PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2023-216

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.:

A61K 31/423	(2006.01)
C07D 263/57	(2006.01)
A61P 9/00	(2006.01)

(19) ČESKÁ REPUBLIKA

ÚŘAD PRŮMYSLOVÉHO VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **26.05.2023**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **04.12.2024**

(Věstník č. 49/2024)

(71) Přihlašovatel:
FARMAK, a.s., Olomouc, Klášterní Hradisko, CZ

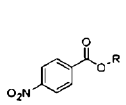
(72) Původce:
Ing. Radim Horák, Zábřeh, CZ
Ing. Martin Grepl, Ph.D., Hlušovice, CZ
Ing. Petr Funk, Přelouč, CZ
Ing. Kamil Kořistek, Ph.D., Samotišky, CZ
RNDr. Lubomír Kvapil, Ph.D., Slatinice, CZ
Mgr. Lukáš Masaryk, 95621 Jacovce, SK
Mgr. Lukáš Jedinák, Ph.D., Olomouc, Nová Ulice, CZ
Mgr. David Novosád, Želechovice nad Dřevnicí, CZ
RNDr. Roman Buchtík, Ph.D., Olomouc, CZ

(74) Zástupce:
HARBER IP s.r.o., Dukelských hrdinů 567/52, 170 00 Praha 7, Holešovice

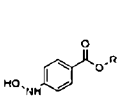
(54) Název přihlášky vynálezu:

Způsob přípravy léčiv na bázi fenyl-benzoxazolu

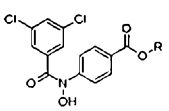
(57) Anotace:
Způsob přípravy léčiv na bázi fenyl-benzoxazolu, zejména tafamidisu, který obsahuje krok a), v němž se alkyl 4-nitrobenzoát vzorce VIII podrobí redukci za vzniku sloučeniny obecného vzorce IX a následně se sloučenina obecného vzorce IX převede na léčivo na bázi fenyl-benzoxazolu. Intermediát obecného vzorce X.



VIII



IX



X

CZ 2023 - 216 A3

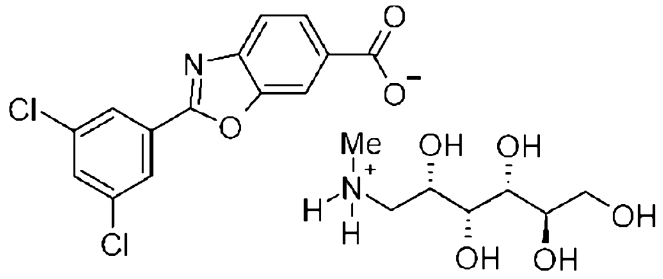
Způsob přípravy léčiv na bázi fenyl-benzoxazolu

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká způsobu přípravy léčiv na bázi fenyl-benzoxazolu, zejména způsobu přípravy tafamidisu a jeho megluminové soli.

Dosavadní stav techniky

Tafamidis meglumin, strukturní vzorec I, chemický název: 6-karboxy-2-(3,5-dichlorfenyl)-benzoxazol meglumin, je aktivní složkou léčiva Vyndaqel.



I

Jedná se terapeutikum schválené pro léčbu transthyretinové amyloidózy divokého typu, dědičných forem familiární amyloidní kardiomyopatie a familiární amyloidní polyneuropatie. Všechna tato onemocnění jsou charakterizována rozpadem transportního proteinu transthyretinu na fragmenty (amyloidy) a jejich následným ukládáním v mezibuněčných prostorech. V důsledku hromadění amyloidů dochází k poškození dotčených tkání. Například transthyretinová amyloidóza je závažné onemocnění poškozující především srdeční tkáň. Terapeutický účinek tafamidisu, například ve formě megluminové soli, je dán stabilizací kvartérní struktury transportního proteinu transthyretinu.

Syntéza a terapeutické využití volné kyseliny tafamidisu vzorce II (chemický název: 2-(3,5-dichlorfenyl)-1,3-benzoxazol-6-karboxylová kyselina) byly publikovány v patentové přihlášce WO2004056315 a následně v článku Kelly a kol., Angew. Chem. Int. Ed., 2003, 42, 2758-2761. Postup je shrnut ve Schématu 1. Syntéza tafamidisu vzorce II vychází z 4-amino-3-hydroxybenzoové kyseliny vzorce III, která reaguje s 3,5-dichlorbenzoyl chloridem vzorce IV za vzniku 4-(3,5-dichlorbenzamido)-3-hydroxybenzoové kyseliny vzorce V. Kyselina vzorce V se cyklizuje na tafamidis volnou kyselinu vzorce II. Následnou esterifikací se připraví methyl 2-(3,5-dichlorfenyl)-1,3-benzoxazol-6-karboxylát vzorce VI, který se přečistí chromatograficky, a nakonec hydrolyzuje zpět na tafamidis vzorce II.

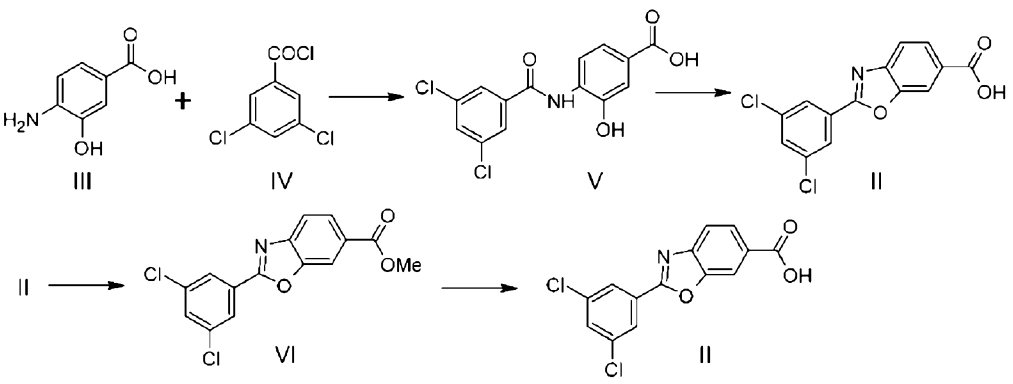
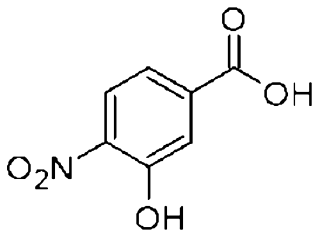


Schéma 1

Modifikované způsoby syntézy volné kyseliny tafamidisu vzorce II nebo tafamidis megluminu vzorce I jsou popsány v patentové literatuře v dokumentech US 11208391, WO 2020207753, WO 2021019448, WO 2021152623, WO 2022009221, WO 2022084790 a WO 2021124158. Všechny syntézy uvedené ve zmíněných patentových dokumentech vycházejí z pokročilého intermediátu vzorce III, kterým je 4-amino-3-hydroxybenzoová kyselina, nebo z jejího esteru.

V odborné literatuře lze nalézt i syntézu vycházející z 3-hydroxy-4-nitrobenzoové kyseliny vzorce VII, viz. Karumanchi a kol. [J. Chem. Sci. 2021, 133, 48-52].



VII

Alternativní způsoby syntézy volné kyseliny tafamidisu vzorce II s využitím katalyzátorů na bázi komplexů přechodných kovů, nebo radioaktivních prvků, jsou spíše akademického rázu a jsou popsány v odborné literatuře: Fu a kol. [Org. Chem. Front. 2023, 10, 35-41], Zhang a kol. [Eur. J. Org. Chem. 2023, 26, 5-58], Liu a kol. [Org. Biomol. Chem. 2016, 14, 1593-1598], Hu a kol. [Green Chem. 2022, 24, 124-129], Shi a kol. [Tetrahedron Lett. 2019, 60, 151082-151089], Koyanagi a kol. [Beilstein J. Org. Chem. 2022, 18, 1479-1487] a Ferlin a kol. [Green. Chem. 2019, 21, 5298-5305]. Další možnost přípravy benzoxazolového kruhu tafamidisu představují oxidační transformace fenolů nebo amidoximů: Zhang a kol. [Eur. J. Org. Chem. 2019, 45, 7506-7510] a Wu a kol. [J. Org. Chem. 2022, 87, 9112-9127].

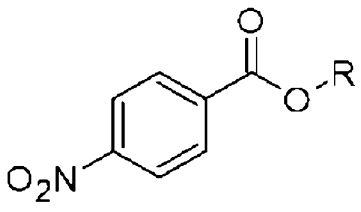
Všechny dosud známé způsoby přípravy tafamidisu, a obecněji léčiv na bázi fenyl-benzoxazolu, vycházejí z drahých či problematicky dostupných výchozích látek, a jsou poměrně komplikované. Existuje tedy potřeba poskytnout efektivnější postup, který by byl také méně nákladný.

Podstata vynálezu

Předkládaný vynález poskytuje způsob přípravy léčiv na bázi fenyl-benzoxazolu, který vychází z dobře dostupných surovin a je efektivnější než dosud známé postupy. Námi vyvinutá syntéza tafamidisu nevyžaduje použití pokročilého intermediátu vzorce VII. Výchozí surovinou je daleko dostupnější ester nitrobenzoové kyseliny vzorce VIII. Ten lze využít díky aplikaci Bambergerova

přesmyku pro klíčovou tvorbu C-O vazby. Námi popsaná syntéza tafamidisu nevyžaduje chromatografické čištění žádného z intermediátů, ani finálního produktu. To má za následek snížení spotřeby rozpouštědel, snížení tvorby odpadu a celkové zlepšení ekonomiky procesu.

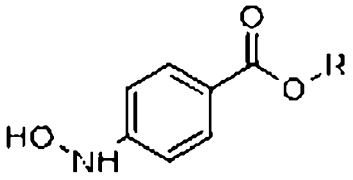
Postup vychází z dobře dostupného alkyl 4-nitrobenzoátu obecného vzorce VIII



VIII,

kde R je C1-C6 alkyl, s výhodou vybraný ze skupiny methyl, ethyl, isopropyl, propyl, isobutyl, butyl. Nejvýhodněji je R ethyl.

V prvním kroku postupu se alkyl 4-nitrobenzoát vzorce VIII podrobí redukci za vzniku sloučeniny obecného vzorce IX

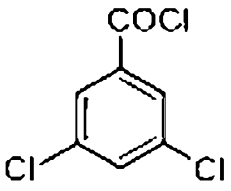


IX,

kde R má stejný význam jako je popsáno pro vzorec VIII.

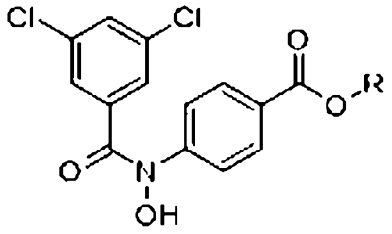
Tato redukce se s výhodou provádí působením práškového zinku v přítomnosti chloridu amonného. Zejména výhodně se redukce provádí působením 2,0 až 2,5 molárního ekvivalentu práškového zinku v přítomnosti 1,5 až 2,5 molárního ekvivalentu chloridu amonného, vztaženo na množství sloučeniny vzorce IX. Redukci lze s výhodou provádět v polárních rozpouštědlech vybraných ze skupiny C1-C3 alkohol, dimethylformamid (DMF), dimethylacetamid (DMAc), aceton, dimethylsulfoxid (DMSO), tetrahydrofuran (THF), acetonitril (MeCN), dioxan, jejich směsi, a jejich směsi s vodou. Nejvýhodněji se reakce provede ve směsi methanolu a vody, zejména při teplotě -5 až +15 °C, s výhodou v teplotním rozmezí 0 až 5 °C.

V druhém kroku postupu se sloučenina vzorce IX podrobí reakci s chloridem 3,5-dichlorbenzoové kyseliny vzorce IV



IV

za vzniku hydroxamové kyseliny obecného vzorce X



X,

kde R má stejný význam jako je popsáno pro vzorec VIII.

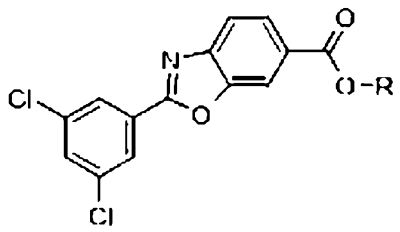
Reakce sloučeniny vzorce IX a sloučeniny vzorce IV se s výhodou provádí v přítomnosti báze, výhodněji v přítomnosti báze vybrané z $NaHCO_3$, Na_2CO_3, $KHCO_3$, K_2CO_3, Na_2HPO_4, K_2HPO_4, i-$PrNEt_2$, NEt_3, pyridinu a N-methylmorfolinu. Nejvýhodněji je bází $NaHCO_3$. Množství báze může být s výhodou v rozmezí 1 až 3 molární ekvivalenty, vztaženo na množství reaktantu IX.

Reakce sloučeniny vzorce IX a sloučeniny vzorce IV se s výhodou provádí při teplotě v rozmezí -5 až + 40 °C, výhodněji v rozmezí 0 až 5 °C.

Reakce sloučeniny vzorce IX a sloučeniny vzorce IV se s výhodou provádí v organickém rozpouštědle, s výhodou vybraném ze skupiny methyl terc-butyl ether (MTBE), ethyl acetát (EtOAc), ispropyl acetát (i-PrOAc), acetonitril (MeCN), tetrahydrofuran (THF), methyltetrahydrofuran (MeTHF), dimethylformamid (DMF), dimethylsulfoxid (DMSO), dimethylacetamid (DMAc), chloroform, dichlormethan, dioxan, toluen, jejich směsi, popřípadě jejich směsi s vodou. Výhodněji se reakce sloučeniny vzorce IX a sloučeniny vzorce IV provádí ve směsi vody a methyl terc-butyl etheru (MTBE).

Sloučenina X je krystalická, a tedy ji lze z reakční směsi izolovat filtrací, nebo extrakcí do rozpouštědla nemísitelného s vodou, jako je ethyl acetát nebo methyltetrahydrofuran.

Ve třetím kroku postupu se sloučenina obecného vzorce X podrobí Bambergerovu přesmyku a cyklizaci v přítomnosti kyseliny za vzniku alkyl 2-(3,5-dichlorfenyl)-1,3-benzoxazol-6-karboxylátu obecného vzorce XII



XII,

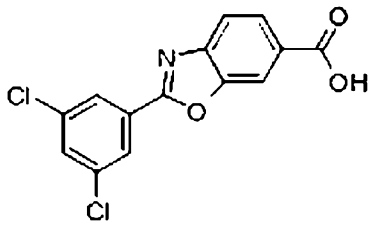
kde R má stejný význam jako je popsáno pro vzorec VIII.

Přesmyk a cyklizace se s výhodou provádí v přítomnosti silné kyseliny vybrané z $ClSO_3H$ (kyselina chlorsírová), methansulfonové kyseliny (MsOH), para-toluensulfonové kyseliny (pTsOH), H_2SO_4, SO_2Cl_2, nebo trifluoroctové kyseliny (TfOH). S výhodou je množství kyseliny v rozmezí 1 až 1,5 molárního ekvivalentu, vztaženo k množství sloučeniny vzorce X.

Přesmyk a cyklizace se s výhodou provádí při teplotě v rozmezí 110 až 150 °C, výhodněji 130-140 °C.

Přesmyk a cyklizace se s výhodou provádí v aprotickém organickém rozpouštědle, výhodně vybraném ze skupiny toluen, n-dibuthylether, p-xylen, o-xylen, m-xylen, a jejich směsi. Nejvýhodněji se reakce provádí v n-dibuthyletheru.

Ve čtvrtém kroku postupu, kde připravovaným léčivem na bázi fenyl-benzoxazolu je tafamidis, se sloučenina vzorce XII podrobí alkalické hydrolýze, s výhodou působením hydroxidu alkalického kovu nebo alkoholátu alkalického kovu, a následnému okyselení za vzniku volné kyseliny tafamidisu vzorce II.



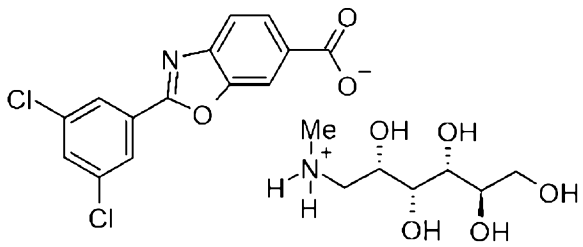
II

Meziproduktem po alkalické hydrolýze je sůl tafamidisu s alkalickým kovem (ve schématu níže označená jako vzorec XIII). Alkalickým kovem (značeno ve schématech níže M) může být sodík, draslík nebo lithium, s výhodou lithium. Sůl tafamidisu s alkalickým kovem se s výhodou neizoluje a in situ se podrobí okyselení.

Alkalická hydrolýza se může provádět reakcí sloučeniny vzorce XII s hydroxidem nebo alkoholátem alkalického kovu vybraným ze skupiny NaOH, LiOH, KOH, CH_3ONa, C_2H_5ONa, s výhodou LiOH. Alkalická hydrolýza se s výhodou provádí ve směsi vody a organického rozpouštědla vybraného ze skupiny tetrahydrofuran (THF), methyltetrahydrofuran (MeTHF), dimethylsulfoxid (DMSO), methanol, ethanol, isopropanol, zejména výhodně ve směsi voda-THF-DMSO-methanol, při teplotě v rozmezí 10-30 °C, výhodněji při 23-28 °C.

Pro neutralizaci soli tafamidisu s alkalickým kovem se s výhodou použije 1 až 1,5 molárního ekvivalentu $KHSO_4$, vztaženo k množství této soli. Uvolněná volná kyselina tafamidisu vzorce II je velmi málo rozpustná krystalická látka. Výhodou použití směsi rozpouštědel voda-THF-DMSO-methanol je, že volná kyselina tafamidisu vzorce II zůstane rozpuštěna, což umožňuje odstranění přebytečných a odpadních solí filtrací.

V případě přípravy soli tafamidisu lze volnou kyselinu vzorce II převést na sůl tafamidisu in situ reakcí s bazí, s výhodou bez izolace volné kyseliny vzorce II, ale po odstranění přebytečných a odpadních solí z reakční směsi. Například, pro tvorbu megluminové soli tafamidisu (tafamidis megluminu) se po okyselení reakční směsi provede reakce s megluminem, s výhodou bez izolace volné kyseliny tafamidisu vzorce II, za tvorby soli vzorce I. Megluminová sůl tafamidisu se může izolovat filtrací.



I

Pro přípravu megluminové soli tafamidisu je níže ve Schématu 2 uveden výhodný postup přípravy podle vynálezu:

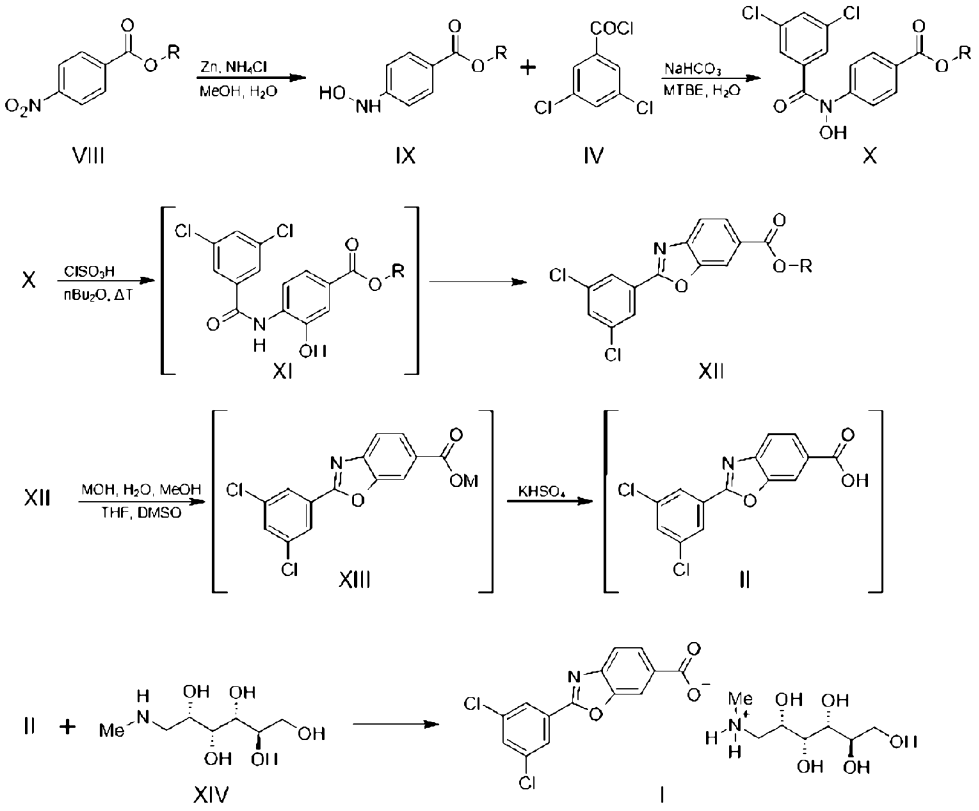
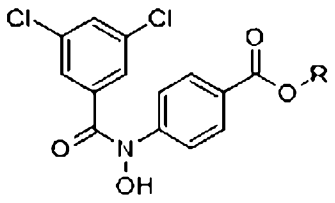


Schéma 2

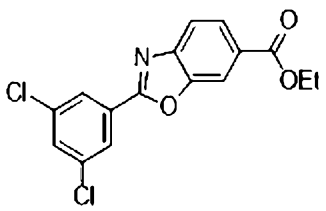
Předkládaný vynález dále poskytuje nový intermediát obecného vzorce X,



X

kde R je C1-C6 alkyl, s výhodou vybraný ze skupiny methyl, ethyl, isopropyl, propyl, isobutyl, butyl. Nejvýhodněji je R ethyl.

Dále předkládaný vynález poskytuje nový intermediát přípravy tafamidisu vzorce 12:

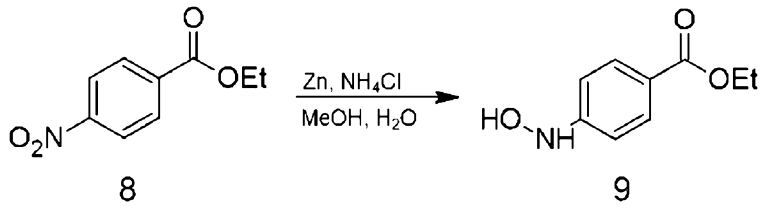


12

Příklady provedení vynálezu

V níže uvedených příkladech byly připravené látky charakterizovány nukleární magnetickou rezonancí (NMR; spektrometr Varian 400 MR). Byly provedeny ^{1}H NMR experimenty na roztocích studovaných látek v DMSO-d_6 a $CDCl_3$ při teplotě 298 K; štěpení signálů v ^{1}H NMR spektrech je definováno jako: s = singlet, bs = široký singlet, d = dublet, dd = dublet dubletů, t = triplet a m = multiplet.

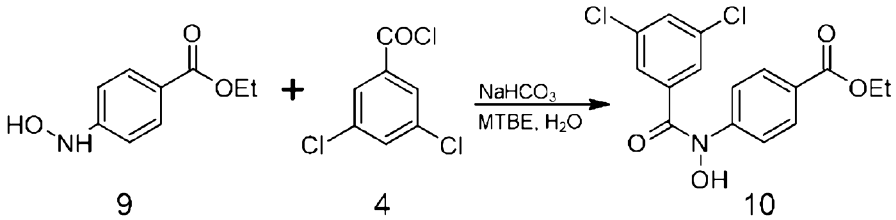
Příklad 1. Příprava a charakterizace ethyl 4-(hydroxyamino)benzoátu (9)



8 9

Ethyl 4-nitrobenzoát **8** (0,26 mol) a práškový zinek (0,59 mol) se rozmíchají v 500 ml MeOH a směs se ochladí na v ledové lázni. Do reakční směsi se přikape roztok chloridu amonného (0,47 mol) v 125 ml vody, tak aby teplota reakční směsi nepřesáhla 20 °C. Poté se reakční směs udržuje 2 až 4 hodiny v ledové lázni. Vyloučené zinečnaté soli se odsají a matečný louh se zahustí na RVO. Destilační zbytek se naředí 150 ml toluenu a 150 ml cyklohexanu. Vzniklá emulze se ochladí v ledové lázni, naočkuje a po 24 hodinách přefiltruje. Filtrační koláč se promyje 2 x 40 ml cyklohexanu. Získá se hydroxylamin **9** (86 %) ve formě bílých až lehce nažloutlých krystalků. HPLC čistota > 98 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 298K, ppm) δ 8,94 (s, 1H), 8,63-8,64 (d, 1H), 7,75-7,78 (m, 2H), 6,82-6,85 (m, 2H), 4,20-4,25 (q, 2H), 1,26-1,29 (t, 3H).

Příklad 2. Ethyl 4[(3,5-dichlorbenzoyl)(hydroxy)amino]benzoát (10)

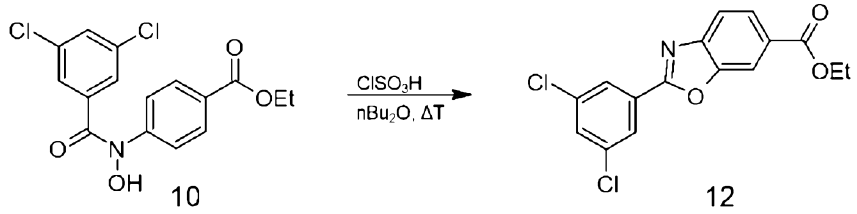


9 4 10

Hydroxylamin **9** (0,22 mol) se rozpustí v 400 ml MTBE a poté se přidá roztok $NaHCO_3$ (0,33 mol) v 300 ml vody. Vzniklá emulze se ochladí na 0-5 °C a za intenzivního míchání se přikape roztok

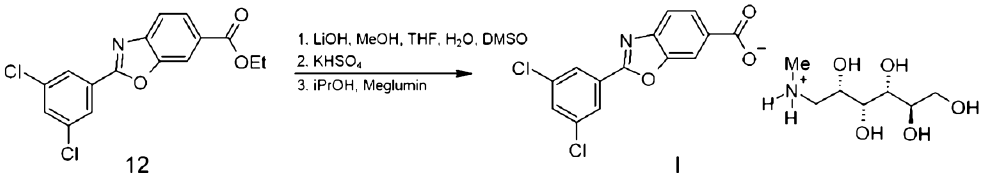
chloridu **4** (0,24 mol) ve 100 ml MTBE tak, aby teplota reakční směsi nepřesáhla 10 °C. Poté se směs vytemperuje na 20-25 °C a udržuje 2 hodiny. Vzniklá suspenze se zahustí na objem na RVO a přidá se 400 ml toluenu. Suspenze se udržuje při 20-25 °C 24 hodin, přefiltruje a filtrační koláč promyje 300 ml vody a 300 ml toluenu. Produkt se vysuší za vakua při 60 °C. Získá se hydroxámová kyselina **10** (70,9 g; 86 %) ve formě bílých krystalků, HPLC čistota > 98 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 298K, ppm) δ 11,13 (s, 1H), 7,99-8,02 (m, 2H), 7,83-7,85 (m, 2H), 7,77-7,78 (t, 1H), 7,70-7,71 (d, 2H), 4,29-4,34 (q, 2H), 1,30-1,34 (t, 3H).

Příklad 3. Ethyl 2-(3,5-dichlorfenyl)-1,3-benzoxazol-6-karboxylát (12)



Hydroxámová kyselina **10** (10 g; 28 mmol) se suspenduje v 150 ml n-dibuthyletheru a přikape se kyselina chlorsírová (3 ml, 43 mmol). Reakční směs se vyhřeje na 130 °C a udržuje 4 hod. Poté se směs ochladí na 100 °C, přefiltruje s 1 g aktivního uhlí. Matečný louh se ochladí na 0-5 °C a na této teplotě udržuje dalších 24 hodin. Poté se suspenze přefiltruje a promyje 2 x 20 ml n-dibuthyletheru. Získaný krystal se rekrystalizuje z EtOAc. Surový produkt **12** se suspenduje ve 100 ml EtOAc a za varu se rozpustí. Roztok se ochladí během 3 hodin na 0-5 °C. Vzniklá suspenze se dále udržuje při této teplotě 2 hodiny, přefiltruje a filtrační koláč promyje 2 x 15 ml EtOAc. Po vysušení za vakua při 50-60 °C se získá ester **12** (68 %) ve formě bílých krystalků. HPLC čistota > 97 %. ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$, 298K, ppm) δ 8,28 (d, 1H), 8,14-8,15 (d, 2H), 8,11-8,13 (dd, 1H), 7,78-7,80 (d, 1H), 7,53-7,54 (t, 1H), 4,41-4,44 (q, 2H), 1,42-1,46 (t, 3H).

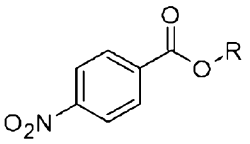
Příklad 4. Tafamidis meglumin (I)



Ester **12** (29,8 mmol) se rozmíchá ve směsi 150 ml THF, 30 ml MeOH, 30 ml vody a 30 ml DMSO. Ke směsi se přidá hydroxid draselný (93,0 mmol) a směs se udržuje při 24-28 °C do odreagování (4 až 6 hodin). Poté se do reakce přidá $KHSO_4$ (107,3 mmol) a směs se přivede k varu 65 °C. Po 1 hodině se odfiltrují přebytečné soli a promyjí 2 x 30 ml vroucího THF. Matečný louh se vytemperuje na 50-60 °C a během 5 minut se k němu přikape roztok megluminu (35,7 mmol) ve 25 ml vody. Ze směsi se vydestiluje THF a k destilačnímu zbytku se přidá 190 ml iPrOH a 1 g aktivního uhlí. Směs se udržuje při teplotě 75-80 °C 30 minut, poté přefiltruje a promyje 15 ml horkého iPrOH. Matečný louh se ochladí na 0-5 °C a vyloučené krystaly se odsají. Po vysušení při 60 °C za vakua se získá Tafamidis meglumin **I** (75 %) ve formě bílých krystalků. HPLC čistota > 99 %. ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6, 298K, ppm) δ 8,17 (d, 1H), 8,09-8,10 (d, 2H), 8,01-8,03 (dd, 1H), 7,86-7,87 (t, 1H), 7,73-7,75 (d, 1H), 6.23 (bs, 7H), 3,94-3,98 (m, 1H), 3,70-3,72 (dd, 1H), 3,59-3,63 (dd, 1H), 3,41-3,55 (m, 3H), 3,05-3,09 (dd, 1H), 3,92-2,98 (dd, 1H), 2,56 (s, 3H).

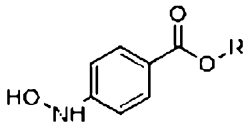
PATENTOVÉ NÁROKY

1. Způsob přípravy léčiv na bázi fenyl-benzoxazolu, **vyznačující se tím**, že obsahuje krok a), v němž se alkyl 4-nitrobenzoát vzorce VIII



VIII,

kde R je C1-C6 alkyl,
podrobí redukci za vzniku sloučeniny obecného vzorce IX

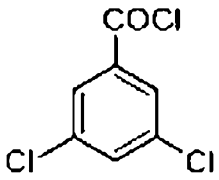


IX,

kde R má stejný význam jako je popsáno pro vzorec VIII,
a následně se sloučenina obecného vzorce IX převede na léčivo na bázi fenyl-benzoxazolu.

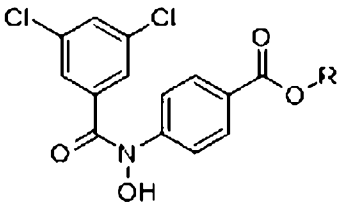
2. Způsob podle nároku 1, **vyznačující se tím**, že se redukce sloučeniny obecného vzorce VIII provede působením práškového zinku v přítomnosti chloridu amonného, s výhodou v polárním rozpouštědle vybraném ze skupiny C1-C3 alkohol, dimethylformamid, dimethylacetamid, aceton, dimethylsulfoxid, tetrahydrofuran, acetonitril, dioxan, jejich směsi, a jejich směsi s vodou.

3. Způsob podle nároku 1 nebo 2, **vyznačující se tím**, že se po kroku a) provede krok b), v němž se sloučenina obecného vzorce IX podrobí reakci s chloridem 3,5-dichlorbenzoové kyseliny vzorce IV



IV

za vzniku hydroxamové kyseliny obecného vzorce X

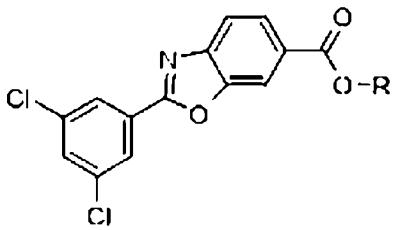


X

kde R má stejný význam jako je popsáno v nároku 1 pro vzorec VIII,
a následně se sloučenina obecného vzorce X převede na léčivo na bázi fenyl-benzoxazolu.

4. Způsob podle nároku 3, **vyznačující se tím**, že reakce sloučeniny obecného vzorce IX a sloučeniny vzorce IV se provede v přítomnosti báze vybrané z $NaHCO_3$, Na_2CO_3, $KHCO_3$, K_2CO_3, Na_2HPO_4, K_2HPO_4, i-PrNEt$_2$, NEt_3, pyridinu a N-methylmorfolinu, s výhodou v organickém rozpouštědle vybraném ze skupiny methyl terc-butyl ether, ethyl acetát, ispropyl acetát, acetonitril, tetrahydrofuran, methyltetrahydrofuran, dimethylformamid, dimethylsulfoxid, dimethylacetamid, chloroform, dichlormethan, dioxan, toluen, a jejich směsi, popřípadě jejich směsi s vodou.

5. Způsob podle nároku 3 nebo 4, **vyznačující se tím**, že se po kroku b) provede krok c), ve kterém se sloučenina obecného vzorce X podrobí Bambergerovu přesmyku a cyklizaci v přítomnosti kyseliny za vzniku alkyl 2-(3,5-dichlorfenyl)-1,3-benzoxazol-6-karboxylátu obecného vzorce XII

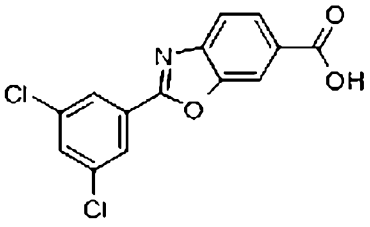


XII,

kde R má stejný význam jako je popsáno v nároku 1 pro vzorec VIII,
a následně se sloučenina obecného vzorce XII převede na léčivo na bázi fenyl-benzoxazolu.

6. Způsob podle nároku 5, **vyznačující se tím**, že přesmyk a cyklizace se provedou v přítomnosti silné kyseliny vybrané z $ClSO_3H$, methansulfonové kyseliny, para-toluensulfonové kyseliny, H_2SO_4, SO_2Cl_2, nebo trifluoroctové kyseliny, s výhodou v aprotickém organickém rozpouštědle.

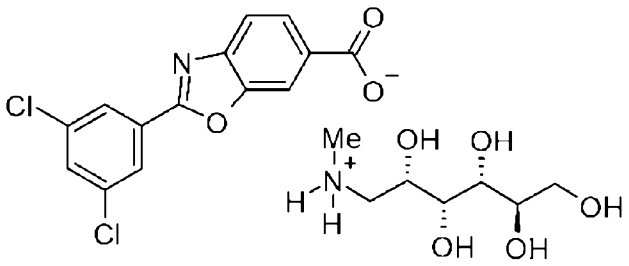
7. Způsob podle nároku 5, kde připravovaným léčivem na bázi fenyl-benzoxazolu je tafamidis, **vyznačující se tím**, že po kroku c) následuje krok d), v němž se sloučenina vzorce XII podrobí alkalické hydrolýze, s výhodou působením hydroxidu alkalického kovu nebo alkoholátu alkalického kovu, a následnému okyselení za vzniku volné kyseliny tafamidisu vzorce II.



II

8. Způsob podle nároku 7, **vyznačující se tím**, že se alkalická hydrolýza a následné okyselení provádí ve směsi voda-tetrahydrofuran-dimethylsulfoxid-methanol, při teplotě v rozmezí 10 až 30 °C.

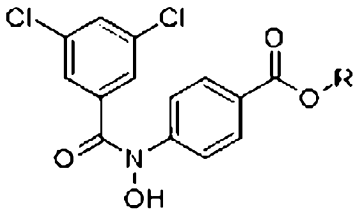
9. Způsob podle kteréhokoliv z předcházejících nároků, kde připravovaným léčivem na bázi fenyl-benzoxazolu je tafamidis meglumin vzorce I,



I

vyznačující se tím, že se volná kyselina tafamidisu podrobí reakci s megluminem, bez izolace volné kyseliny tafamidisu z reakční směsi.

10. Intermediát způsobu podle nároku 3, kde intermediát má obecný vzorec X,

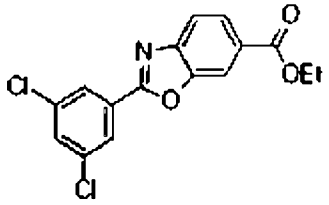


X

kde R je C1-C6 alkyl, s výhodou vybraný ze skupiny methyl, ethyl, isopropyl, propyl, isobutyl, butyl.

11. Intermediát podle nároku 10, kde R je ethyl.

12. Intermediát způsobu podle nároku 3, kde intermediát má vzorec 12:



12