 5-(2-klór-etil)-2-metil-4-fenil-oxazol, 9,9 g nátriumjodid és 150 ml metiletilketon elegyét keverés közben 20 percig visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékot vízzel hígítjuk és etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és így 11,5 g 5-(2-jód-etil)-2-metil-4-fenil-oxazolt kapunk olaj formájában, termelés: 82,9%.

NMR (CDCl_3) δ : 2,42 (3H. szingulett), 3,40 (4H. szingulett), 7,27–7,83 (5H. multiplett).

5. 2,16 g nátriumcianidot 80 ml dimetilszulfoxidban oldunk, és keverés közben hozzásepegtetünk 11,5 g 5-(2-jód-etil)-2-metil-4-fenil-oxazol 20 ml dimetilszulfoxidban feloldva. Az elegyet két óra hosszat keverjük, majd jeges vizet adunk hozzá és etiléterrel extraháljuk. Az éteres réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Ezután az oldószert ledesztilláljuk és az olajos maradékot szilikagélén kromatografálással tisztítjuk. (Szilikagél: 100 g, eluálószer: hexán és etiléter 1 : 1 arányú elegye). 3,3 g 2-metil-4-fenil-

-oxazol-5-propionitrilt kapunk olaj formájában. Termelés: 42,3%.

NMR (CDCl_3) δ : 2,48 (3H. szingulett), 2,73 (2H. triplett), 3,23 (2H. triplett), 7,30–7,83 (5H. multiplett), 5 IR tisztán: 2240 cm^{-1} .

6. 0,7 g 2-metil-4-fenil-oxazol-5-propionitrilt feloldunk 7 ml etilalkohol és 2 n nátriumhidroxid elegyében és az oldatot 3 óra hosszat forraljuk visszafolyató hűtő alatt. A reakcióelegyet sósavval pH = 2-re állítjuk be, vízzel hígítjuk és így 0,75 g (98,7%) 2-metil-4-fenil-oxazol-5-propionsavat kapunk kristályok formájában. Etanolból átkristályosítva szintelen prizmákat kapunk. Termelés 0,50 g (66,6%). A termék NMR és IR spektruma teljesen megegyezik az 1. példában kapott vegyület megfelelő adataival.

3. példa

1. 30,6 g α , γ -dibrom-butiropfenon és 50 ml formamid elegyét olajfürdőn melegítjük 120–130 °C-on egy óra hosszat. Ezután hozzáadunk telített vizes nátriumhidrogénkarbonátot és az elegyet etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres oldatot vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és az olajos maradékot csökkentett nyomáson továbbdesztilláljuk. 12,9 g (59,4%) 5-(2-formiloxi-etil)-4-fenil-oxazolt kapunk olaj formájában, amely 0,4 Hgmm nyomáson 136–137 °C-on forr.

NMR (CDCl_3) δ : 3,28 (2H. sótriplett), 4,52 (2H. triplett), 7,28–8,00 (5H. multiplett), 7,88 (1H. szingulett), 8,05 (1H. szingulett).

2. 40 ml 2 n nátriumhidroxidot adunk 19,9 g 5-(2-formiloxi-etil)-4-fenil-oxazol 40 ml etanolal készített oldatához. Az elegyet 30 percig keverjük, majd 80 ml vízzel hígítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és 10,0 g (97,3%) 5-(2-hidroxi-etil)-4-fenil-oxazolt kapunk olaj formájában.

NMR (CDCl_3) δ : 3,07 (1H. széles), 3,12 (2H. triplett), 3,97 (2H. széles; D_2O hozzáadása után), 7,2–8,00 (5H. multiplett), 7,83 (1H. szingulett).

3. 10,0 g 5-(2-hidroxi-etil)-4-fenil-oxazol feloldunk 100 ml kloroformban és hozzáadunk 4,4 ml N,N-dimetilformamidot. Jeges hűtés és keverés közben 12,6 ml tionilkloridot csepegtetünk hozzá és az elegyet egy óra hosszat visszafolyató hűtő alatt melegítjük. Az oldószert ledesztilláljuk, majd hozzáadunk telített vizes nátriumhidrogénkarbonátot és etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és 11 g 5-(2-klór-etil)-4-fenil-oxazolt kapunk olaj formájában. Ezt a terméket 150 ml metiletilketonban feloldjuk, majd hozzáadunk 13,0 g nátriumjodidot. Az elegyet visszafolyató hűtő alatt melegítjük keverés közben 24 óra hosszat. A kapott csapadékot leszűrjük és a szűrletet koncentrálnak, majd vizet adunk hozzá és etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfáttal szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és így termékként 14,4 g (83,2%) 5-(2-jód-etil)-4-fenil-oxazolt kapunk olaj formájában. Termelés 83,2%.

NMR (CDCl₃) δ : 3,39 (4H. szingulett), 7,15—8,00 (5H. multiplett), 7,75 (1H. szingulett).

4. 1,18 g nátriumcianidot 40 ml dimetilszulfoxidban oldunk, majd keverés közben hozzásepegtetjük 6 g 5-(2-jód-etil)-4-fenil-oxazol 20 ml dimetilszulfoxiddal készített oldatát. Az elegyet 2 óra hosszat keverjük, majd hozzáadunk jeges vizet és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és a maradék nyers 4-fenil-oxazol-5-propionitrilt feloldjuk 40 ml etanol és 40 ml 2 n nátriumhidroxid elegyében. Az oldatot visszafolyató hűtő alatt forraljuk keverés közben 2 óra hosszat. A reakcióelegyet koncentrálnak, vízzel hígítjuk és diklórmetánnal mossuk. A vizes réteget sósav segítségével pH = 2-re állítjuk be és a kapott kristályos csapadékot leszűrjük, etilacetáttal átkristályosítjuk, majd etanolból átkristályosítjuk, és így prizmák formájában 0,95 g 4-fenil-oxazol-5-propionsavat kapunk. Termelés: 0,95 g (21,8%). Olvadáspont: 142—143 °C.

Analízis a C₁₂H₁₁NO₃ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	66,35%	5,10%	6,45%
talált:	66,20%	5,06%	5,24%

4. példa

2,6 ml brómot csepegtetünk 10,6 g 3-(4-klór-benzoil)-propionsav 200 ml etiléterrel készített oldatához keverés közben. Az etilétert ledesztilláljuk és így 3-bróm-3-(4-klór-benzoil)-propionsavat kapunk. Hozzáadunk 30 g acetamidot és az elegyet keverés közben olajfürdőn 140 °C-on forraljuk egy óra hosszat. Víz hozzáadása után az elegyet etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos réteget vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, majd a kapott kristályos csapadékot kiszűrjük és etiléterrel mossuk. 3,9 g (31,1%) 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-ecetsavat kapunk kristályok formájában. Etanolból átkristályosítva tűszerű terméket kapunk, termelés 3,5 g (27,9%). Olvadáspont 215—216 °C.

Analízis a C₁₂H₁₀ClNO₃ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	57,27%	4,01%	5,57%
talált:	57,29%	4,21%	5,37%

5. példa

1. 5,2 ml brómot csepegtetünk 16,8 g 5-klór-propiofenon 170 ml etiléterrel készített oldatához keverés közben. Az oldószert ledesztilláljuk és 4-klór- α -bróm-propiofenont kapunk. Hozzáadunk 59,0 g acetamidot és az elegyet olajfürdőn 40 percig melegítjük 130—140 °C-on, majd vízzel hígítjuk és káliumkarbonáttal semlegesítjük, végül etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel mossuk, majd vízmentes magnéziumsulfát

felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot esőkkentett nyomáson desztilláljuk. 17,4 g 4-(4-klór-fenil)-2,5-dimetil-oxazol kapunk. Termelés 85,5%, 17,7 g, olvadáspont 0,8 Hgmm nyomáson 115—118 °C.

NMR (CDCl₃) δ : 2,43 (6H. szingulett), 7,43 (2H. duplett), 7,70 (2H. duplett).

2. 6,21 g 4-(4-klór-fenil)-2,5-dimetil-oxazol, 5,34 g N-brómszukeinimid és 0,25 g azobisz-izobutironitril 90 ml széntetrakloriddal készített oldatát keverés közben forraljuk 15 percig, majd vízzel, telített vizes nátriumhidrogénkarbonáttal és vízzel mossuk, és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, majd a maradékot hideg etanolból kristályosítjuk és így 6,73 g 5-brómmetil-4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol kapunk. Termelés: 6,73 g (78,4%). Etanolból átkristályosítva tűszerű terméket kapunk, mely 75—76 °C-on olvad.

NMR (CDCl₃) δ : 2,52 (3H. szingulett), 4,67 (2H. szingulett), 7,48 (2H. dublett), 7,73 (2H. dublett).

Analízis a C₁₁H₉BrClNO képlet alapján:

	C	H	N
számított:	46,11%	3,17%	4,89%
talált:	46,43%	3,13%	5,19%

3. 0,6 g 60%-os nátriumhidrid olajos elegyét részletekben hozzáadunk 4,8 g dietilmalonát 50 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatához. Az elegyet 10 percig keverjük és 4,30 g 5-brómmetil-4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol 20 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatát csepegtetjük hozzá jeges hűtés közben. Az elegyet jeges hűtés közben 30 percig keverjük, vízzel hígítjuk és etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres fázist vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot feloldjuk 30 ml etanolban, hozzáadunk 2 n nátriumhidroxidot és az elegyet visszafolyató hűtő alatt keverjük 30 percig, koncentrálnak és etiléterrel mossuk. A vizes réteget sósavval megsavanyítjuk és a csapadékot etiléterben felvesszük. Az etiléteres fázist vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot 30 ml piridinben feloldjuk. Az oldószert visszafolyató hűtő alatt forraljuk, keverés közben egy óra hosszat és a piridint ledesztilláljuk. A maradékhoz vizet adunk és az elegyet sósav hozzáadásával pH = 2-re állítjuk be. A kapott kristályos csapadékot szűréssel elkülönítjük és 2,50 g (62,8%) 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsavat kapunk. Etanolból átkristályosítva tűszerű terméket kapunk 1,85 g mennyiségben, termelés 46,5%, olvadáspont 211—212 °C.

NMR (DMSO-d₆) δ : 2,43 (3H. szingulett), 2,67 (2H. multiplett), 3,17 (2H. multiplett), 7,53 (2H. dublett), 7,83 (2H. dublett).

Analízis a C₁₃H₁₂ClNO₃ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	58,77%	4,55%	5,27%
talált:	58,56%	4,53%	5,15%

6. példa

Ha kiindulási anyagként 2-klór-propiofenont használunk, akkor az 5. példában használt módszerrel az alábbi vegyületeket kapjuk:

1. 4-(2-klór-fenil)-2,5-dimetil-oxazol: olaj, termelés 73,2%, forráspont 0,6 Hgmm nyomáson 98–100 °C. NMR (CDCl₃) δ: 2,27 (3H. szingulett), 2,43 (3H. szingulett), 7,33 (4H. multiplett).

2. 5-brómmetil-4-(2-klór-fenil)-2-metil-oxazol: olaj, termelés 100%, NMR (CDCl₃) δ: 2,55 (3H. szingulett), 4,43 (2H. szingulett), 7,37 (4H. multiplett).

3. 4-(2-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsav: tük etanolból átkristályosítva termelés 37,7%, olvadáspont 154–155 °C.

Analízis a C₁₃H₁₂ClNO₃ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	58,77%	4,55%	5,27%
talált:	59,01%	4,49%	5,13%

7. példa

Hakiindulási vegyületként 3-klór-propiofenont használunk, akkor az 5/1. és 2. példa szerinti eljárással az alábbi 1. és 2. vegyületeket kapjuk:

1. 4-(3-klór-fenil)-2,5-dimetil-oxazol: olaj, termelés 79,7%, forráspont 0,2 Hgmm nyomáson 110–112 °C. NMR (CDCl₃) 2,37 (3H. szingulett), 3,45 (3H. szingulett), 7,03–7,80 (4H. multiplett).

2. 5-Brómmetil-4-(3-klór-fenil)-2-metil-oxazol: olaj, termelés 100%.

3. 0,47 g 60%-os nátriumhidridet olajban részletekben hozzáadunk 3,4 g dietilmalonát 20 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatához és jeges hűtés közben 3 g 5-brómmetil-4-(3-klór-fenil)-2-metil-oxazol 10 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatát adjuk hozzá. Az elegyet jeges hűtés közben 30 percig keverjük, vízzel hígítjuk és etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és a maradékot 20 ml etanolban feloldjuk. Ezután 20 ml 2 n nátriumhidroxidot adunk hozzá. Az elegyet 5 percig visszafolyató hűtő alatt forraljuk, vízzel hígítjuk és etiléterrel mossuk. A vizes réteget sósav hozzáadásával pH = 2-re állítjuk be és etiléterrel extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és a többnyire félészterből álló olajos maradékot 20 ml piridinben feloldjuk. Az oldatot 2,5 óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A piridint ezután ledesztilláljuk és a többnyire 4-(3-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsav-etilészterből álló maradékot feloldjuk 10 ml etanol és 2 n nátriumhidroxid elegyében. Az oldatot 5 percig melegítjük visszafolyató hűtő alatt, vízzel hígítjuk és sósavval megsavanyítjuk. 4-(3-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsav-kristályokat kapunk. Termelés 1,6 g (56,7%), olvadáspont: 159–160 °C.

Analízis a C₁₃H₁₂ClNO₃ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	58,77%	4,55%	5,27%
5 talált:	58,42%	4,60%	5,00%

8. példa

10 Kiindulási anyagként 4-trifluormetil-propiofenont használunk és az 5. példa szerinti módszert megismételve az alábbi vegyületeket kapjuk:

1. 2,5-dimetil-4-(4-trifluormetil-fenil)-oxazol: olaj, termelés: 62,9%, NMR (CDCl₃) δ: 2,43 (3H. s), 2,48 (3H. s), 7,62 (4H. m).

2. 5-Brómmetil-2-metil-4-(4-trifluormetil-fenil)-oxazol: olaj, NMR (CDCl₃) δ: 2,52 (3H. s), 4,62 (2H. s), 7,73 (4H. m).

3. 2-Metil-4-(4-trifluormetil-fenil)-oxazol-5-propionsav: túszerű termék etanolból átkristályosítva: termelés 45,6% (össztermelés) az 1. pontban kapott vegyületből számítva. Olvadáspont: 163–164 °C.

Analízis a C₁₁H₁₂F₃NO₃ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	56,19%	4,04%	4,68%
talált:	55,93%	3,91%	4,41%

9. példa

Kiindulási anyagként 3-trifluormetil-propiofenont használva az 5. példában leírt módszerrel az alábbi vegyületeket kapjuk:

1. 2,5-dimetil-4-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol: olaj, termelés 80,9%, forráspont 0,4 Hgmm nyomáson 88–90 °C, NMR (CDCl₃) δ: 2,43 (3H. szingulett), 2,48 (3H. szingulett), 7,33–7,87 (4H. multiplett).

2. 5-Brómmetil-2-metil-4-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol: olaj, termelés 100%, NMR (CDCl₃) δ: 2,48 (3H. szingulett), 4,58 (2H. szingulett), 7,42–8,07 (4H. multiplett).

3. 2-Metil-4-(3-trifluormetil-fenil)-oxazol-5-propionsav: túszerű termék etanolból átkristályosítva; termelés 30,5%; olvadáspont 136–137 °C.

Analízis a C₁₁H₁₂F₃NO₃ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	56,19%	4,04%	4,68%
talált:	56,14%	4,02%	4,93%

10. példa

1. 4-Metiltio-propiofenont az 5/1. példában leírt módon brómozunk és ezután acetamiddal reagáltatjuk és így 2,5-dimetil-4-(4-metiltio-fenil)-oxazol kapunk olaj formájában. Termelés 68,5%, forráspont 0,6 Hgmm nyomáson 140–143 °C.

NMR (CDCl_3) δ : 2,42 (3H. szingulett), 2,43 (6H. szingulett), 7,20 (2H. dublett), 7,48 (2H. dublett).

2. 4,38 g 2,5-dimetil-4-(4-metiltio-fenil)-oxazol, 3,56 g N-brómszükszék, 0,2 g azo-bisz-izobutiro-nitril és 60 ml széntetraklorid elegyét visszafolyató hűtő alatt melegítjük keverés közben 15 percig. A reakcióelegyet vízzel, majd telített vizes nátriumhidrogénkarbonáttal és ismét vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és az olajos maradékot 20 ml N,N-dimetilformamidban feloldjuk. Jeges hűtés és keverés közben az oldatot hozzásepegtetjük 4,8 g dietilmalonát 60 ml dimetilformamiddal készített oldatának és 0,96 g 60%-os olajos nátriumhidridnek az elegyéhez és az elegyet jeges hűtés közben 30 percig keverjük, majd vízzel hígítjuk és etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot 20 ml etanol és 20 ml 2 n nátriumhidroxid elegyével egy óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alkalmazásával, majd vízzel hígítjuk és etiléterrel mossuk. A vizes réteget sósav hozzáadásával pH = 2-re állítjuk be, etiléterrel extraháljuk és az etiléteres réteget vízzel mossuk, majd vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot 40 ml piridinben másfél óra hosszat melegítjük visszafolyató hűtő alatt. A piridint ledesztilláljuk és vizet adunk hozzá. Az elegyet pH = 2-re állítjuk be sósav hozzáadásával és etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk. Az olajos maradékot, amely 2-metil-4-(4-metiltio-fenil)-oxazol-5-propionsavat tartalmazott, észterezéssel tisztítjuk. Így ezt az olajat 40 ml 10%-os metanolos sósavban feloldjuk, az oldatot éjjel állni hagyjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és telített vizes nátriumhidrogénkarbonáttal adunk hozzá, majd etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel mossuk, majd vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélén kromatográfiával tisztítjuk (szilikagél: 50 g. eluálószer: hexán — etiléter 6 : 4 arányú elegye), 2-metil-4-(4-metiltio-fenil)-oxazol-5-propionsav-metilésztert kapunk olaj formájában. Termelés: 2 g.

3. 2/2. pont szerint kapott 2-metil-4-(4-metiltio-fenil)-oxazol-5-propionsav-metilésztert 10 ml etanol és 10 ml 2 n nátriumhidroxid elegyében vízfürdőn melegítjük 90 °C-on 5 percig, majd vízzel hígítjuk és sósavval pH = 2-re állítjuk be, etiléterrel extraháljuk. Az etilésteres réteget vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfáttal szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot etanolból átkristályosítjuk. Lemezek formájában 2-metil-4-(4-metiltio-fenil)-oxazol-5-propionsavat kapunk. Termelés: 1,4 g (Össztermelés 2,5-dimetil-4-(4-metiltio-fenil)-oxazolból kiindulva 25,3%, olvadáspont 108—109 °C.

Analízis a $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{NO}_2\text{S}$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	60,63%	5,45%	5,05%
talált:	60,70%	5,62%	5,28%

11. példa

Kiindulási anyagként 4-fluor-propiofenont alkalmazva az 5. példa szerinti eljárással az alábbi vegyületeket 5 kapjuk:

1. 4-(4-fluor-fenil)-2,5-dimetil-oxazol: olaj, termelés: 85,3%; forráspont 0,5 Hgmm nyomáson 88—90 °C. NMR (CDCl_3) δ : 2,43 (6H. szingulett), 6,80—7,83 (4H. multiplett).

10 2. 5-Brómmetil-4-(4-fluor-fenil)-2-metil-oxazol: olaj, termelés 100%. NMR (CDCl_3) δ : 2,50 (3H. szingulett), 4,60 (2H. szingulett), 6,83—7,83 (4H. szingulett).

3. 4-(4-Fluorfenil)-2-metil-oxazol-5-propionsav: priz-mák (etanolból átkristályosítva), termelés: 37,5%; ol-vadáspont 166—167 °C.

15 Analízis a $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{FNO}_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	62,65%	4,85%	5,62%
talált:	62,26%	4,97%	5,59%

12. példa

1. 5,2 ml brómot hozzásepegtetünk 16,8 g 4-klór-propiofenon 170 ml etiléterrel készített oldatához. Az etilétert ledesztilláljuk, hozzáadunk 58,4 g propionamidot, az elegyet keverés közben olajfürdőn 140—150 °C-on melegítjük. Vizet adunk hozzá és az elegyet telített vizes nátriumhidrogénkarbonáttal semlegesítjük és etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és így 2-etil-4-(4-klór-fenil)-5-metil-oxazol kapunk olaj formájában, termelés: 21,5 g (97,3%).

NMR (CDCl_3) δ : 1,33 (3H. triplett), 4,10 (3H. szingulett), 2,73 (2H. kvartett), 7,23 (2H. dublett), 7,48 (2H. dublett).

2. 6,6 g 2-Etil-4-(4-klór-fenil)-5-metil-oxazol 5,4 g N-brómszükszékkel 90 ml széntetrakloridban brómozunk 0,3 g azo-bisz-izobutironitril jelenlétében az 5/2. példában leírt módon. Így 5-Brómmetil-4-(4-klór-fenil)-2-etil-oxazol kapunk olaj formájában, termelés 100%.

NMR (CDCl_3) δ : 1,37 (3H. triplett), 2,85 (2H. kvartett), 4,60 (2H. szingulett), 7,30 (2H. dublett), 7,57 (2H. dublett).

3. A 2. pontban kapott 5-brómmetil-4-(4-klór-fenil)-2-etil-oxazol teljes mennyiségét az 5/3. példában leírt módon alakítjuk tovább és így 4-(4-klór-fenil)-2-etil-oxazol-5-propionsav kristályait kapjuk, termelés 3,7 g (44,6%). Etanolból való átkristályosítás után tűszerű terméket kapunk, termelés 2,1 g (25,3%), olvadáspont 160—161 °C.

Analízis a $\text{C}_{11}\text{H}_{11}\text{ClNO}_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	60,11%	5,04%	5,01%
talált:	60,08%	5,06%	5,04%

13. példa

1. 5,55 g 1-amino-1-fenil-2-propanon-hidroklorid, 40 ml víz, 75 ml etilacetát és 4,55 g káliumkarbonát elegyéhez hozzáesepgettünk 1,12 g hexanoilkloridot jeges hűtés és keverés közben. Az elegyet egy óra hosszat továbbkeverjük jeges hűtés közben. Az etilacetátos réteget elkülönítjük, vízzel, híg sósavval és vízzel mossuk, majd vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és a maradékot izopropiléterből átkristályosítjuk. 1-hexanoilamino-1-fenil-2-propanont kapunk kristályok formájában. Termelés 5,80 g (78,2%), olvadáspont: 77–78 °C.

Analízis a $C_{15}H_{21}NO_2$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	72,84%	8,56%	5,66%
talált:	72,34%	8,32%	5,46%

2. 5,58 ml foszforoxikloridot hozzáadunk 4,94 g 1-hexanoilamino-1-fenil-2-propanon 50 ml toluollal készített oldathoz és az oldatot visszafolyatós hűtő alatt melegítjük 40 percig. Az oldószert ledesztilláljuk és vizet adunk a maradékhoz. Az elegyet káliumkarbonáttal semlegesítjük és etilacetáttal extraháljuk. Az extraktumot vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfáttal szárítjuk. Az oldószert ezután ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélén kromatográfiával tisztítjuk. Szilikagél: 80 g, eluálószer hexán és etiléter 4 : 1 arányú elegye. 5-metil-2-pentil-4-fenil-oxazolt kapunk olaj formájában. Termelés 4,25 g (92,8%).

NMR ($CDCl_3$) δ : 0,95 (3H. triplett), 1,45 (4H. multiplett), 1,83 (2H. multiplett), 2,52 (3H. szingulett), 2,82 (2H. triplett), 7,33–7,97 (5H. multiplett).

3. 4,25 g 5-Metil-2-pentil-4-fenil-oxazolt 3,4 g N-brómszukeinimiddal bromozunk széntetrakloridban 0,2 g azo-bisz-izobutironitril jelenlétében. 5-brommetil-2-pentil-4-fenil-oxazolt kapunk, termelés 5,70 g (99,7%).

NMR ($CDCl_3$) δ : 0,97 (3H. triplett), 1,50 (4H. multiplett), 1,83 (2H. multiplett), 2,80 (2H. triplett), 4,67 (2H. szingulett), 7,33–8,00 (5H. multiplett).

4. 1,54 g 5-Brommetil-2-pentil-4-fenil-oxazolt az 5/3. példában leírt módon dolgozunk fel és így 0,67 g (46,9%) 2-pentil-4-fenil-oxazol-5-propionsavat kapunk kristályok formájában. Izopropiléterből átkristályosítva prizmákat kapunk, termelés 0,35 g (24,5%), olvadáspont 80–81 °C.

Analízis a $C_{17}H_{21}NO_3$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	71,06%	7,37%	4,87%
talált:	70,97%	7,37%	4,91%

14. példa

1. Vízmentes alumíniumklorid-darabkákat adunk 1,78 g 3-benzoil-propionsav 0,51 ml diklórmetánnal és brómmal készített oldathoz esepenként, keverés köz-

ben. A diklórmetánt ledesztilláljuk, majd hozzáadunk 20 ml metanolt és 0,5 ml koncentrált kénsavat. Az elegyet szobahőmérsékleten 8 óra hosszat állni hagyjuk, majd vízzel hígítjuk és etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel, telített vízes nátriumhidrogénkarbonáttal, majd ismét vízzel mossuk, majd vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és így 3-benzoil-3-brom-propionsav-metilesztert kapunk 2,8 g mennyiségben.

10 NMR ($CDCl_3$) δ : 3,20 (2H. multiplett), 3,60 (3H. szingulett), 5,40 (1H. kvartett), 7,10–7,63 (3H. multiplett), 7,67–8,17 (2H. multiplett).

2. 2,8 g 1. pont szerinti olajat és 5,9 g acetamidot keverés közben 130–140 °C-on melegítünk egy óra hosszat, vízzel hígítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos réteget vízzel, telített nátriumhidrogénkarbonát-oldattal, majd ismét vízzel mossuk, vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk, az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélén kromatográfiával tisztítjuk. (Szilikagél: 40 g, eluálószer: hexán és aceton 9 : 1 arányú elegye) 0,54 g 2-metil-4-fenil-oxazol-5-ecetsav-metilesztert kapunk olaj formájában. Össztermelés 23,3%.

IR (tisztán): 1740 cm^{-1} . NMR ($CDCl_3$) δ : 2,45 (3H. szingulett), 3,70 (3H. szingulett), 3,78 (2H. szingulett), 7,13–7,67 (5H. multiplett).

3. 2 ml 2 n nátriumhidroxidot hozzáadunk 0,54 g 2. pontban előállított észter 2 ml etanollal készített oldathoz és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig állni hagyjuk, vízzel hígítjuk és sósavval pH = 2-re állítjuk. Ezután 0,45 g (88,2%) 2-metil-4-fenil-oxazol-5-ecetsav válik ki. Etiléterből átkristályosítva szintelen tüket kapunk. Termelés 0,3 g (58,8%) olvadáspont 138–139 °C.

Analízis a $C_{12}H_{11}NO_3$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	66,35%	5,10%	6,45%
talált:	66,12%	4,99%	6,47%

15. példa

10 g 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsav, 50 ml metanol és 50 ml 20%-os metanosos sósav elegyét szobahőmérsékleten 2 óra hosszat hagyjuk állni. Az oldószert ledesztilláljuk és vizet adunk hozzá. Az elegyet káliumkarbonáttal semlegesítjük és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumsulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot csökkentett nyomáson továbbdesztilláljuk. 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsav-metilesztert kapunk kristályok formájában. Termelés 7,7 g (68,8%), forráspont 0,7 Hgmm nyomáson 162 °C, olvadáspont 74–75 °C.

Analízis a $C_{11}H_9ClNO_3$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	60,11%	5,04%	5,01%
talált:	60,41%	4,93%	4,98%

16. példa

5 ml 2 n nátriumhidroxidot hozzáadunk 1,4 g 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsav-metilészter) 10 ml etanollal készített oldatához és az elegyet szobahőmérsékleten 30 percig hagyjuk állni, vízzel hígítjuk és sósavval pH = 2-re állítjuk be. A kapott kristályos csapadékot szűrőssel elkülönítjük és etanollal átkristályosítjuk. 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsavat kapunk kristályok formájában. Termelés: 1,17 g (88,6%), olvadáspont 2,11–212 °C. A vegyület IR és NMR spektrumai teljesen megegyeznek az 5. példában kapott vegyület adataival.

17. példa

1. 0,51 ml Brómot hozzáesepegtetünk 2,28 g 4-(4-klór-benzoil)-vajsav 20 ml diklórmétánnal készített oldatához keverés közben. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot metanolban (20 ml) feloldjuk. 15 ml 20%-os metanolos sósavat adunk hozzá és az elegyet szobahőmérsékleten 1 óra hosszat keverjük. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot vízzel hígítjuk, etiléterrel extraháljuk. Az etiléteres réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumszulfát felett szárítjuk. Az oldószert desztillálással eltávolítjuk és 3,2 g 4-bróm-4-(4-klór-benzoil)-vajsav-metilésztert kapunk olaj formájában. NMR (CDCl₃) δ: 2,53 (4H. multiplett), 3,67 (3H. szingulett), 5,27 (1H. triplett), 1,37 (2H. dublett), 7,87 (2H. dublett).

2. 3,2 g olaj (1. példa szerint), 5,9 g acetamid és 2 g káliumikarbonát elegyét vizes fürdőn 130–140 °C-on egy óra hosszat melegítjük, 1 n sósavval hígítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumszulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk és a maradékot szilikagélen kromatografálással tisztítjuk. (Szilikagél: 50 g, eluálószer: hexán-aceton 9 : 1 arányú elegye). 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsav-metilésztert kapunk kristályok formájában. Termelés: 0,28 g (10,6%), olvadáspont 74–75 °C. Az IR és NMR spektrumok teljesen megegyeznek a 15. példában kapott vegyület adataival.

18. példa

1. 1,08 g 60%-os nátriumhidrid olajos szuszpenziót részletekben hozzáadunk 4,4 g 2-klór-acetecetsav-etilészter 70 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatához keverés közben, jeges hűtés alatt. 10 percig keverjük, majd 7 g 5-brómmetil-4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol 10 ml N,N-dimetilformamiddal készített oldatát esepegtetjük hozzá jeges hűtés közben. Az elegyet jeges hűtés alatt 30 percig keverjük, majd jeges vízzel hígítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos réteget vízzel mossuk, vízmentes magnéziumszulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk. A maradékot 40 ml etanolban feloldjuk és hozzáadunk 40 ml vizes 2 n nátriumhidroxid-oldathoz keverés és jeges hűtés közben és további 30 percig keverjük. Az oldatot vízzel hígítjuk, etiléterrel mossuk és a vizes réteget 2 n sósavval pH = 2-re állítjuk. 2-klór-3-[4-(4-klór-fenil)-2-metil-5-oxazolil]-propionsav-kristályokat kapunk. Termelés 5,9 g

(80,4%). Metanolból átkristályosítva szintelen prizmat kapunk, op.: 208–209 °C.

Analízis a C₁₈H₁₁Cl₂NO₃ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	52,02%	3,69%	4,67%
talált:	52,12%	3,67%	4,82%

2. 0,87 g cinkport részletekben keverés közben 80–90 °C-on hozzáadunk 1 g 2-klór-3-[4-klór-fenil)-2-metil-5-oxazolil]-propionsav 10 ml ecetsavval készített szuszpenziójához. 40 percig keverjük, majd az oldhatatlan anyagokat leszűrjük és a szűrlethez vizet adunk. A kapott kristályos csapadékot szűrőssel elkülönítjük és így 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsavat kapunk. Olvadáspont 211–212 °C. A vegyület IR és NMR spektrumai teljesen megegyeznek az 5. példában kapott vegyület adataival.

19. példa

1. 2-trifluormetil-propiofenont az 5.1. példában leírt módon bromozunk, majd acetamiddal reagáltatva 2,5-dimetil-4-(2-trifluormetil-fenil)-oxazolt kapunk. Termelés: 74%, forráspont 83–83 °C 1,2 Hgmm nyomáson.

2. 2,5-Dimetil-4-(2-trifluormetil-fenil)-oxazolt az 5/2. példában leírt módon bromozunk és 5-brómmetil-2-metil-4-(2-trifluormetil-fenil)-oxazolt kapunk olaj formájában, termelés 100%.

3. 5-Brómmetil-2-metil-4-(2-trifluormetil-fenil)-oxazolt 2-klór-acetecetsav-etilészterrel reagáltatunk a 18/1. példában leírt módon, majd hidrolizálva 2-klór-3-[2-metil-4-(2-trifluormetil-fenil)-5-oxazolil]-propionsavat kapunk kristályok formájában, termelés 56,7%. Olvadáspont 158–159 °C (izopropiléterből átkristályosítva).

Analízis a C₁₄H₁₁ClF₃NO₃ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	50,39%	3,32%	4,20%
talált:	50,56%	3,33%	4,24%

4. 2,5 g 2-Klór-3-[2-metil-4-(2-trifluormetil-fenil)-5-oxazolil]-propionsav, 0,62 g nátriumacetát, 50 ml 80%-os etanol és 1 g 10%-os palládiumesontszén elegyét katalitikusan hidrogénezünk 8 óra hosszat, majd a katalizátort leszűrjük. A szűrletet bepároljuk, vízzel hígítjuk és etilacetáttal extraháljuk. Az etilacetátos réteget vízzel mossuk és vízmentes magnéziumszulfát felett szárítjuk. Az oldószert ledesztilláljuk, a maradékhoz izopropilétert adunk és így 2-metil-4-(2-trifluormetil-fenil)-oxazol-5-propionsavat kapunk kristályok formájában. Termelés 1,85 g (82,6%). Éterből átkristályo-

sítva szintelen prizmákat kapunk. Termelés 1,45 g (61,7%), olvadáspont 118–119 °C.

Analízis a $C_{11}H_{11}F_2NO_3$ képlet alapján:

	C	H	N
számított:	56,19 %	4,04 %	4,68 %
talált:	56,29 %	3,92 %	4,67 %

Kikészítési példa

A tanulmány szerint előállított (I) általános képletű hatóanyagból a következő diabetikus dózisformát és kikészítési formákat állíthatjuk elő:

Tabletta

1. 4-(4-Klórfenil)-2-metil-oxazol-5-propionsav	30 g
2. Laktóz	70 g
3. Kukoricakeményítő	29 g
4. Magnéziumsztearát	1 g

1000 tablettá 130 g

Az 1. és 2. komponenseket 17 g 3. kukoricakeményítővel keverjük össze és az elegyet 7 g 3. kukoricakeményítőből készített péppel granuláljuk. Ehhez a granulátumhoz adunk 5 g 3. kukoricakeményítőt és az egész 4. komponenest és az egész kompozíciót préselő tablettázó gépen megolvasztjuk és 1000 db 7 mm átmérőjű, egyenként 30 mg hatóanyagot tartalmazó tablettát kapunk.

Kapszula

1. 4-(4-Klórfenil)-2-metil-oxazol-5-propionsav	30 g
2. Laktóz	115 g
3. Mikrokristályos cellulóz	70 g

Szabadalmi igénypontok

1. Eljárás (I) általános képletű oxazol-származékok — ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy egyenes vagy elágazó, maximálisan 6 szénatomos alkilesóport,

R^2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, trifluormetil-, vagy egyenes vagy elágazó láncú 1–3 szénatomos alkiltio-csoport,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkil-csoport,

n jelentése 1 vagy 2 —

a) egy (II) általános képletű vegyületet — ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti és X jelentése halogénatom — egy (II) általános képletű vegyülettel — ahol R^1 jelentése a fenti — reagáltatunk, vagy

b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n jelentése 2, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgykör szerinti, egy (IV) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — a fenti képletekben R^2 , X és R^1 jelentése az a) eljárásnál megadott — és így egy (V) általános képletű vegyületet

kapunk, ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti, vagy egy (X) általános képletű vegyületet — ahol R^2 jelentése a fenti — vagy sóját egy (XI) általános képletű vegyülettel — ahol R^1 jelentése a fenti — vagy sójával, vagy reakcióképes származékával reagáltatunk és egy kapott (XII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti — (V) általános képletű vegyülettel dehidratálunk és az (V) általános képletű vegyületet halogénezzük és a kapott (VI) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk — ahol a képletekben R^1 , R^2 és X jelentése a fenti és R^1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú maximálisan 4 szénatomos alkilesóport — és a kapott (VIII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti — olyan (I) általános képletű vegyülettel hidrolizáljuk és dekarboxilezzük, ahol R^1 , R^2 , R^3 és n jelentése a fenti,

5 vagy

10 b) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n jelentése 2, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgykör szerinti, egy (VIII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 és R^3 jelentése a b) eljárásnál megadott — hidrolizálunk és dekarboxilezzük,

15 vagy

20 c) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n jelentése 2 és R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgykör szerinti, egy (XIII) általános képletű vegyületet, ahol R^2 és X jelentése az a) eljárásnál megadott, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — ahol R^1 jelentése ugyancsak az a) eljárásnál megadott, egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — ahol R^1 jelentése ugyancsak az a) eljárás szerinti —, és a kapott (XIV) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti — hidrolizáljuk, majd a kapott (XV) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti — halogénezzük és a (XVI) általános képletű kapott vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti és Y jelentése halogénatom — nátriumcianiddal vagy káliumcianiddal reagáltatjuk és a kapott (XVII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti — hidrolizáljuk, majd egy így kapott (I) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti és n jelentése 2, R^3 pedig hidrogénatom — kívánt esetben észterezünk,

35 vagy

40 d) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n jelentése 2, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgykör szerinti, egy (VI) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 és X jelentése az a) eljárásnál megadott — egy (XVIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — ahol Z jelentése halogénatom és R^1 jelentése a b) eljárásnál megadott —, és egy kapott (XIX) általános képletű vegyületet, ahol R^1 , R^2 , R^3 és Z jelentése a fenti, dezacetilezzük, és egy kapott (XX) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , R^3 és Z jelentése a fenti — dehalogénezzük, és egy kapott (I) általános képletű ve-

45 vagy

50 e) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n jelentése 2, és R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgykör szerinti, egy (XVII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti — hidrolizálunk, majd egy így kapott (I) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti és n jelentése 2, R^3 pedig hidrogénatom — kívánt esetben észterezünk,

55 vagy

60 f) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n jelentése 2, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgykör szerinti, egy (VI) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 és X jelentése az a) eljárásnál megadott — egy (XVIII) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — ahol Z jelentése halogénatom és R^1 jelentése a b) eljárásnál megadott —, és egy kapott (XIX) általános képletű vegyületet, ahol R^1 , R^2 , R^3 és Z jelentése a fenti, dezacetilezzük, és egy kapott (XX) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 , R^3 és Z jelentése a fenti — dehalogénezzük, és egy kapott (I) általános képletű ve-

gyületet — ahol R^1 , R^2 , R^3 és n jelentése a fenti — kívánt esetben észterré alakítunk,

vagy

d_2) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n jelentése 2, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgykör szerinti, egy (XX) általános képletű vegyületet — ahol Z jelentése halogénatom, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a fenti — dehalogénezünk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

2. Eljárás (I) általános képletű oxazol-származékok — ahol a képletben

R^1 jelentése hidrogénatom vagy egyenes, vagy elágazó, maximálisan 6 szénatomos alkilcsoport,

R^2 jelentése hidrogén- vagy halogénatom, trifluorometil-, vagy egyenes vagy elágazó láncú, 1—3 szénatomos alkil-tio-csoport,

R^3 jelentése hidrogénatom vagy rövidszénláncú alkilcsoport,

n jelentése 1 vagy 2 —

előállítására, azzal jellemezve, hogy

a) egy (II) általános képletű vegyületet — ahol R^2 és R^3 jelentése a fenti és X jelentése halogénatom — egy (III) általános képletű vegyülettel — ahol R^1 jelentése a fenti — reagáltatunk,

vagy

b_1) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n jelentése 2, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgykör szerinti, egy (IV) általános képletű vegyületet egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — a fenti képletekben R^2 , X és R^1 jelentése az a) eljárásnál megadott — és így egy (V) általános képletű vegyületet kapunk — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti —, vagy egy (X) általános képletű vegyületet — ahol R^2 jelentése a fenti — vagy sóját egy (XI) általános képletű vegyülettel — ahol R^1 jelentése a fenti — vagy sójával, vagy reakcióképes származékával reagáltatunk és egy kapott (XII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti — (V) általános képletű vegyületté dehidratálunk és az (V) általános képletű vegyületet halogénezünk és a kapott (VI) általános képletű vegyületet egy (VII) általános képletű vegyülettel reagáltatjuk — ahol a képletben R^1 , R^2 és X jelentése a fenti és R_1 jelentése egyenes vagy elágazó láncú maximálisan 4 szénatomos alkilcsoport — és a kapott (VIII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 , R^2 és R_1 jelentése a fenti — olyan (I) általános képletű vegyületté hidrolizáljuk és dekarboxilezzük, ahol R^1 , R^2 , R_1 és n jelentése a fenti,

vagy

b_2) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n jelentése 2, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgykör szerinti, egy (VIII) általános képletű vegyületet — ahol R_1 , R^1 és R^2 jelentése a b_1) eljárásnál megadott — hidrolizálunk és dekarboxilezzük,

vagy

c_1) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n jelentése 2, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgykör szerinti, egy (XIII) általános képletű vegyületet — ahol R^2 és X jelentése az a) eljárásnál megadott — egy (III) általános képletű vegyülettel reagáltatunk — ahol R^1 jelentése ugyanaz az a) eljárás szerinti —, és a kapott (XIV) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti — hidrolizáljuk, majd a kapott (XV) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti — halogénezünk és a (XVI) általános

képletű kapott vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti és Y jelentése halogénatom — nátriumcianiddal vagy káliumcianiddal reagáltatjuk és a kapott (XVII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti — hidrolizáljuk, majd egy így kapott (I) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti és n jelentése 2, R^3 pedig hidrogénatom — kívánt esetben észterezünk,

vagy

10 c_2) olyan (I) általános képletű vegyületek előállítására, ahol n jelentése 2, R^1 , R^2 és R^3 jelentése a tárgykör szerinti, egy (XVII) általános képletű vegyületet — ahol R^1 és R^2 jelentése a fenti — hidrolizálunk, majd egy így kapott (I) általános képletű vegyületet — ahol

15 R^1 és R^2 jelentése a fenti és n jelentése 2, R^3 pedig hidrogénatom — kívánt esetben észterezünk. (Elsőbbsége: 1982. 04. 19.)

3. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, az 1. igénypont szerinti a), b_1), b_2), c_1), d_1) vagy d_2) eljárással előállított (I) általános képletű oxazol-származékot — ahol R^1 , R^2 és n jelentése az 1. igénypontban megadott — gyógyszerként elfogadható hordozóval összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

4. Eljárás gyógyszerkészítmények előállítására, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként valamely, az 1. igénypont szerinti a), b_1), b_2), c_1) vagy c_2) eljárással előállított (I) általános képletű oxazol-származékot — ahol R^1 , R^2 és n jelentése az 1. igénypontban megadott — gyógyszerként elfogadható hordozóval összekeverünk és gyógyszerkészítménnyé alakítunk. (Elsőbbsége: 1982. 04. 19.)

5. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 2-metil-4-fenil-oxazol-5-propionsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

6. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4-fenil-oxazol-5-propionsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

7. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-ecetsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

8. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

9. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4-(2-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

10. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 4-(3-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

11. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 2-metil-4-(4-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-propionsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

12. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy hatóanyagként 2-metil-4-(3-trifluorometil-fenil)-oxazol-5-propionsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

13. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemezve, hogy 2-metil-4-(4-metiltio-fenil)-oxazol-5-

-propionsavat használunk hatóanyagként. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

14. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy hatóanyagként 5-(4-fluor-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

15. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy hatóanyagként 4-(4-klór-fenil)-2-etil-oxazol-5-propionsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

16. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy hatóanyagként 3-(n-pentil)-4-fenil-oxazol-5-propionsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

17. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy hatóanyagként 2-metil-4-fenil-oxazol-5-ecetsav-etilésztert használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

18. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy hatóanyagként 2-metil-4-fenil-oxazol-5-ecetsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

19. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy hatóanyagként 4-(4-klór-fenil)-2-metil-oxazol-5-propionsav-metilésztert használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

20. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy hatóanyagként 2-metil-4-(2-trifluormetil-fenil)-oxazol-5-propionsavat használunk. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

21. A 3. igénypont szerinti eljárás, azzal jellemelve, hogy hatóanyagként olyan (I) általános képletű vegyületet használunk, melyben R¹ jelentése 1-5 szénatomos alkilesoport. (Elsőbbsége: 1983. 04. 19.)

3 lap képletekkel

