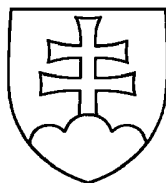


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19)

SK



ÚRAD
PRIEMYSELNÉHO
VLASTNÍCTVA
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ PRIHLÁŠKA VYNÁLEZU

- (22) Dátum podania: 19.08.1997
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 217548
(32) Dátum priority: 19.08.1996
(33) Krajina priority: JP
(40) Dátum zverejnenia: 16.05.2000
(86) Číslo PCT: PCT/JP97/02873, 19.08.1997

(21) Číslo dokumentu:

210-99

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.⁷:

C 07D 213/30
C 07D 263/32
C 07D 413/04
C 07D 413/12
A 61K 31/42
A 61K 31/44

(71) Prihlasovateľ: JAPAN TOBACCO INC., Tokyo, JP;

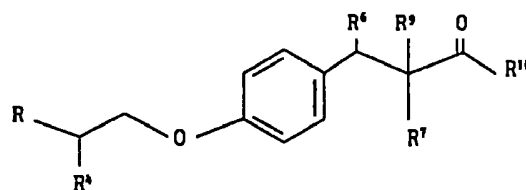
(72) Pôvodca vynálezu: Shinkai Hisashi, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, JP;
Shibata Tsutomu, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, JP;
Ohrui Satoshi, Murasaki-cho, Takatsuki-shi, JP;

(74) Zástupca: Patentservis Bratislava, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov prihlášky vynálezu: Deriváty kyseliny propiónovej a ich použitie

(57) Anotácia:

Zlúčeniny všeobecného vzorca (I), ich farmaceuticky prijateľné soli a farmaceutické prostriedky obsahujúce uvedené deriváty. Derivát kyseliny propiónovej a jeho farmaceuticky prijateľná soľ majú vynikajúce hypoglykemické účinky a predpokladá sa o nich, že majú hypolipidemické účinky a sú užitočné ako terapeutické činidlá diabetu a jeho komplikácií a diabetu príbuzných chorôb, ako je hyperlipémia.



(I)

Deriváty kyseliny propiónovej a ich použitie

Oblasť techniky

Predkladaný vynález sa týka nových derivátov kyseliny propiónovej. Vynález sa týka najmä nových derivátov kyseliny propiónovej a farmaceutických prostriedkov obsahujúcich uvedené deriváty, ktoré majú hypoglykemické účinky a o ktorých sa predpokladajú hypolipidemické účinky a ktoré sú užitočné ako terapeutické činidlá diabetes mellitus a jeho komplikácií a diabetu príbuzných chorôb, ako je hyperlipémia a pod.

Doterajší stav techniky

Všeobecne liečba diabetes mellitus nezávislá od inzulínu (NIDDM) zahŕňa kombináciu alimentoterapie, kineziterapie a podanie inzulínu alebo orálne aktívnych hypoglykemických činidiel. Ako orálne hypoglykemické činidlá sa uvádzajú sulfonylmočoviny, ako je tolbutamid, chlórpropamid, acetoexamid, glibenclamid a tolazamid, biquanidy, ako je fenformín, buformín a metformín.

Hoci sulfonylmočoviny majú silnú hypoglykemickú účinnosť, niekedy spôsobujú vážnu a dlhotrvajúcu hypoglykémiu a ich chronické používanie môže poškodiť ich účinnosť. Biquanidy často spôsobujú vážnu acidózu z nahromadenia kyseliny mliečnej. Z týchto dôvodov si použitie týchto liečiv vyžaduje vážnu pozornosť.

Japonská patentová prihláška bez prieskumu č. 85372/1986 opisuje tiazolidíndiónové deriváty, ako je 5-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]-2,4-tiazolidíndión, s hypoglykemickou účinnosťou.

Japonská patentová prihláška bez prieskumu č. 170478/1981 uvádza, že oxazolidíndiónové deriváty, ako je 5-

[4-[2-(2-fenyl-5-metyloxazol-4-yl)etoxy]benzyl]-2,4-oxazolidíndión, majú hypoglykemickú účinnosť a hypocholesterolemickú účinnosť, japonská patentová prihláška bez prieskumu č. 165735 uvádza, že oxazolidíndiónové deriváty, ako je 5-[3-[4-[(2-benzo[b]tién-2-yl-5-metyl-4-oxazolyl)metoxy]fenyl]propyl]-2,4-oxazolidíndión, tiež majú hypoglykemickú účinnosť a hypocholesterolemickú účinnosť.

Japonská patentová prihláška podaná cez PCT, Kohyo č. 5-507920 opisuje deriváty 3-aryl-2-hydroxypropiónovej kyseliny, ako je α -metoxy-4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzénpropánová kyselina a etyl α -acetyltio-4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzénpropionát, ktoré majú hypoglykemický účinok. Táto publikácia uvádza aj etyl α -hydroxy-4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzénpropionát ako medziproduktovú zlúčeninu. V ďalšej japonskej patentovej prihláške podanej cez PCT, Kohyo č. 5-508654 sa opisuje, že deriváty hydroxymočoviny, ako je N-[(metoxykarbonyl)oxyl]-N-[[4-(2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]metyl]močovina, majú hypoglykemické účinky.

W095/18125 opisuje izoxazolidíndiónové deriváty, ako je 4-[4-[2-(2-fenyl-5-metyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]-3,5-izoxazolidíndión, ktoré majú hypoglykemické účinky.

W094/13650 uvádza, že dimetyl 2-[4-[2-[N-(2-benzoxazolyl)-N-metylamino]etoxy]fenylmetyl]propán-1,3-dioát a dimetyl 2-[4-[2-[N-(2-benzoxazolyl)-N-metylamino]etoxy]fenylmetylén]propán-1,3-dioát majú hypoglykemické účinky.

Japonská patentová prihláška bez prieskumu č. 53555/1995 uvádza 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]cinnamát ako medziproduktovú zlúčeninu.

Japonská patentová prihláška bez prieskumu č. 101945/1995 opisuje etyl (E)-4-[2-(5-etyl-2-pyridyl)etoxy]cinnamát ako referenčnú zlúčeninu.

Vyššie uvedené zlúčeniny nevyhnutne nevykazujú uspokojivé aktivity. Pri použití týchto zlúčenín skôr dochádza k nežiaducim vedľajším účinkom, napr. toxicite. Navyše vyššie uvedená literatúra neuvádza deriváty kyseliny propiónovej ako zlúčeniny podľa predkladaného vynálezu.

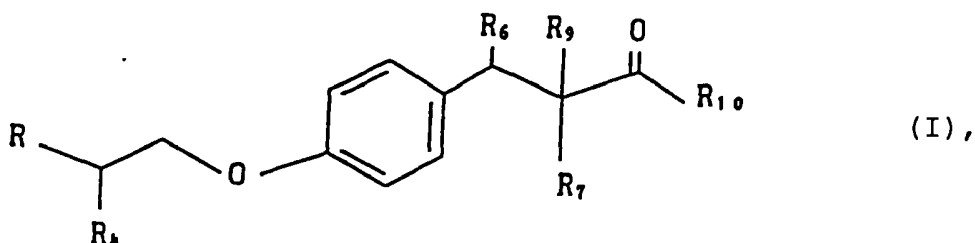
Ďalej W095/18125 opisuje diestery kyseliny malónovej, ako je napr. dimetyl 4-[2-(2-fenyl-5-metyl-4-oxazolyl)etoxy]-benzylidénmalonát, ako medziproduktovú zlúčeninu pre izoxazolidíndiónové deriváty, ako je 4-[4-[2-(2-fenyl-5-metyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]-3,5-izoxazolidíndión. Avšak neuvádza, že tieto diestery kyseliny malónovej majú hypoglykemický účinok.

Podstata vynálezu

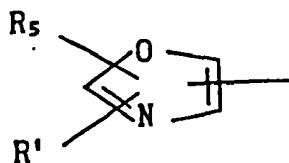
Vynález zahŕňa zlúčeniny vhodné na liečbu diabetes mellitus, jeho komplikácií a hyperlipémie, ktorými sú nové deriváty kyseliny propiónovej, ktoré majú nízku toxicitu a vynikajúci hypoglykemický a hypolipidemický účinok.

Preto vynález poskytuje farmaceutické prostriedky vrátane nových derivátov kyseliny propiónovej, uvedené ďalej pod bodmi 1 až 3 a farmaceutické prostriedky ako terapeutické činidlá diabetes mellitus uvedené ďalej pod bodmi 4 až 7.

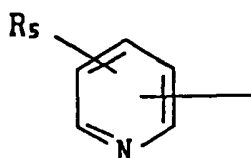
(1) Nový derivát kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I:



kde R je skupina všeobecného vzorca:



alebo



kde

R' je prípadne substituovaný aromatický uhľovodík, prípadne substituovaný alicyklický uhľovodík, prípadne substituovaná heterocyklická skupina alebo prípadne substituovaná kondenzovaná heterocyklická skupina, a

R₅ je nižší alkyl;

R₄ je atóm vodíka alebo nižší alkyl;

R₆ je atóm vodíka alebo spolu s R₉ tvorí dvojnú väzbu;

R₇ je karboxy, acyl, prípadne substituovaný alkoxykarbonyl, prípadne substituovaný nižší alkyl, prípadne substituovaný karbamoyl, prípadne substituovaný aryloxykarbonyl, prípadne substituovaný aralkyloxykarbonyl alebo skupina vzorca -Y-R₈, v ktorom Y znamená -NH- alebo atóm kyslíka a R₈ je prípadne substituovaný acyl alebo prípadne substituovaný alkoxykarbonyl;

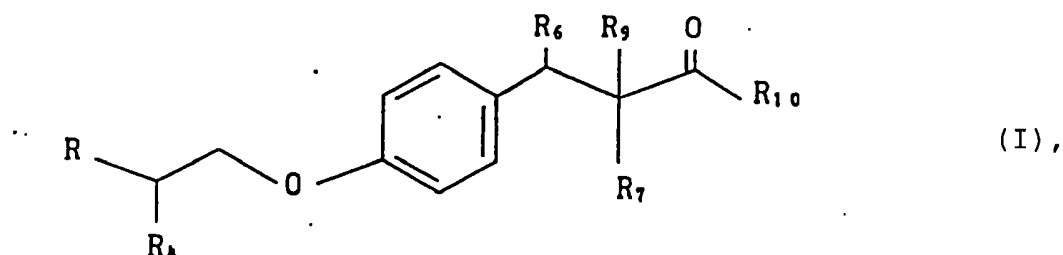
R₉ je vodík, prípadne substituovaný nižší alkyl alebo prípadne substituovaný nižší alkoxykarbonyl; a

R₁₀ je hydroxy, prípadne substituovaný amino, prípadne substituovaný nižší alkoxy, prípadne substituovaný nižší alkyl, prípadne substituovaný aryloxy alebo prípadne substituovaný aralkyloxy,

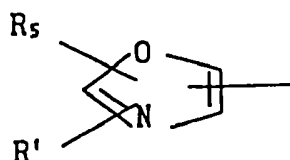
s tým, že keď R₇ je alkoxykarbonyl a R₉ je atóm vodíka, R₁₀ nie je nižší alkoxy,

a jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

(2) Nový derivát kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I



kde R je skupina všeobecného vzorca:



kde

R' je aromatický uhľovodík alebo kondenzovaná heterocyklická skupina, a

R₅ je nižší alkyl;

R₄ je atóm vodíka;

R₆ je atóm vodíka;

R₇ je karboxy, acyl, alkoxykarbonyl, nižší alkyl substituovaný alkoxykarbonylom, nižší alkyl, karbamoyl, karbamoyl prípadne substituovaný alkoxyalkylom alebo acylom, aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl alebo skupina vzorca -Y-R₈, kde Y znamená -NH- alebo atóm kyslíka a R₈ je prípadne acyl alebo alkoxykarbonyl;

R₉ je atóm vodíka alebo nižší alkyl prípadne substituovaný alkoxykarbonylom; a

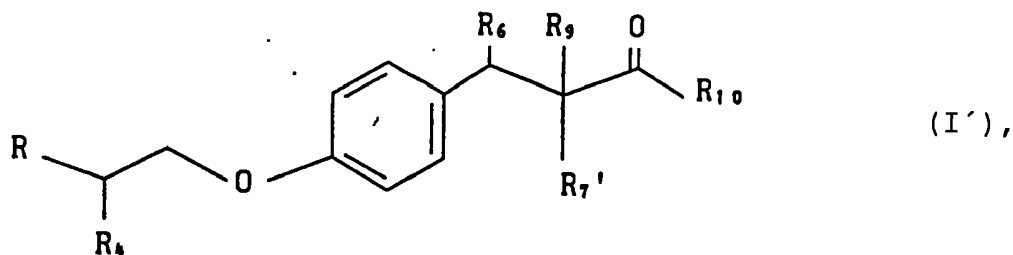
R₁₀ je hydroxy, amino, prípadne substituovaný nižším alkylom, nižší alkoxy, nižší alkyl, aryloxy alebo aralkyloxy; s tým, že keď R₇ je alkoxykarbonyl a R₉ je atóm vodíka, R₁₀ nie je nižší alkoxy,

a jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

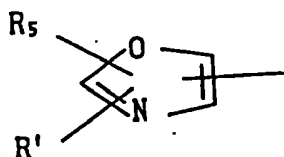
(3) Nový derivát kyseliny propiónovej uvedený v (1) a (2), ktorý je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej:

2-metoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propiónovú kyselinu,
 metyl-2-karbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propionát,
 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malónovú kyselinu,
 metyl-2-metoxycarbonylkarbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionát,
 2-metoxycarbonyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovú kyselinu,
 metyl-2-karbamoyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propionát,
 2-karbamoyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovú kyselinu a
 2-benzyloxykarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovú kyselinu,
 a ich farmaceuticky prijateľnú soľ.

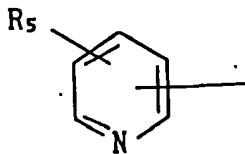
(4) Farmaceutický prostriedok obsahujúci derivát kyseliny propiónovej všeobecného vzorca (I'):



kde R je skupina všeobecného vzorca:



alebo



kde

R' je prípadne substituovaný aromatický uhľovodík, prípadne substituovaný alicyklický uhľovodík, prípadne substituovaná heterocyklická skupina alebo prípadne substituovaná kondenzovaná heterocyklická skupina, a

R_5 je nižší alkyl;

R_4 je atóm vodíka alebo nižší alkyl;

R_6 je atóm vodíka alebo spolu s R_9 tvorí dvojnú väzbu;

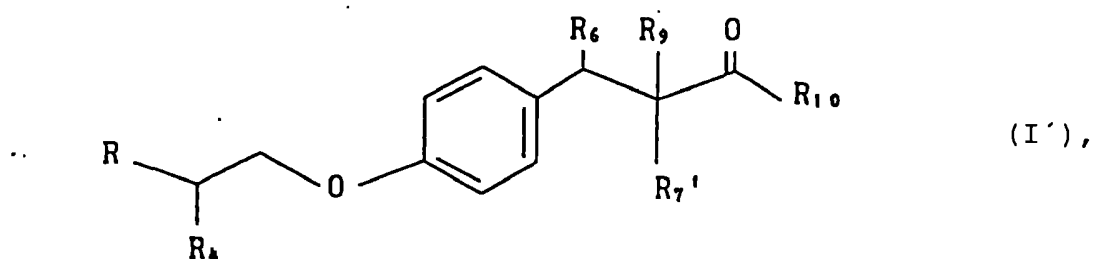
R_7' je atóm vodíka, hydroxy, karboxy, acyl, prípadne substituovaný alkoxykarbonyl, prípadne substituovaný nižší alkyl, prípadne substituovaný karbamoyl, prípadne substituovaný aryloxykarbonyl, prípadne substituovaný aralkyloxykarbonyl alebo skupina vzorca $-Y-R_8$, v ktorom Y znamená $-NH-$ alebo atóm kyslíka a R_8 je prípadne substituovaný acyl alebo prípadne substituovaný alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkyloxykarbonyl;

R_9 je atóm vodíka, prípadne substituovaný nižší alkyl alebo prípadne substituovaný nižší alkoxykarbonyl; a

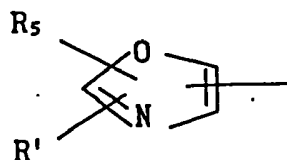
R_{10} je hydroxy, prípadne substituovaný amino, prípadne substituovaný nižší alkoxy, prípadne substituovaný nižší alkyl, prípadne substituovaný aryloxy alebo prípadne substituovaný aralkyloxy,

a jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

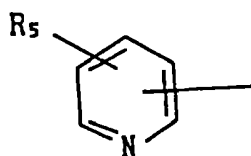
(5) Farmaceutický prostriedok podľa bodu 4, ktorý zahŕňa derivát kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I':



kde R je skupina všeobecného vzorca:



alebo



kde

R' je aromatický uhľovodík, alebo kondenzovaná heterocyklická skupina, a

R5 je nižší alkyl;

R4 je atóm vodíka;

R6 je atóm vodíka;

R7' je atóm vodíka, hydroxy, karboxy, acyl, alkoxykarbonyl, nižší alkyl substituovaný alkoxykarbonylom, nižší alkyl, karbamoyl, karbamoyl prípadne substituovaný alkoxyalkylom alebo acylom, aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl alebo skupina vzorca -Y-R8, kde Y znamená -NH- alebo atóm kyslíka a R8 je prípadne acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkyloxykarbonyl;

R9 je atóm vodíka alebo nižší alkyl prípadne substituovaný alkoxykarbonylom; a

R₁₀ je hydroxy, nižší alkyl, karbamoyl, alkoxykarbonyl, amino prípadne substituovaný acylom alebo nižším alkyltiokarbonylom, nižší alkoxy, aryloxy alebo aralkyloxy, a jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

(6) Farmaceutický prostriedok uvedený v (4) alebo (5), zahŕňajúci derivát kyseliny propiónovej, ktorý je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej:

2-metoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propiónovú kyselinu,

metyl-2-karbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propionát,

2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malónovú kyselinu,

metyl-2-metoxycarbonylkarbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionát,

N-[3-[4-[2-(2-(benzotiofén-2-yl)-5-metyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propionyl]močovinu,

metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-propionát,

3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónamid,

metyl N-[3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionyl]karbamát,

S-metyl 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionyl]tiokarbamát,

2-karbamoyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propiónovú kyselinu,

terc.butylmetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-benzylidén]malonát,

terc.butylmetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-benzyl]malonát, a

dietyl 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylmalonát,
a ich farmaceuticky prijateľnú soľ.

(7) Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek vyššie uvedeného bodu 4 až 6, ktorý je terapeutickým činidlom diabetu.

Každý symbol použitý v predkladanom opise je definovaný nasledovne.

Aromatický uhľovodík zahŕňa aralkyl, ako je fenyl, bifenyl, naftyl a benzyl, výhodne fenyl a benzyl, najvýhodnejšie fenyl.

Alicyklický uhľovodík zahŕňa alicyklický uhľovodík s 3 až 7 atómami uhlíka, ako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklopropenyl, cyklobutenyl, cyklobutadienyl, cyklopentenyl, cyklopentadienyl, cyklohexenyl, cyklohexadietyl, cykloheptenyl, cykloheptadienyl a pod., výhodne cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl a cyklohexyl.

Príklady heterocyklickej skupiny zahŕňajú 5- alebo 6-členný heterocyklus a aromatický heterocyklus, pričom obidva majú, okrem atómov uhlíka, 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry ako atóm tvoriaci kruh. Príklady zahŕňajú tienyl, furyl, pyrrolyl, imidazolyl, pyrazolyl, tiazolyl, izotiazolyl, oxazolyl, izooxazolyl, oxadiazolyl, tiadiazolyl, triazolyl, pyridyl, pyrazinyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, triazinyl, ditioazolyl, ditiolyl, pyrrolidinyl, ditiadiazinyl, tiazidinyl, morfolinyl, oxadiny, tiazinyl, piperazinyl, piperidinyl, pyranyl, tiopyranyl a pod., výhodne pyridinyl, pyrazinyl a pyrimidinyl.

Príklady kondenzovanej heterocyklickej skupiny zahŕňajú kruh, kde 5- alebo 6-členné heterocykly alebo aromatické heterocykly sú kondenzované 4 až 6-členným aromatickým uhľovodíkovým kruhom, pričom všetky majú, okrem atómov

uhlíka, 1 až 3 heteroatómy vybrané zo skupiny, ktorá zahŕňa atóm dusíka, atóm kyslíka a atóm síry ako atóm tvoriaci kruh. Príklady zahŕňajú furoizoxazolylyl, imidazotiazolylyl, tienoizotiazolylyl, tienotiazolylyl, imidazopyrazolylyl, cyklopentapyrazolylyl, pyrrolopyrolylyl, cyklopentatienyl, tienotienyl, oxadiazolopyrazinyl, benzofurazanyl, tiadiazolopyridinyl, triazolotiazinyl, triazolopyrimidinyl, triazolopyridinyl, benzotriazolyl, oxazolopyrimidinyl, oxazolopyridinyl, benzo-oxazolyl, tiazolopyridazinyl, tiazolopyrimidinyl, benzo-izotiazolyl, pyrazolotriazinyl, pyrazolotiazinyl, imidazopyrazinyl, purinyl, pyrazolopyridazinyl, pyrazolopyrimidinyl, imidazopyridinyl, pyranopyrazolyl, benzoimidazolyl, indazolyl, benzooxatiolyl, benzodioxalyl, ditiolopyrimidinyl, benzoditiolyl, indolydinyl, indolyl, izoindolyl, furo-pyrimidinyl, furopyridinyl, benzofuranyl, izobenzofuranyl, tienopyrazinyl, tienopyrimidinyl, tienodioxynyl, tienopyridinyl, benzotienyl, izobenzotienyl, cyklopentaoxazinyl, cyklopentafuranyl, benzotiazadiinyl, benzotriazinyl, pyrido-oxadinyl, benzooxadinyl, pyrimidotiazinyl, benzotiazinyl, pyrimidopyridazinyl, pyrimidopyrimidinyl, pyridopyridazinyl, pyridopyrimidinyl, cinnolinyl, chinazolinyl, chinoxalinylyl, benzoxatiinyl, benzodioxynyl, benzoditiinyl, naftylidinyl, izochinolinyl, chinolinyl, benzopyranyl, benzotiopyranyl, chromanyl, izochromanyl, indolyl a pod., výhodne benzooxazolyl, benzoimidazolyl a benzotienyl, najvýhodnejšie benzotienyl.

"Nižší" znamená, že počet atómov uhlíka tvoriacich skupinu je 1 až 6, výhodne 1 až 4.

Nižší alkyl znamená alkyl s 1 až 6 atómami uhlíka, napríklad metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, sek.butyl, terc.butyl, pentyl, izopentyl, neopentyl, terc.pentyl, hexyl, izohexyl, neohexyl a pod. Výhodné sú alkyly s 1 až 4 atómami uhlíka, a to metyl, etyl, propyl, izopropyl, butyl, izobutyl, sek.butyl a terc.butyl,

výhodnejšie metyl, etyl a izopropyl a najvýhodnejšie metyl a etyl.

Acyl znamená formyl, acetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl, valeryl, benzoyl, naftoyl, triolyl, salicyloyl a pod., výhodne acyl s 1 až 4 atómami uhlíka, ktorým je formyl, acetyl, propionyl a butyryl.

Nižšou alkoxy je alkoxy s 1 až 6 atómami uhlíka, ktorou je metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, terc.butoxy, pentyloxy, hexyloxy a pod., výhodne alkoxy s 1 až 4 atómami uhlíka, ako je metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, terc.butoxy. Výhodné sú metoxy, etoxy a terc.butoxy, výhodnejšie sú metoxy a etoxy.

Aryloxy je napríklad fenoxý, naftyloxy, bifenyloxy a pod.

Aralkyloxy je napríklad benzyloxy a pod.

Alkoxykarbonyl je napríklad metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, propoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, terc.butoxykarbonyl, pentyloxykarbonyl, hexyloxykarbonyl a pod. Výhodný je alkoxykarbonyl s 2 až 5 atómami uhlíka, ako je metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, propoxykarbonyl, butoxykarbonyl a terc.butoxykarbonyl. Výhodnými sú metoxykarbonyl, etoxykarbonyl a terc.butoxykarbonyl, najvýhodnejším je metoxykarbonyl a etoxykarbonyl.

Aryloxykarbonyl je napríklad fenoxýkarbonyl, naftyloxykarbonyl, bifenyloxykarbonyl a pod.

Aralkyloxykarbonyl je napríklad benzyloxykarbonyl a pod.

"Prípadne substituovaný" znamená prípadnú substitúciu 1 až 3 substituentmi, kde uvedené substituenty môžu byť rovnaké alebo rôzne. Príkladmi substituentov sú nižší alkyl, ako je metyl, etyl, propyl, butyl a terc.butyl; nižšie alkoxy ako je metoxy, etoxy, propoxy, butoxy, terc.butoxy, pentyloxy a hexyloxy; atóm halogénu, ako je atóm fluóru, atóm chlóru, atóm brómu a atóm jódu; nitro; kyano; hydroxy; acyl, ako je formyl, acetyl, propionyl, butyryl, izobutyryl, valeryl, benzoyl, naftoyl, triolyl a salicyloyl; acyloxy, ako je

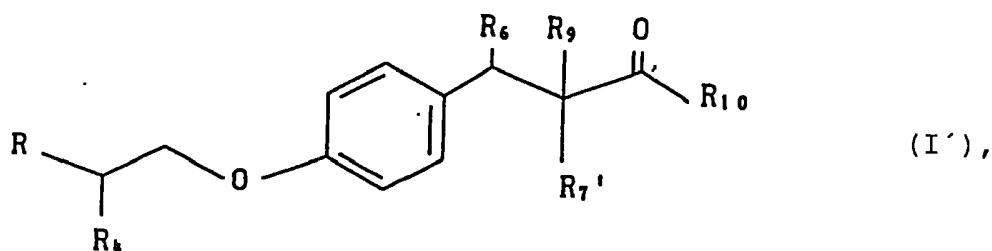
formyloxy, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, izobutyryloxy a benzoyloxy; aralkyloxy, ako je benzyloxy, fenetyloxy a fenylpropyloxy; merkaptó; alkyltio, ako je metyltio, etyltio, propyltio, butyltio, izobutyltio a terc.butyltio; amino; alkylamino, ako je metylamino, etylamino, propylamino, izopropylamino a butylamino; dialkylamino, ako je dimetyl-amino, dietylamino, dipropylamino a dibutylamino; karbamoyl; alkoxykarbonyl, ako je metoxykarbonyl, etoxykarbonyl, propoxykarbonyl, izopropoxykarbonyl, butoxykarbonyl, terc. butoxykarbonyl, pentyloxykarbonyl a hexyloxykarbonyl; alkyl-tiokarbonyl, ako je metyltiokarbonyl; amid; trifluórmetyl; fosfolyl; sulfonyl; sulfonyloxy; sulfamoyl; alkylfosfónamid, ako je metylfosfónamid, etylfosfónamid, propylfosfónamid a izopropylfosfónamid; metyléndioxy; alkoxyfosfolyl, ako je metoxyfosfolyl, etoxyfosfolyl, propoxyfosfolyl a izopropoxy-fosfolyl; alkylsulfonyl, ako je metylsulfonyl, etylsulfonyl, propylsulfonyl, butylsulfonyl a terc.butylsulfonyl; alkyl-sulfonylamino, ako je metylsulfonylamino, etylsulfonylamino, propylsulfonylamino, butylsulfonylamino a terc.butylsulfonyl-amino; a pod.

Prípadne substituovaný substituent v R_7 je výhodne nižší alkyl, acyl, karbamoyl a alkoxykarbonyl a prípadne substituovaný substituent v R_7' je výhodne nižší alkyl, acyl, karbamoyl a alkoxykarbonyl. Prípadne substituovaný substituent v R_9 je výhodne alkoxykarbonyl a prípadne substituovaný substituent v R_{10} je výhodne nižší alkyl, acyl, karbamoyl, alkoxykarbonyl a alkyltiokarbonyl.

Farmakologicky prijateľná soľ môže byť akákoľvek soľ, ak tvorí netoxickú soľ s novým derivátom propiónovej kyseliny vyššie uvedeného vzorca. Príklady zahŕňajú soli alkalických kovov, ako je sodná soľ, draselná soľ; soli kovov alkalických zemín, ako je horečnatá soľ a vápenná soľ; amónna soľ; soli s organickou bázou, ako je trimetylamínová soľ, trietyl-amínová soľ, pyridínová soľ, pikolínová soľ, dicyklohexylamínová soľ a N,N'-dibenzyletyléndiamínová soľ;

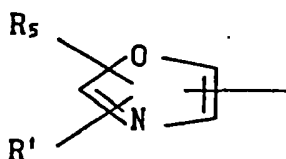
soľ aminokyseliny, ako je lyzínová soľ a arginínová soľ a pod.

Derivát (ďalej uvádzaný ako derivát I' všeobecného vzorca I')

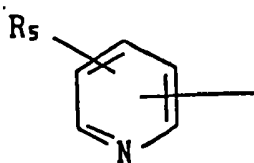


kde

R je skupina všeobecného vzorca



alebo



kde

R' je prípadne substituovaný aromatický uhľovodík, prípadne substituovaný alicyklický uhľovodík, prípadne substituovaná heterocyklická skupina alebo prípadne substituovaná kondenzovaná heterocyklická skupina, a

R4 je atóm vodíka alebo nižší alkyl;

R6 je atóm vodíka alebo spolu s R9 tvorí dvojnú väzbu;

R7' je atóm vodíka, hydroxy, karboxy, acyl, prípadne substituovaný alkoxykarbonyl, prípadne substituovaný nižší alkyl, prípadne substituovaný karbamoyl, prípadne

substituovaný aryloxykarbonyl, prípadne substituovaný aralkyloxykarbonyl alebo skupina vzorca $-Y-R_8$, v ktorom Y znamená $-NH-$ alebo atóm kyslíka a R_8 je prípadne substituovaný acyl, prípadne substituovaný alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkyloxykarbonyl;

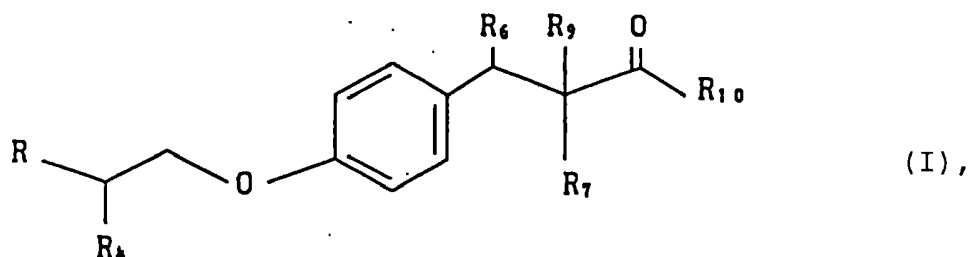
R_9 je atóm vodíka, prípadne substituovaný nižší alkyl alebo prípadne substituovaný nižší alkoxykarbonyl; a

R_{10} je hydroxy, prípadne substituovaný amino, prípadne substituovaný nižší alkoxy, prípadne substituovaný nižší alkyl, prípadne substituovaný aryloxy alebo prípadne substituovaný aralkyloxy,

má vynikajúcu hypoglykemickú účinnosť a hypolipidemickú účinnosť a je vhodný na liečbu diabetes mellitus a hyperlipémie a na profylaxiu artériosklerózy. Pokiaľ sa derivát I' a jeho farmaceuticky prijateľné soli používajú ako farmaceutické prostriedky, obvykle sa zmiešajú s farmakologicky aktívnym nosičom, pomocnými látkami, riedidlami, plnivami, dezintegrátormi, stabilizátormi, konzervačnými činidlami, pufkami, emulgátormi, aromátmi, farbivami, sladidlami, zahusťovadlami, ochuťovadlami, solubilizérmi a ostatnými aditívmi, ako je voda, rastlinný olej, alkoholy, ako je etanol a benzylalkohol, polyetylénglykol, glyceroltriacetát, želatína, laktóza, karbohydrát, ako je škrob, stearát horečnatý, mastenec, lanolín, petrolátum a pod., a pripravia sa vo forme tabliet, piluliek, práškov, granúl, čapíkov, injekcií, očných kvapiek, kvapalín, kapsúl, tabletiek, aerosólov, elixírov, suspenzií, emulzií, sirupov a pod. a podávajú sa orálne alebo parenterálne.

Dávka závisí od druhu a stupňa ochorenia, od zlúčeniny, ktorá sa má podávať, spôsobu podania, veku, pohlavia a telesnej hmotnosti pacienta a pod. V prípade orálneho podania je u dospelého pacienta obvyklá denná dávka derivátu I' 0,01 až 1 000 mg, predovšetkým 0,05 až 100 mg.

Derivát (ďalej uvádzaný ako derivát I) vyššie uvedeného vzorca I



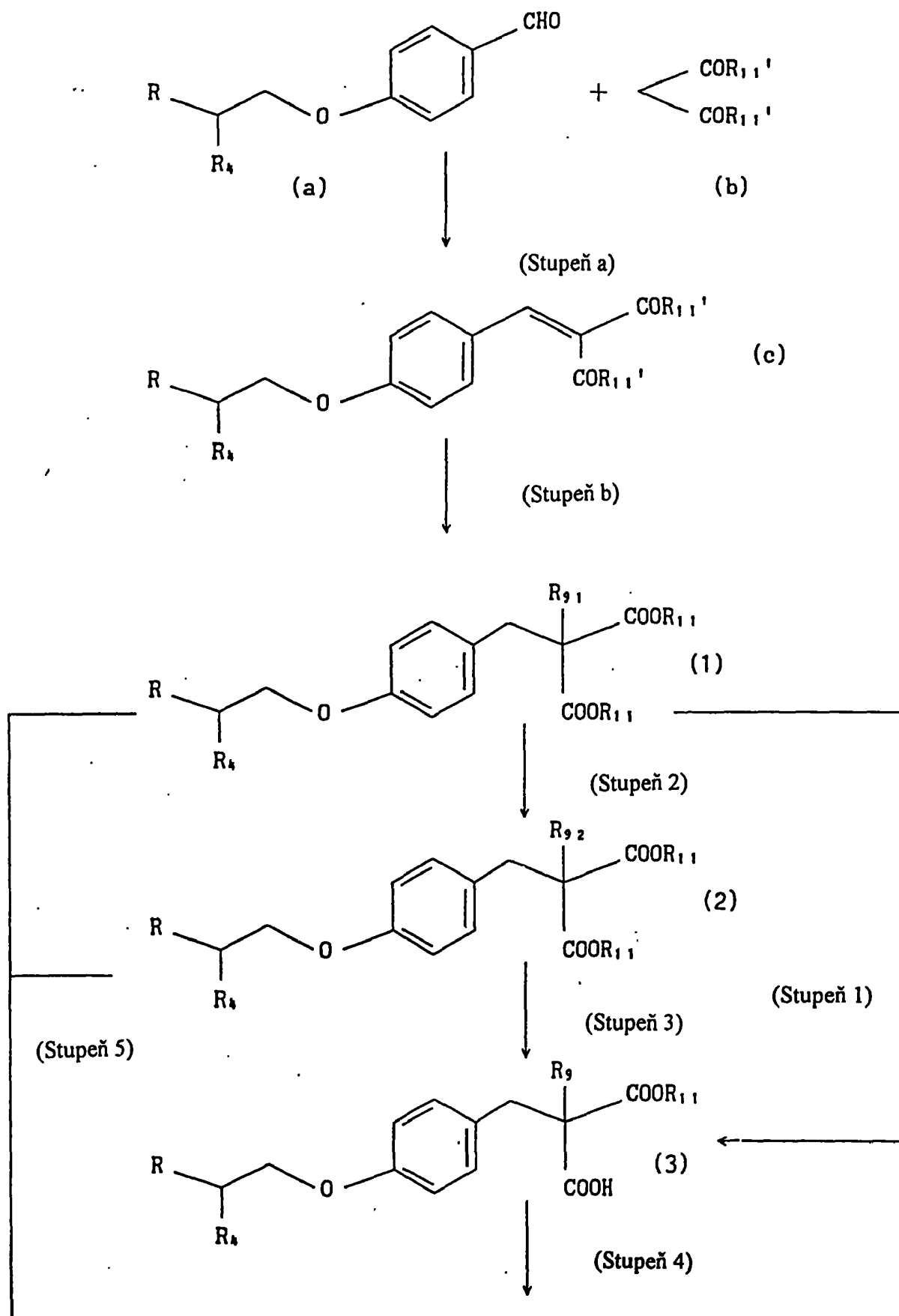
kde R, R₄, R₆, R₇, R₉ a R₁₀ majú vyššie uvedený význam s tým, že ak je R₇ alkoxykarbonyl a R₉ je atóm vodíka, R₁₀ nie je nižší alkyl, vrátane jeho hydrátov, solvátov (napríklad etanol a organické rozpúšťadlo, ktoré je prijateľné ako farmaceutický produkt), jeho prekursor liečiva (napríklad pivaloylmetylester a 1-(etoxykarbonyloxy)etylester) a jeho aktívne metabolity, pričom všetky sú zahrnuté do rozsahu predkladaného vynálezu. Derivát I má jeden alebo viac asymetrických atómov uhlíka. Ak má jeden asymetrický atóm uhlíka, existuje čistá opticky aktívna zlúčenina, jej zmes vo voliteľných pomeroch alebo racemát; a keď má dva alebo viac asymetrických atómov uhlíka, existuje opticky aktívny diastereomér, racemát a ich kombinácia a zmes vo voľne voliteľných pomeroch, pričom všetky sú zahrnuté do rozsahu vynálezu. Hydráty sú taktiež zahrnuté. Ako vyplýva zo štruktúry, derivát I sa môže vyskytovať ako tautomér keto-enol, ktorý taktiež spadá do rozsahu predkladaného vynálezu.

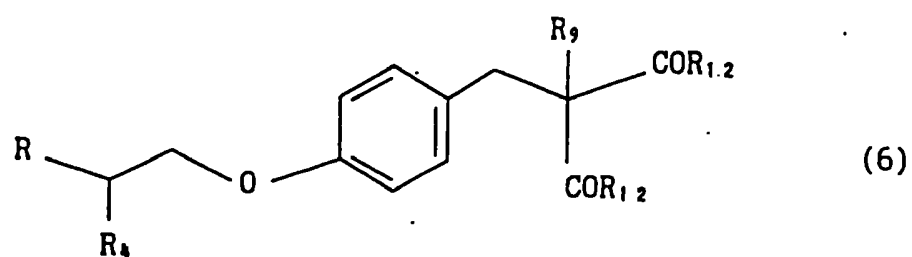
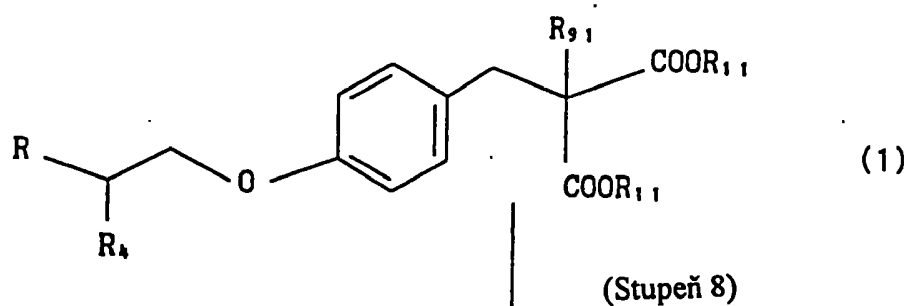
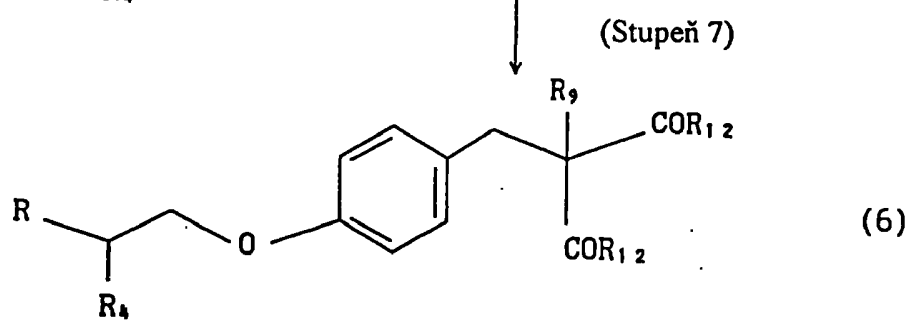
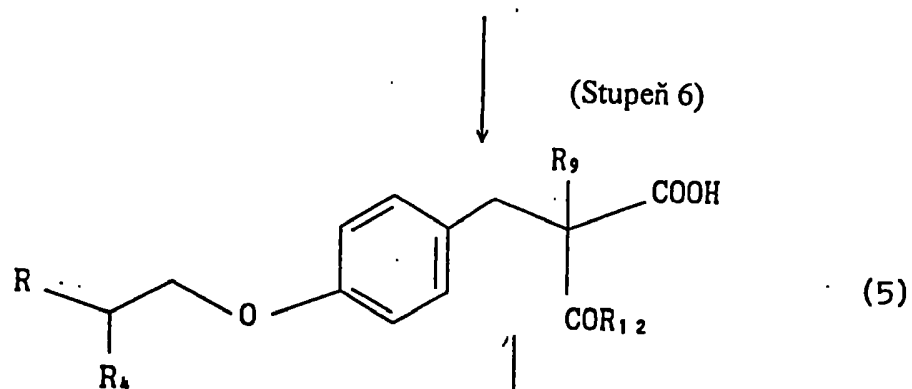
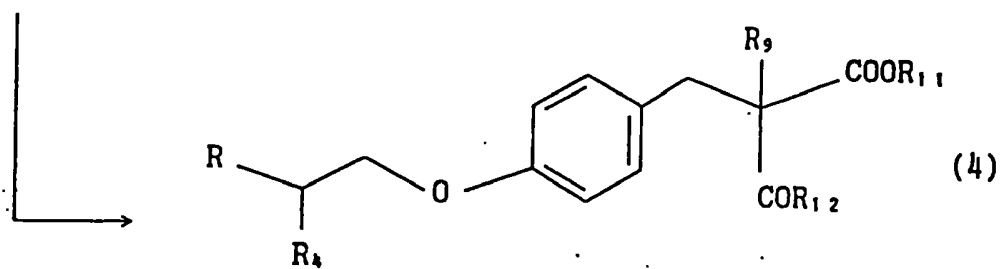
Derivát I sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom. Je samozrejmé, že spôsob prípravy zlúčenín podľa vynálezu nie je obmedzený ďalej uvedenými príkladmi.

Príprava spôsobom A

Ak je požadovaná príprava zlúčeniny, kde R₇ je karboxy, prípadne substituovaný alkoxykarbonyl alebo prípadne substi-

tuovaný karbamoyl, zlúčenina sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.





kde R_{11} je nižší alkyl, benzyl alebo fenyl, R_{11}' je nižší alkyl, benzyl, fenyl, nižší alkoxy, benzyloxy, fenoxo alebo prípadne substituovaný amino, R_{12} je prípadne substituovaný amino, nižší alkyl alebo fenyl, R_{91} je atóm vodíka, R_{92} je nižší alkyl a R , R_4 a R_9 majú význam uvedený vyššie.

(Stupeň a)

Zlúčenina (c) sa môže pripraviť zahrievaním zlúčenín (a) a (b), pripravených podľa spôsobu opísaného v japonskej patentovej prihláške bez prieskumu č. 139182/1988 alebo W095/18125 použitím katalyzátora, ako je piperidínium acetát pripravený z kyseliny octovej a piperidínu v tomto systéme, etyléndiamónium diacetátu a amónium acetátu v organickom rozpúšťadle, ako je toluén a benzén, za odstraňovania vody zo systému.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia sa obvykle uskutočňuje pri izbovej teplote až do zahrievania, výhodne za zahrievania, niekoľko desiatok minút až niekoľko hodín.

(Stupeň b)

Zlúčenina 1 sa môže pripraviť reakciou zlúčeniny (c) v organickom rozpúšťadle ako je metanol, etanol, propanol, izopropanol, tetrahydrofurán, dioxán, dichlórmétán a kyselina octová alebo v ich zmesiach, za použitia katalyzátora, ako je paládium-uhlík alebo paládiová čerň, pod atmosférou vodíka, pri izbovej teplote až zahrievaní, počas niekoľkých hodín.

Zlúčenina 3 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 1 v organickom rozpúšťadle, ako sú alkoholy (napríklad metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol a etylénglykol); étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky

(napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmetán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); ketóny (napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfid uhličitý; pyridín; a triamid kyseliny hexametylfosforečnej; alebo v anorganickom rozpúšťadle (napríklad voda) alebo ich zmes a pridaním ekvivalentu bázy, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid litný, hydroxid bárnatý, uhličitan sodný a uhličitan draselný.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od chladenia ľadom do zohrievania, výhodne pri chladení ľadom po izbovú teplotu, počas niekoľkých minút až niekoľko desiatok hodín.

(Stupeň 2)

Zlúčenina 2 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 1 v organickom rozpúšťadle, ako sú étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmetán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); ketóny (napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfid uhličitý; pyridín; a triamid kyseliny hexametylfosforečnej; alebo v anorganickom rozpúšťadle (napríklad voda, kyselina chlorovodíková), pridaním deprotonizačného činidla, ako je lítiumdiizopropylamín, hydrid sodný a uhličitan draselný a potom reakciou vzniknutej zmesi s halogénovaným alkylom, ako

je metyljodid a etyljodid alebo halogénovaným acetátom, ako je brómacetát.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od teploty $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do zohrievania, výhodne od teploty $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do izbovej teploty, niekoľko minút až niekoľko desiatok hodín.

(Stupeň 3)

Zlúčenina 3 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 2 podobným spôsobom, aký je opísaný v spôsobe A, stupeň 1.

(Stupeň 4)

Zlúčenina 4 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 3 v organickom rozpúšťadle, ako sú étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); estery, ako je metylacetát a etylacetát; ketóny (napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfid uhličitý; piperidín; a hexametyl fosfotriamid; alebo bez rozpúšťadla, pridaním halogenačného činidla, ako je tionylchlorid, oxalylchlorid, chlorid fosforitý a chlorid fosforečný, a ak je to nevyhnutné, pridaním organického rozpúšťadla, ako sú étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); estery

(napríklad metylacetát a etylacetát); ketóny (napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfid uhličitý; piperidín; a triamid kyseliny hexametylfosforečnej; a reakciou vzniknutej zmesi s vodným amoniakom, metylkarbamátom, močovinou, alkylamínom (napríklad vodným metylamínom a dietylamínom), acetamidom, alkoholom, ako je metanol, etanol a izopropanol alebo iné nukleačné činidlá.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od teploty -78°C do zohrievania, výhodne od izbovej teploty do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko desiatok hodín.

Alternatívne, zlúčenina 3 sa rozpustí v organickom rozpúšťadle, ako sú étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmetán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); estery, ako je metylacetát a etylacetát; uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfid uhličitý; piperidín; a triamid kyseliny hexametylfosforečnej a báza (napríklad hydrogénuhličitan sodný) a potom sa pridá halogénovaný alkyl, ako je metyljodid a etyljodid, alebo halogénovaný benzyl, ako je benzyljodid a halogénovaný fenyl, ako je fenyljodid.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od teploty -78°C do zohrievania, výhodne od izbovej teploty do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko desiatok hodín.

Alternatívne, zlúčenina 3 reaguje s nukleofilným činidlom, ako je báza (napríklad 4-dimetylamínopyridín) a alkoholy (napríklad fenol, metanol a etanol) v éteroch (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatických uhľovodíkoch (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénovaných uhľovodíkoch (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); esteroch, ako je metylacetát a etylacetát; uhľovodíkoch (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotických polárnych rozpúšťadlách (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitrile; dimetylsulfoxide; sulfide uhličitom; piperidíne; a triamide kyseliny hexametylfosforečnej, za použitia N,N'-dicyklohexylkarbodiimidu alebo vo vode rozpustného hydrochloridu karbodiimidu ako kondenzačného činidla a za pridania, ak je to nutné, dehydratačného činidla, ako je prášok molekulárnych sít 4A.

Podobná reakcia sa môže uskutočniť za použitia derivátu kyseliny karboxylovej, ako je odpovedajúci ester (napríklad N-hydroxysukcínimidester a N-hydroxybenzotriazolester), azid kyseliny alebo zmesový anhydrid kyseliny.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od teploty -78°C do zohrievania, výhodne od izbovej teploty do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko desiatok hodín.

(Stupeň 5)

Zlúčenina 4 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 1 alebo 2 v organickom rozpúšťadle, ako sú étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid

uhličitý a tetrachlóretán); estery (napríklad metylacetát a etylacetát); ketóny (napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfid uhličitý; pyridín; a triamid kyseliny hexametylfosforečnej, alebo bez rozpúšťadla a reakciou vzniknutej zmesi s vodným amoniakom, amínom, ako je alkylamín (napríklad vodný metylamín a dietylamín) alebo iným nukleofilným činidlom.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od teploty 0 °C do zohrievania, výhodne od izbovej teploty do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko desiatok hodín.

(Stupeň 6)

Zlúčenina 5 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 4 podobným spôsobom, ako pri príprave produktu A v stupni 1.

Alternatívne, zlúčenina 4 sa rozpustí v organickom rozpúšťadle, ako sú alkoholy (napríklad metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol a etylénglykol); étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); estery (napríklad metylacetát a etylacetát); ketóny (napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfolan; sulfid uhličitý; pyridín; triamid kyseliny hexametylfosforečnej, kyselina mravčia; a kyselina octová, alebo v anorganickom rozpúšťadle, ako je voda alebo jej zmesové rozpúšťadlo, a reaguje pod

atmosférou vodíka v prítomnosti katalyzátora, ako je paládium-uhlík, oxid platičitý a Raney nikel.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od teploty chladenia ľadom do zohrievania, výhodne od izbovej teploty do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko hodín.

(Stupeň 7)

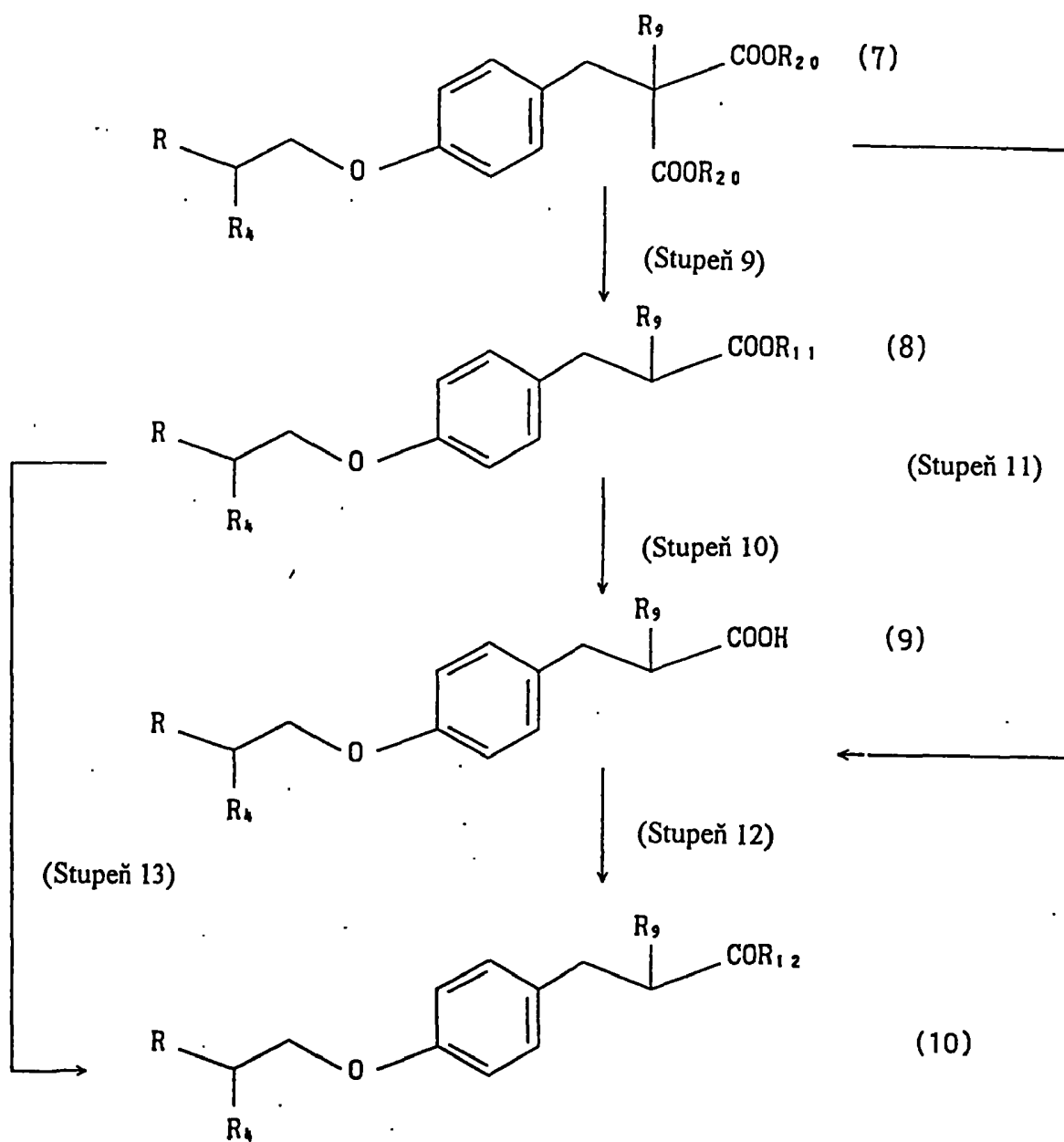
Zlúčenina 6 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 5 podobným spôsobom ako u prípravy A, stupeň 4.

(Stupeň 8)

Zlúčenina 6 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 1 podobným spôsobom ako u prípravy A, stupeň 5.

Príprava spôsobom B

Ak je požadovaná zlúčenina, v ktorej R_7 je vodík, zlúčenina sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.



kde R_{20} môžu byť rovnaké alebo rôzne a každý znamená atóm vodíka, nižší alkyl alebo benzyl a R , R_4 , R_9 , R_{11} a R_{12} majú vyššie uvedený význam.

(Stupeň 9)

Zlúčenina 8 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 7 pripravenej podľa postupu opísaného v WO95/18125 v organickom rozpúšťadle, ako je aprotické polárne rozpúšťadlo (napríklad N,N-dimetylsulfoxid) a triamid kyseliny hexametylfosforečnej alebo anorganické rozpúšťadlo (napríklad voda) alebo bez rozpúšťadla, pridaním halogénovaného kovu, ako je chlorid litný, chlorid sodný a jodid sodný, kyanátu alkalického kovu, ako je kyanát sodný a kyanát draselný alebo anorganická soľ kyseliny octovej, ako je octan sodný, octan draselný, metylamóniumtetraacetát (M_4NOAc), a zohrievaním zmesi pod spätným chladičom.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od izbovej teploty do zohrievania, výhodne od izbovej teploty do teploty 250 °C, niekoľko minút až niekoľko hodín.

(Stupeň 10)

Zlúčenina 9 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 8 v organickom rozpúšťadle, ako sú alkoholy (napríklad metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol a etylénglykol); étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétan, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); ketóny (napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfid uhličitý; pyridín; triamid kyseliny hexametylfosforečnej; alebo v anorganickom rozpúšťadle, ako je voda, alebo ich zmes a spracovaním vzniknutého roztoku bázou, ako je hydroxid sodný, hydroxid litný, hydroxid bárnatý, uhličitan sodný a uhličitan draselný.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od teploty 0 °C do zohrievania, výhodne od izbovej teploty do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko desiatok hodín.

(Stupeň 11)

Zlúčenina 9 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 7 v organickom rozpúšťadle, ako sú étery (napríklad tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmetán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); estery, ako je metylacetát a etylacetát; uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfid uhličitý; pyridín; triamid kyseliny hexametylfosforečnej, p-toluénsulfónová kyselina; benzénsulfónová kyselina; metánsulfónová kyselina; trifluórmotánsulfónová kyselina; kyselina mravčia a kyselina octová, alebo v anorganickom rozpúšťadle, ako je voda, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina bromovodíková alebo bez rozpúšťania v rozpúšťadle.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od izbovej teploty do zohrievania, a pri zohrievaní, ak sa nepoužije rozpúšťadlo, niekoľko minút až niekoľko hodín.

(Stupeň 12)

Zlúčenina 10 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 9 podobným spôsobom ako pri príprave A, stupeň 4.

Zlúčenina 10 sa tiež môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 9 v organickom rozpúšťadle, ako sú étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); alebo bez rozpúšťadla, a reakciou zlúčeniny s alkylkyanátom, ako je metylizokyanát alebo alkyltiokyanát, ako je metyltiokyanát v prítomnosti Lewisovej kyseliny, ako je chlorid cíničitý a chlorid titaničitý, karboxylové kyseliny, ako je kyselina mravčia a kyselina octová alebo kyselina ako je kyselina chlorovodíková.

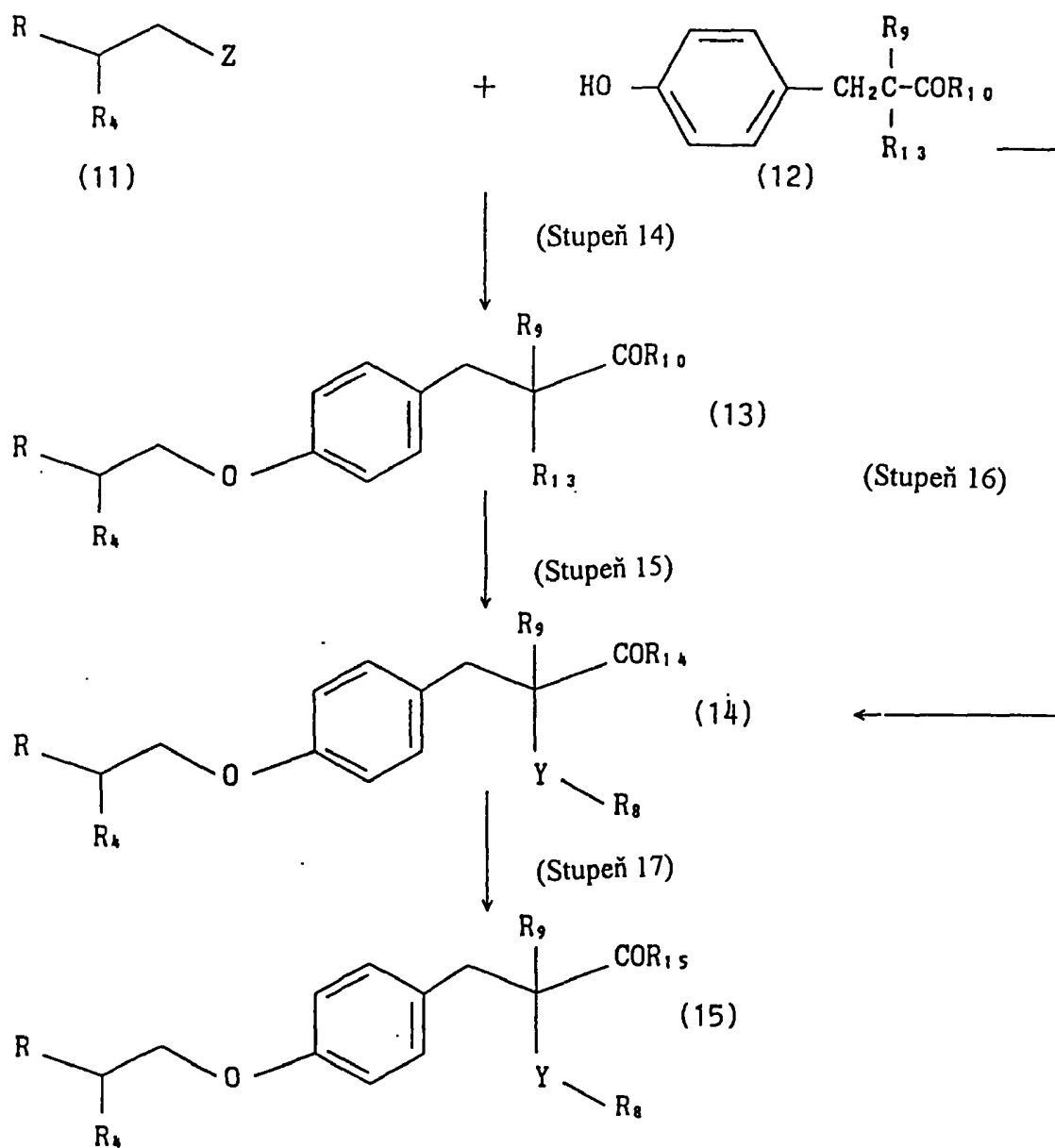
Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od chladenia ľadom do zohrievania, výhodne od izbovej teploty do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko desiatok hodín.

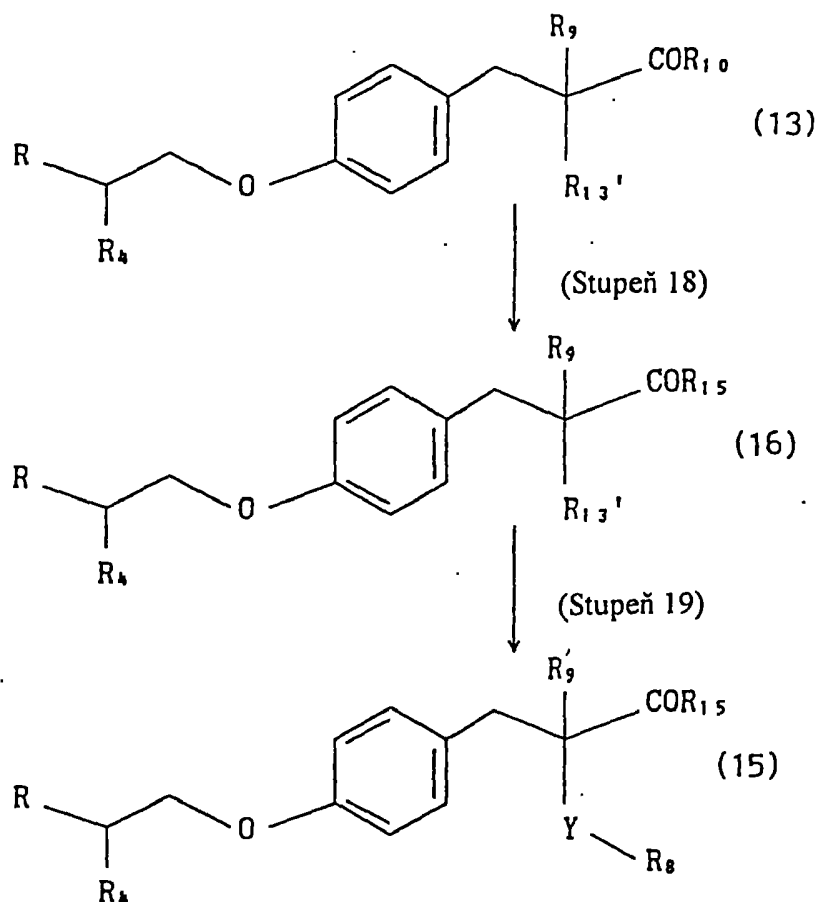
(Stupeň 13)

Zlúčenina 10 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 8 podobným spôsobom ako pri príprave A, stupeň 5.

Priprava spôsobom C

Ak je požadovaná zlúčenina, v ktorej R_7 je skupina vzorca $-Y-R_8$, kde Y a R_8 majú vyššie uvedený význam, zlúčenina sa môže pripraviť nasledujúcim spôsobom.





kde Z je odchádzajúca skupina, ako je p-toluénsulfonyloxy, benzénsulfonyloxy, metánsulfonyloxy a atóm halogénu a R_{13} je atóm vodíka, hydroxy, amino alebo skupina vzorca $-Y-R_8$, kde Y a R_8 majú vyššie definovaný význam, $R_{13'}$ je atóm vodíka, hydroxy alebo amino, R_{14} je prípadne substituovaný nižší alkoxy a R_{15} je prípadne substituovaný amino a R, R_4 , R_9 a R_{10} majú vyššie uvedený význam.

(Stupeň 14)

Zlúčenina 13 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 12, kde R_{13} je atóm vodíka, hydroxy alebo amino a ostatné symboly majú vyššie uvedený význam, v organickom rozpúšťadle, ako sú

étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfolan; sulfid uhličitý; pyridín; a triamid kyseliny hexametylfosforečnej a reakciou spolu so zlúčeninou 11, pripravenou podľa spôsobu opísaného v WO/9518125, za prítomnosti bázy, ako je hydrid alkalického kovu alebo kovu alkalických zemín (napríklad hydrid sodný a hydrid draselný); alkoholát alkalického kovu (napríklad metoxid sodný a terc.butoxid draselný); a alkylamid (napríklad lítium diizopropylamid).

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od teploty -80 °C do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko hodín.

(Stupeň 15)

Zlúčenina 14 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 13 v organickom rozpúšťadle, ako sú étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); estery, napríklad metylacetát a etylacetát; ketóny (napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfolan; sulfid uhličitý; piperidín; a triamid kyseliny hexametylfosforečnej alebo v anorganickom rozpúšťadle, ako je voda a reakciou spolu

s halogenidom kyseliny, ako je acetylchlorid, halogénovaný uhličitan, ako je metylchlóruhličitan alebo anhydrid kyseliny, ako je acetánhydrid, za prítomnosti anorganickej bázy, ako je pyridín a trietylamín alebo organickej bázy, ako je hydroxid sodný a uhličitan sodný.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od teploty $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do zahrievania, výhodne od $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ do izbovej teploty, niekoľko minút až niekoľko desiatok hodín.

(Stupeň 16)

Zlúčenina 14 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 12, kde R_{13} je skupina všeobecného vzorca $-Y-R_8$, kde Y a R_8 majú vyššie uvedený význam, a ostatné symboly sú definované vyššie, postupom podobným príprave C, stupeň 14.

(Stupeň 17)

Zlúčenina 15 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 14 podobným spôsobom, ako je uvedené v príprave A, stupeň 5.

(Stupeň 18)

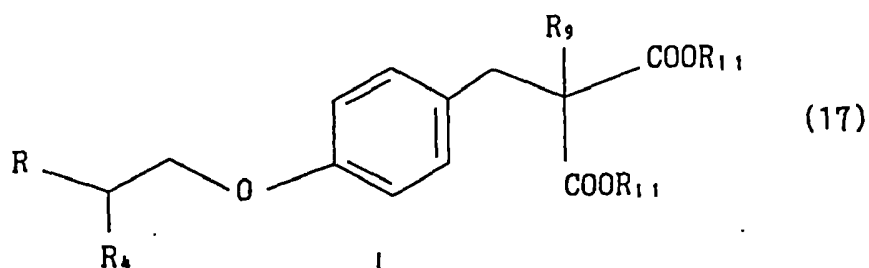
Zlúčenina 16 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 13 podobným spôsobom, ako je uvedené v príprave A, stupeň 5.

(Stupeň 19)

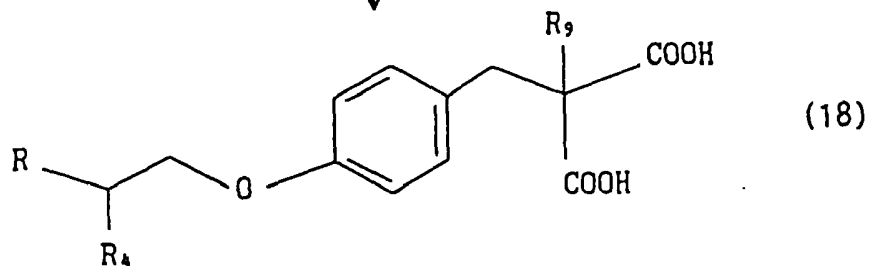
Zlúčenina 15 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 16 podobným spôsobom, ako je uvedené v príprave B, stupeň 15.

Príprava spôsobom D

Zlúčenina, kde R_7 je karboxy a R_{10} je hydroxy, sa môže pripraviť nasledujúcimi stupňami.



(Stupeň 20)



kde R , R_4 , R_9 a R_{11} majú vyššie uvedený význam.

(Stupeň 20)

Zlúčenina 18 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 17 pripravenej podľa postupu opísaného v WO95/18125 v organickom rozpúšťadle, ako sú alkoholy (napríklad metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol a etylénglykol); étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); ketóny

(napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfid uhličitý; pyridín; a triamid kyseliny hexametylfosforečnej alebo v anorganickom rozpúšťadle, ako je voda alebo jej zmesové rozpúšťadlá a spracovaním takisto bázou, ako je hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydroxid litný, hydroxid bárnatý, uhličitan sodný a uhličitan draselný.

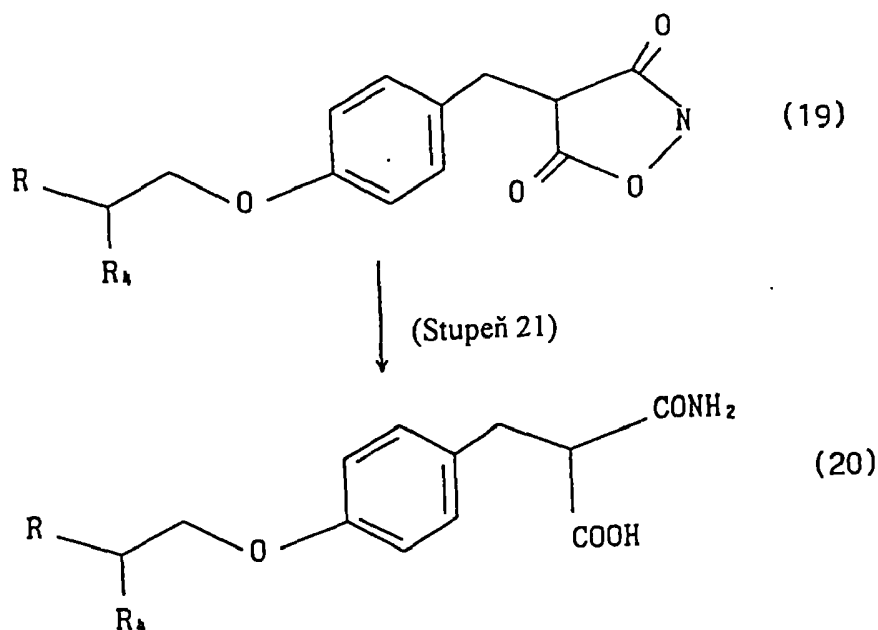
Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od teploty 0 °C do zohrievania, výhodne pri izbovej teplote do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko desiatok hodín.

Zlúčenina 18, kde R₁₁ je benzyl a ostatné symboly majú význam uvedený vyššie, sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 17, pripravenej podľa spôsobu opísaného v WO95/18125, v organickom rozpúšťadle, ako sú alkoholy (napríklad metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol a etylénglykol); étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); estery (napríklad metylacetát a etylacetát); ketóny (napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); kyselina mravčia; kyselina octová, alebo v anorganickom rozpúšťadle, ako je voda alebo jej zmesové rozpúšťadlá, a takisto reakciou za použitia katalyzátora, ako je paládium na uhľiku, oxid platičitý, Raneyov nikel, pod atmosférou vodíka pri izbovej teplote.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od chladenia ľadom do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko hodín.

Príprava spôsobom E

Zlúčenina, v ktorej R_7 je karboxy a R_{10} je amino, sa môže pripraviť nasledujúcimi stupňami.



kde R a R_4 majú vyššie uvedený význam.

(Stupeň 21)

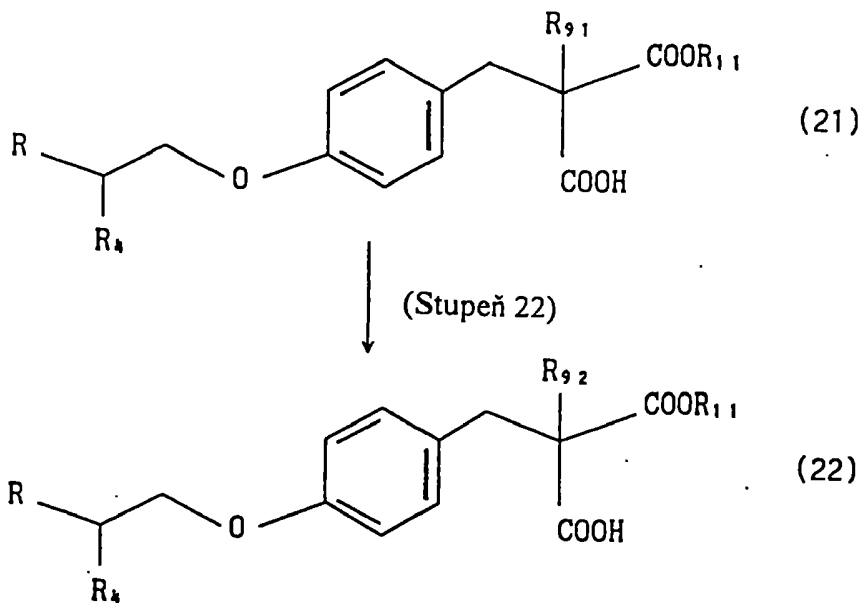
Zlúčenina 20 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 19, pripravenej podľa spôsobu opísaného v WO95/18125, v organickom rozpúšťadle, ako sú alkoholy (napríklad metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol a etylénglykol); étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); estery (napríklad metylacetát a etylacetát); ketóny (napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-

dimetylformamid); kyselina mravčia a kyselina octová, alebo v anorganickom rozpúšťadle, ako je voda alebo jej zmesové rozpúšťadlá, a takisto reakciou za použitia katalyzátora, ako je paládium na uhliku, oxid platičitý, Raneyov nikel, pod atmosférou vodíka pri izbovej teplote.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od chladenia ľadom do zohrievania, výhodne pri izbovej teplote do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko hodín.

Príprava spôsobom F

Zlúčenina, v ktorej R_7 je karboxy, sa môže pripraviť nasledujúcimi stupňami.



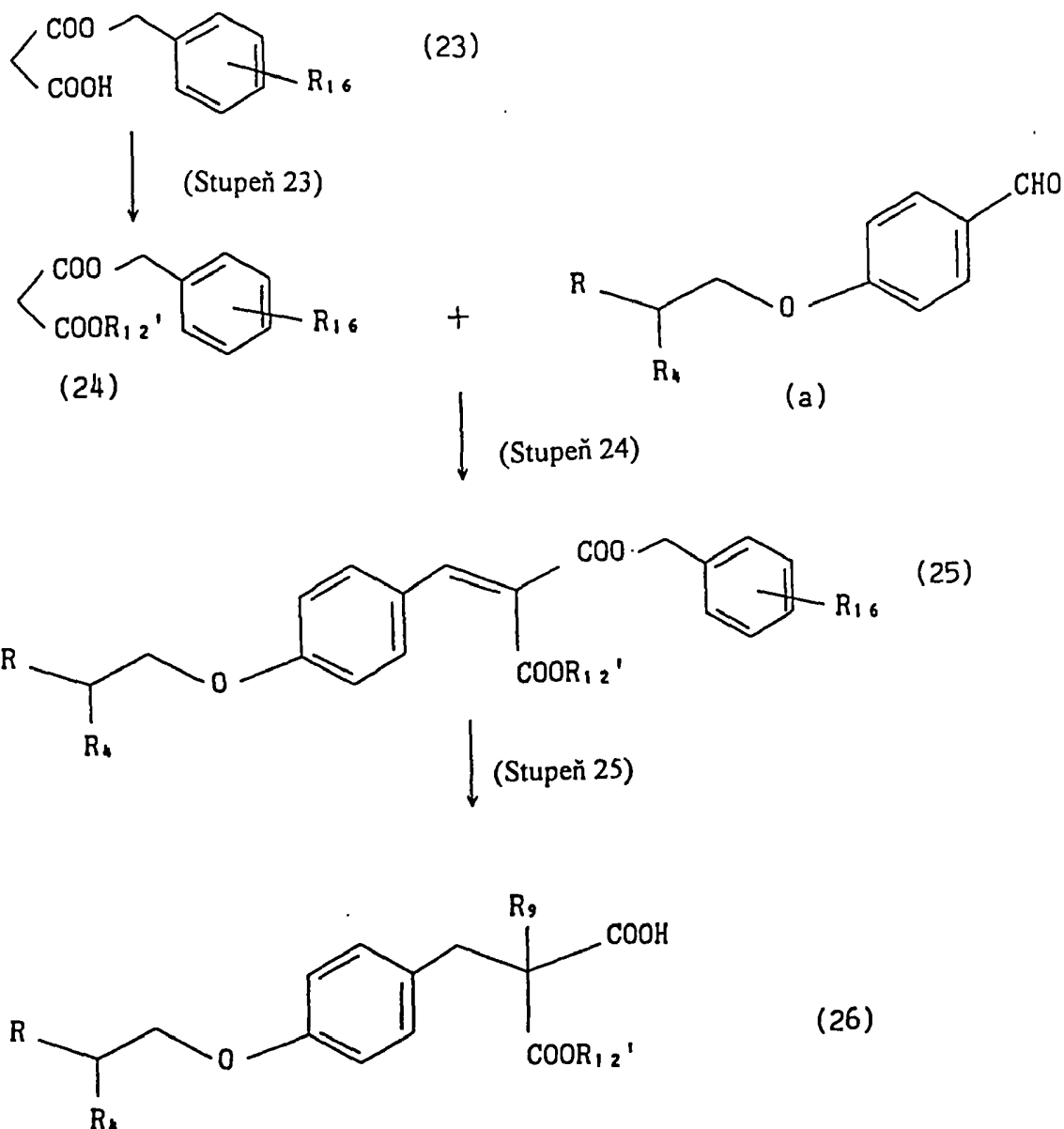
kde R , R_4 , R_{11} , R_{91} a R_{92} majú vyššie uvedený význam.

(Stupeň 22)

Zlúčenina 22 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 21 pripravenej podľa prípravy A, stupeň 1, podobným spôsobom, ako je uvedené v príprave A, stupeň 2.

Príprava spôsobom G

Zlúčenina, v ktorej R_7 je prípadne substituovaný alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkyloxykarbonyl, sa môže pripraviť nasledujúcimi stupňami.



kde R_{16} je atóm halogénu, ako je atóm chlóru, atóm brómu a atóm jódu, karboxy, amino, nižší alkyl, nitro, nižší alkoxy, alkoxykarbonyl, acyl, benzyl alebo fenyl, $R_{12'}$ je nižší alkyl, benzyl alebo fenyl, R , R_4 a R_9 majú vyššie uvedený význam.

(Stupeň 23)

Zlúčenina 24 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 23 podobným spôsobom, ako je uvedené v príprave A, stupeň 4.

..

(Stupeň 24)

Zlúčenina 25 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 24 podobným spôsobom, ako je uvedené v príprave A, stupeň a.

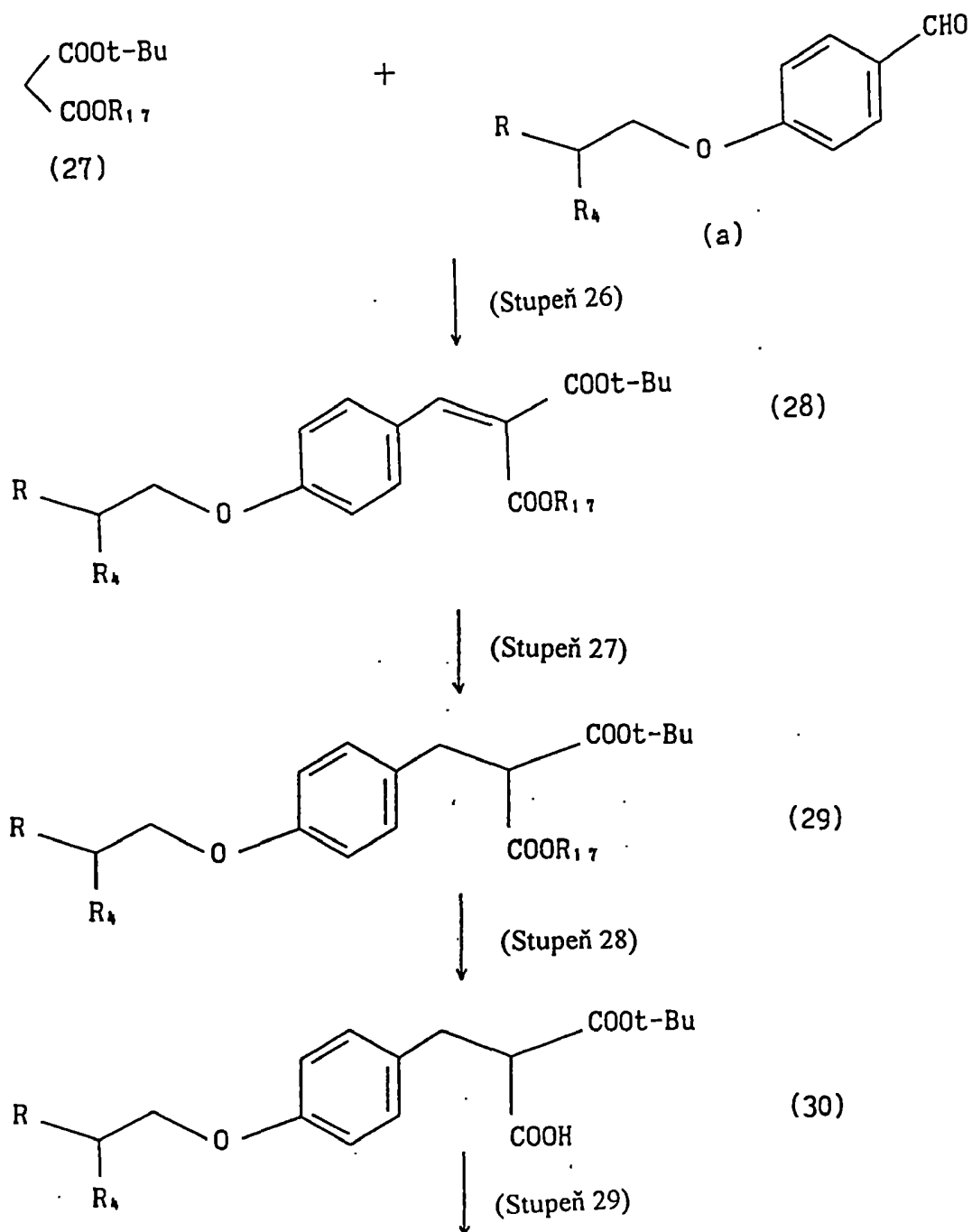
(Stupeň 25)

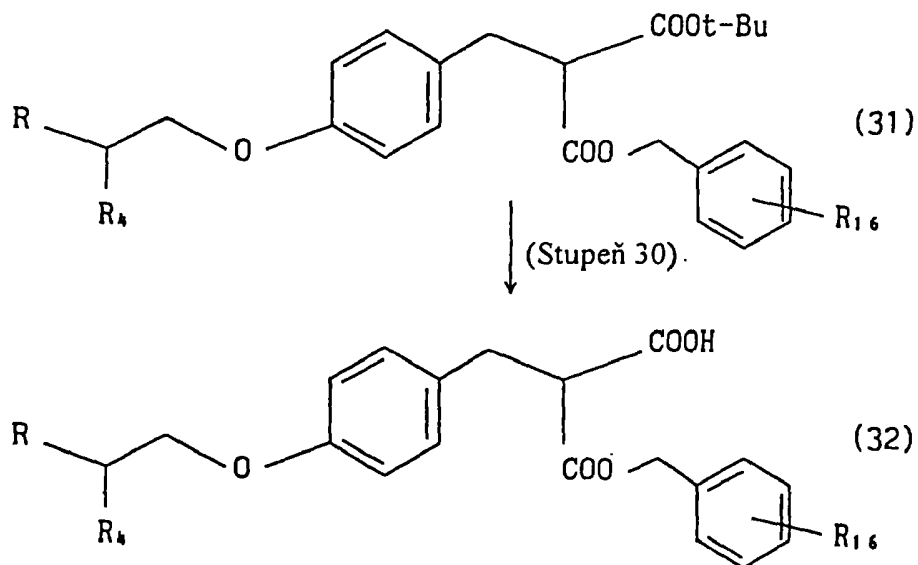
Zlúčenina 26 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 25 v organickom rozpúšťadle, ako sú alkoholy (napríklad metanol, etanol, propanol, izopropanol, butanol a etylénglykol); étery (napríklad dietyléter, tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); estery (napríklad metylacetát a etylacetát); ketóny (napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); acetonitril; kyselina mravčia a kyselina octová, alebo v anorganickom rozpúšťadle, ako je voda alebo jej zmesové rozpúšťadlá, a takisto reakciou za použitia katalyzátora, ako je paládium na uhlíku, oxid platičitý, Raneyov nikel, pod atmosférou vodíka pri izbovej teplote.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od chladenia ľadom do zohrievania, výhodne pri izbovej teplote do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko hodín.

Príprava spôsobom H

Zlúčenina, v ktorej R_7 je prípadne substituovaný aralkyloxykarbonyl, sa môže pripraviť nasledujúcimi stupňami.





kde R_{17} je nižší alkyl a R , R_4 , R_6 , R_9 a R_{16} majú vyššie uvedený význam.

(Stupeň 26)

Zlúčenina 28 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 27 a zlúčeniny (a) podobným spôsobom, ako je uvedené v príprave A, stupeň a.

(Stupeň 27)

Zlúčenina 29 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 28 podobným spôsobom, ako je uvedené v príprave G, stupeň 25.

(Stupeň 28)

Zlúčenina 30 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 29 podobným spôsobom, ako je uvedené v príprave A, stupeň 1.

(Stupeň 29)

Zlúčenina 31 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 30 podobným spôsobom, ako je uvedené v príprave A, stupeň 4.

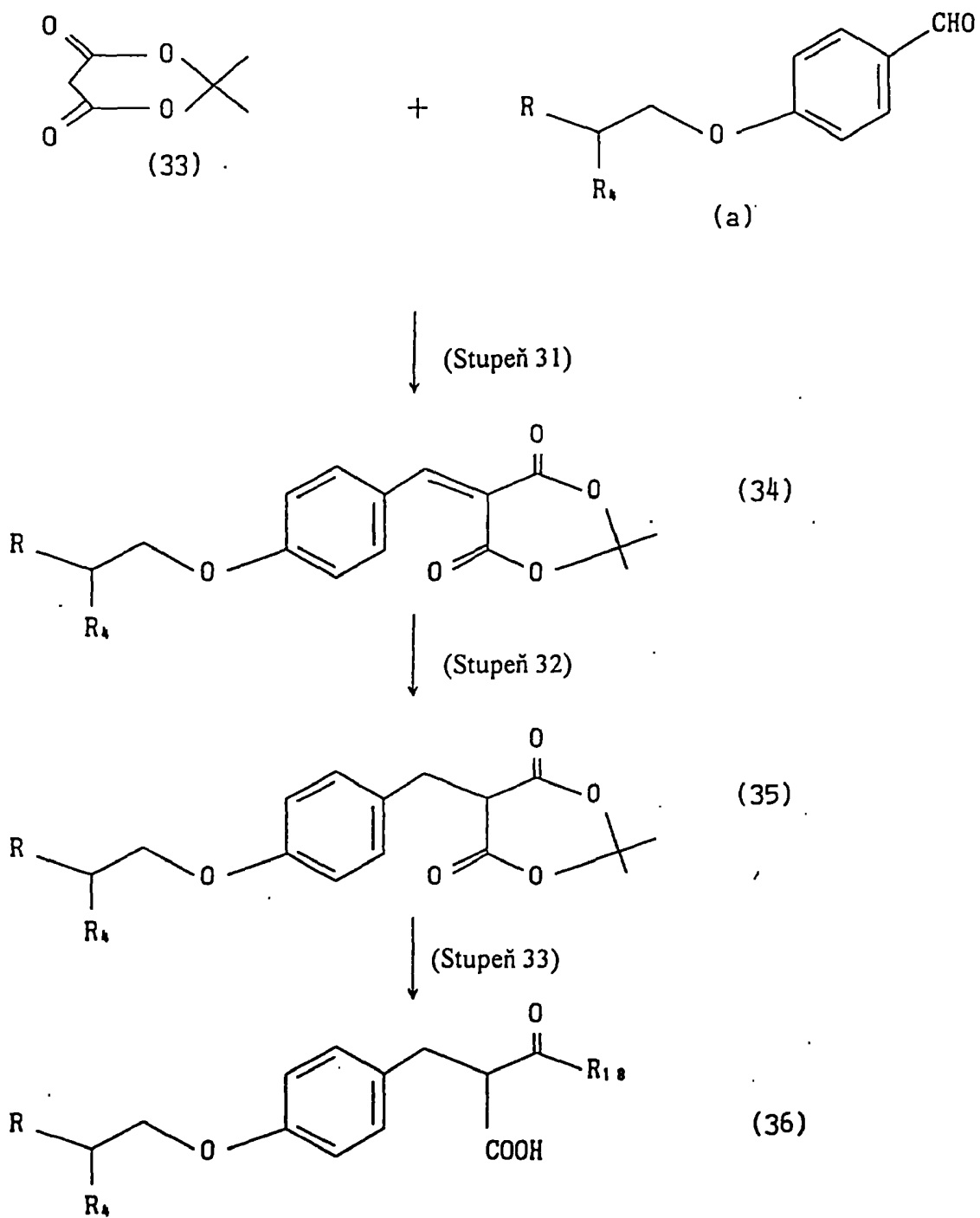
(Stupeň 30)

Zlúčenina 32 sa môže pripraviť rozpustením zlúčeniny 31 v organickom rozpúšťadle, ako sú étery (napríklad tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); metylénchlorid a acetonitril; alebo v anorganickom rozpúšťadle, ako je voda, kyselina chlorovodíková, kyselina sírová a kyselina bromovodíková alebo ich zmesové rozpúšťadlo, a pridaním kyseliny, ako je kyselina mravčia, kyselina trifluóroctová a kyselina p-toluénsulfónová alebo takisto reakciou v p-toluénsulfónovej kyseline, benzénsulfónovej kyseline, metánsulfóniovej kyseline, trifluórmétánsulfónovej kyseline, kyseline mravčej alebo kyseline octovej.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od 0 °C do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko hodín.

Príprava spôsobom I

Zlúčenina, v ktorej R_7 je karboxy a R_{10} je nižší alkoxy, sa môže pripraviť nasledujúcimi stupňami.



kde R_{18} je prípadne substituovaný nižší alkoxy a R a R_4 majú vyššie uvedený význam.

(Stupeň 31)

Zlúčenina 34 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 33 a zlúčeniny (a) podobným spôsobom, ako je uvedené v príprave A, stupeň a.

(Stupeň 32)

Zlúčenina 35 sa môže pripraviť spracovaním zlúčeniny 34 podobným spôsobom, ako je uvedené v príprave G, stupeň 25.

(Stupeň 33)

Zlúčenina 36 sa môže pripraviť reakciou zlúčeniny 35 v organickom rozpúšťadle, ako sú étery (napríklad tetrahydrofurán, 2,5,8-trioxanónan, 1,4-dioxán a 1,2-dimetoxyetán); aromatické uhľovodíky (napríklad benzén, toluén, nitrobenzén a xylén); halogénované uhľovodíky (napríklad chloroform, dichlórmétán, 1,2-dichlóretán, chlorid uhličitý a tetrachlóretán); estery (napríklad metylacetát a etylacetát); ketóny (napríklad acetón a metyletylketón); uhľovodíky (napríklad n-hexán a cyklohexán); aprotické polárne rozpúšťadlá (napríklad N,N-dimetylformamid); metylénchlorid; acetonitril; dimetylsulfoxid; sulfid uhličitý; pyridín; a triamid kyseliny hexametylfosforečnej; alebo v anorganickom rozpúšťadle, ako je voda alebo jej zmesové rozpúšťadlá, alebo bez rozpúšťadla, s nukleofilným činidlom, ako sú alkoholy, amíny a ich silylované zlúčeniny.

Reakčné podmienky, ako teplota a čas, sa líšia v závislosti od druhu východiskovej zlúčeniny a rozpúšťadla, reakcia obvykle prebieha od 0 °C do zohrievania, niekoľko minút až niekoľko desiatok hodín.

Vyššie uvedené stupne môžu zahŕňať ďalšie stupne, ako je filtrácia, extrakcia, premývanie, koncentrácia, sušenie, čistenie a pod.

Predkladaný vynález je ďalej opísaný príkladmi. V príkladoch, pokiaľ nie je uvedené inak, "%" znamenajú "hmotnostné %". Príklady sú uvedené len na ilustráciu a v žiadnom prípade neobmedzujú rozsah vynálezu.

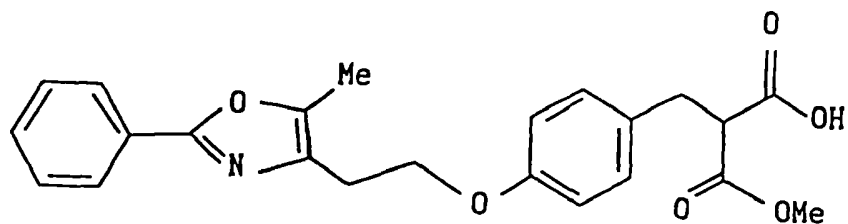
..

Príklady uskutočnenia vynálezu

Príklad 1

2-metoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propiónová kyselina

Dimetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonát (8,46 g, 20 mmol) pripravený podľa postupu opísaného v WO95/18125 sa rozpustí v zmesi metanolu (80 ml) a tetrahydrofuránu (40 ml) a pri teplote 0 °C sa pridá 2N roztok hydroxidu sodného (11 ml, 22 mmol). Zmes sa mieša 1,5 hodiny pri izbovej teplote a rozpúšťadlo sa odparí. Pridá sa nasýtený vodný roztok (5 ml) hydrogénuhličitanu sodného a vodná vrstva sa premyje etylacetátom. K získanej vodnej vrstve sa pridá chlorid sodný do nasýtenia roztoku a zmes sa okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou a trikrát sa premyje etylacetátom (50 ml). Extrahované organické vrstvy sa spoja, premyjú solankou, sušia sa nad síranom sodným a po vysušení do sucha sa získa zlúčenina v názve (8,2 g, výťažok 100 %). Získaná surová zlúčenina (750 mg) sa rekryštalizuje zo zmesového rozpúšťadla etylacetát-hexán (1:2) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (540 mg) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 126,0 až 127,1 °C

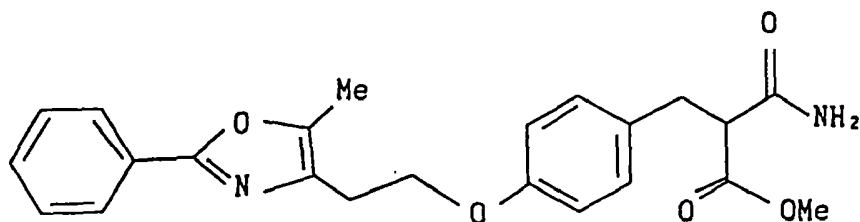
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,36 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,19 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 3,65 (1H, t, $J=7,5$ Hz), 3,71 (3H, s), 4,15 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,79 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,11 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,42 (3H, m), 7,95 (2H, m)

Príklad 2

Metyl 2-karbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propionát

2-metoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propiónová kyselina (2,10 g, 5,10 mmol) získaná v príklade 1 sa rozpustí v benzéne (20 ml) a pri izbovej teplote sa po kvapkách pridá tionylchlorid (375 μl , 6,12 mmol). Zmes sa zohrieva 1,5 hodiny pod spätným chladičom a potom sa rozpúšťadlo odparí. Zvyšok sa rozpustí v acetóne (2 ml) a pri izbovej teplote sa pridá do 2% vodného amoniaku (5 ml). Zmes sa 30 minút mieša a rozpúšťadlo sa odparí. K zvyšku sa pridá etylacetát a organická vrstva sa premyje solankou, suší sa nad síranom sodným a po vysušení do sucha sa získa zlúčenina uvedená v názve (1,80 g, výťažok 86 %). Získaná zlúčenina (1,50 g) sa rekryštalizuje zo zmesového rozpúšťadla etylacetát-hexán (5:1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (700 mg, výťažok 40 %) ako biely prášok.



teplota topenia: 154,8 až 155,4 °C

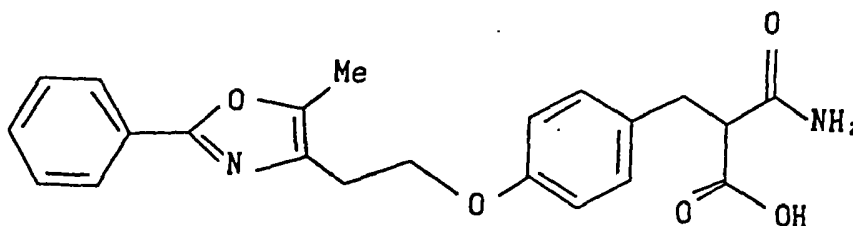
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,36 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,17 (2H, m), 3,47 (1H, dd, $J=6,7$ a $8,2$ Hz), 3,65 (3H, s), 4,21 (2H, t, $J=7,6$ Hz), 6,43 (1H, široký singlet), 6,38 (1H, široký singlet), 6,81 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,07 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,42 (3H, m), 7,97 (2H, m)

Príklad 3

3-karbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazoly)etoxy]fenyl]-propiónová kyselina

Metyl 2-karbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazoly)etoxy]fenyl]propionát (1,80 g, 4,41 mmol) získaný v príklade 2 sa rozpustí v metanole (20 ml) a tetrahydrofuráne (20 ml) a pri izbovej teplote sa pridá 2,5N vodný roztok hydroxidu sodného (2,5 ml, 6,16 mmol). Zmes sa mieša 15 minút a rozpúšťadlo sa odparí. K zvyšku sa pridá 10 % vodný roztok hydroxidu sodného (50 ml) a zmes sa premyje trikrát etylacetátom (30 ml). K vodnej vrstve sa pridá chlorid sodný do nasýtenia a zmes sa okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou. Biela zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje vodou a po vysušení sa získa zlúčenina uvedená v názve (1,70 g, výťažok 98 %).



teplota topenia: 138,1 až 138,5 °C

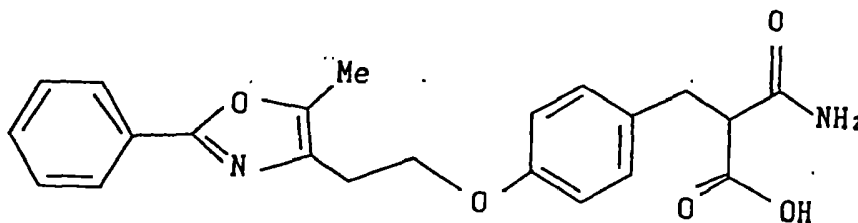
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm, 300 Hz:

2,35 (3H, s), 2,92 (4H, m), 3,40 (1H, t, $J=5,6$ Hz), 4,17 (2H, t, $J=5,0$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 6,96 (1H, široký singlet), 7,09 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 7,40 (1H, široký singlet), 7,49 (3H, m), 7,91 (2H, m), 12,39 (1H, široký singlet)

Príklad 4

3-karbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-
propiónová kyselina

4-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)]etoxy]benzilidén]-
3,5-izooxazolidindión (11,5 g, 29,3 mmol) pripravený podľa
spôsobu opísaného v WO95/18125 sa rozpustí v tetrahydro-
furáne (220 ml). Pridá sa 5 % paládium-uhlík (1,15 g) a zmes
sa intenzívne mieša 13,5 hodín pod atmosférou vodíka
(normálny tlak), pri izbovej teplote. Do reakčnej zmesi sa
pridá metanol (150 ml) a katalyzátor sa odstráni celitovou
filtráciou. Rozpúšťadlo sa odparí a zvyšok sa suspenduje v
2,5N vodnom roztoku hydroxidu sodného (50 ml) a premyje sa
etylacetátom. K získanej vodnej vrstve sa pridá 1N
chlorovodík a biela zrazenina sa oddelí filtráciou. Tuhá
látko sa premyje vodou a po vysušení sa získa zlúčenina
uvedená v názve (5,10 g, výťažok 44 %).



teplota topenia: 138,1 až 138,5 °C

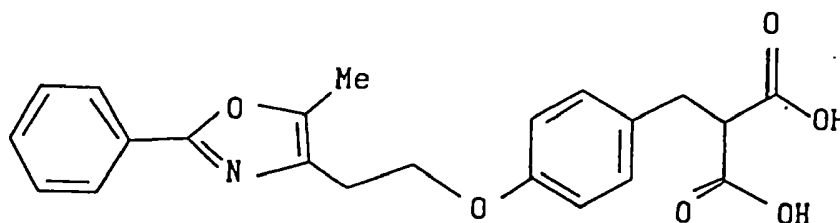
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm, 300 Hz:

2,35 (3H, s), 2,92 (4H, m), 3,40 (1H, t, $J=5,6$ Hz), 4,17
(2H, t, $J=5,0$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 6,96 (1H,
široký singlet), 7,09 (2H, d, $J=6,5$ Hz), 7,40 (1H,
široký singlet), 7,49 (3H, m), 7,91 (2H, m), 12,39 (1H,
široký singlet)

Príklad 5

2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malónová
kyselina

Dimetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl] malonátu (6,00 g, 14,2 mmol) pripravený podľa postupu opísaného v WO95/18125 sa rozpustí v metanole (60 ml) a tetrahydrofuráne (30 ml). Potom sa pri izbovej teplote pridá 2N vodný roztok hydroxidu sodného (17,7 ml, 35,5 mmol). Zmes sa mieša 68 hodín a rozpúšťadlo sa odparí. K zvyšku sa pridá voda (100 ml) a okyslí sa 1N kyselinou chlorovodíkovou. Biela zrazenina sa oddelí filtráciou, premyje sa vodou a rekryštalizuje sa zo zmesi etylacetátu a hexánu a získa sa zlúčenina uvedená v názve (3,00 g, výťažok 53 %) ako biely prášok.



teplota topenia: 173,3 až 174,6 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm, 300 Hz:

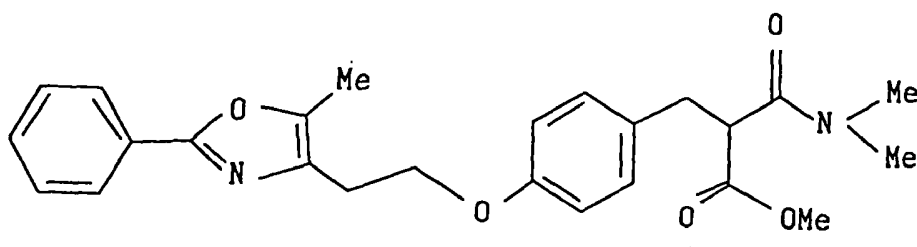
2,34 (3H, s), 2,90 (4H, m), 3,49 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 4,16 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 6,83 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,11 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,47 (3H, m), 7,89 (2H, m)

Príklad 6

Metyl 2-dimetylkarbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionát

Rovnakým spôsobom ako v príklade 2, za použitia 2-metoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-

fenyl]propiónovej kyseliny (5,00 g, 12,2 mmol) získanej v príklade 1, sa získa zlúčenina uvedená v názve ako žltý olej. Do oleja sa pridá zmes hexánu a dietyléteru a po jeho stuhnutí sa získa zlúčenina uvedená v názve (4,77 g, výťažok 89 %).



teplota topenia: 114,5 až 115,4 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm, 300 Hz:

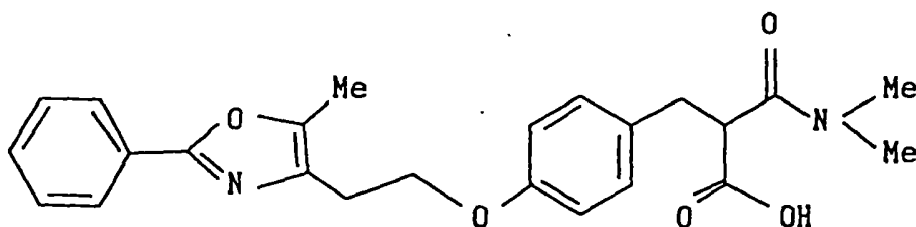
2,37 (3H, s), 2,82 (3H, s), 2,90 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,17 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 3,69 (3H, s), 3,83 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 4,21 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 6,80 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,09 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,42 (3H, m), 7,97 (2H, m)

Príklad 7

2-dimetylkarbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propiónová kyselina

Metyl 2-dimetylkarbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionát (2,75 g, 6,31 mmol) získaný v príklade 6 sa rozpustí v metanole (25 ml). Pri izbovej teplote sa pridá 2,5N vodný roztok hydroxidu sodného (3,3 ml, 7,57 mmol). Zmes sa mieša 12 hodín a rozpúšťadlo sa odparí. K zvyšku sa pridá voda a vodná vrstva sa premyje etylacetátom. K vodnej vrstve sa pridá nasýtený chlorid sodný. Zmes sa okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou a trikrát sa extrahuje etylacetátom. Získané organické vrstvy sa spoja, sušia sa nad síranom sodným a koncentrujú sa do sucha. Pre stuhnutie sa

pridá dietyléter a tuhá látka sa oddeli filtráciou a získa sa zlúčenina uvedená v názve (2,50 g, výťažok 94 %) ako žltá tuhá látka.



teplota topenia: 48,5 až 49,7 °C

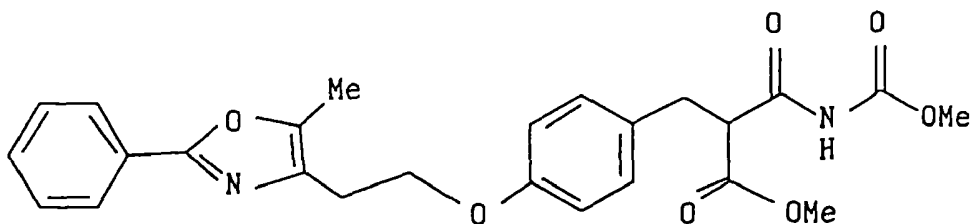
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm, 300 Hz:

2,38 (3H, s), 2,46 (3H, s), 2,89 (3H, s), 2,97 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,10 (2H, dd, $J=10,2$ a 13,2 Hz), 3,25 (2H, dd, $J=4,8$ a 13,2 Hz), 3,78 (2H, dd, $J=5,0$ a 10,4 Hz), 4,22 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 6,83 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,06 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,43 (3H, m), 7,97 (2H, m)

Príklad 8

Metyl-2-metoxycarbonylkarbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)ethoxy]fenyl]propionát

2-metoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-ethoxy]fenyl]propionová kyselina (2,00 g, 4,89 mmol) získaná v príklade 1 sa rozpustí v benzéne (15 ml) a pri izbovej teplote sa pridá tionylchlorid (392 μl , 5,38 mmol). Zmes sa zohrieva 1 hodinu pri izbovej teplote a rozpúšťadlo sa odparí. Zvyšok sa rozpustí v toluéne (6 ml) a pri izbovej teplote sa pridá metylkarbamát (440 mg, 5,87 mmol). Zmes sa 30 minút mieša pri 80 až 90 °C. Rozpúšťadlo sa odparí a vzniknutý zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; chloroform : metanol = 30:1). Získaná tuhá biela látka sa rekryštalizuje z metanolu a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,40 g, výťažok 61 %).



teplota topenia: 119,5 až 120,2 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

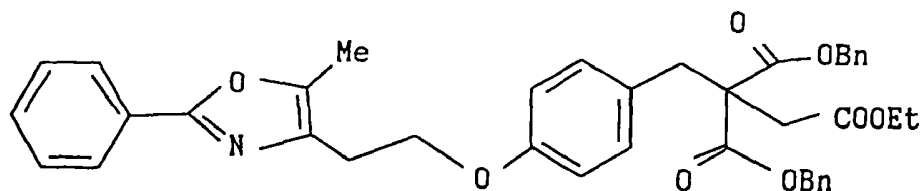
2,36 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,19 (2H, m), 3,69 (3H, s), 3,74 (3H, s), 4,20 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,32 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 6,80 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,13 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,41 (3H, m), 7,92 (1H, široký singlet), 7,97 (2H, m)

Príklad 9

Dibenzyl 2-etoxykarbonylmetyl-2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonát

Dibenzyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonát (26,0 g, 45,2 mmol) pripravený podľa spôsobu opísaného v WO95/18125 sa rozpustí v tetrahydrofuráne (250 ml) a pri teplote 0 °C sa pridá hydrid sodný (60 % v oleji, 2,2 g, 54,2 mmol) a zmes sa mieša 30 minút pri izbovej teplote. Do reakčnej zmesi sa pridá pri izbovej teplote roztok etylbromacetátu (15,3 ml, 135,6 mmol) v tetrahydrofuráne (50 ml). Po 1 hodinovom miešaní sa pridá hydrid sodný (60 % v oleji, 1,1 g, 27,1 mmol) a etylbromacetát (5,1 ml, 45,2 mmol). Po 1 hodinovom miešaní sa pridá hydrid sodný (60 % v oleji, 2,2 g, 54,2 mmol) a zmes sa mieša ďalšiu hodinu. Do reakčnej zmesi sa pridá voda a 1N vodný roztok hydrogénsíranu sodného a trikrát sa extrahuje etylacetátom (200 ml). Extrahované organické vrstvy sa spoja, premyjú soľankou, sušia sa nad síranom horečnatým a koncentrujú.

Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán:etylacetát = 5:1 → 3:1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (30,2 g, výťažok 100 %) ako olej.



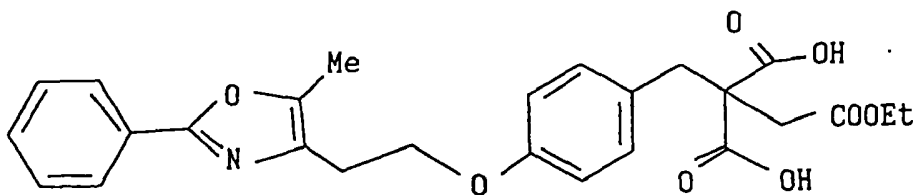
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,20 (3H, q, $J=7,1$ Hz), 2,36 (3H, s), 2,85 (2H, s), 2,95 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,33 (2H, s), 4,07 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,18 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 5,10 (1H, d, $J=13,1$ Hz), 5,12 (1H, d, $J=13,1$ Hz), 6,69 (2H, $J=8,7$ Hz), 6,85 (2H, d, 8,7 Hz), 7,20–7,33 (10H, m), 7,41 (3H, m), 7,98 (2H, m)

Príklad 10

2-etoxykarbonylmetyl-2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]benzyl]malónová kyselina

Dibenzyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonát (29,5 g, 44,6 mmol) získaný v príklade 9 sa rozpustí v metanole (150 ml) a tetrahydrofuráne (150 ml) a pridá sa 5 % paládium-uhlík (2,0 g). Zmes sa intenzívne mieša 6 hodín pri izbovej teplote pod atmosférou vodíka (3,3 – 3,4 atm). Po miešaní sa katalyzátor odstráni na celite a rozpúšťadlo sa odparí a získa sa zlúčenina uvedená v názve (21,0 g, výťažok 98 %) ako oranžovožltá tuhá látka.



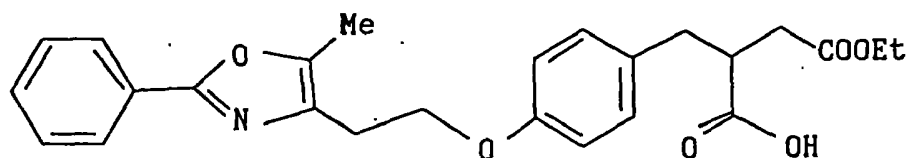
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,17 (3H, q, $J=7,1$ Hz), 2,41 (3H, s), 3,03 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 3,14 (2H, s), 3,20 (2H, s), 4,07 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,15 (2H, t, $J=6,0$ Hz), 6,77 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,07 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,45 (3H, m), 7,94 (2H, m), 8,03 (1H, široký singlet)

Príklad 11

2-etoxykarbonylmetyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propiónová kyselina

2-etoxykarbonylmetyl-2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malónová kyselina (21,0 g, 43,7 mmol) získaná v príklade 10 sa 30 minút zohrieva pri 150 °C. Reakčná zmes sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; chloroform:metanol = 40:1 $\rightarrow$ 20:1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (15,0 g, výťažok 79 %) ako žltohnedý olej.



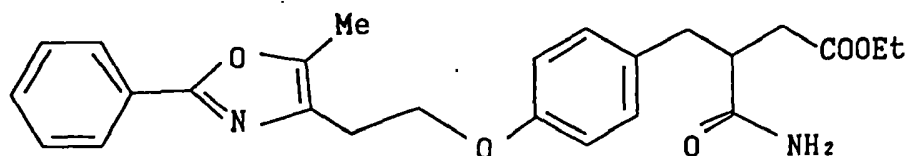
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,21 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,37 (H, s), 2,38 (1H, dd, $J=4,8$ a 16,8 Hz), 2,55-2,78 (2H, m), 2,90-3,17 (4H, m), 4,09 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,20 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,07 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,44 (3H, m), 7,97 (2H, m)

Príklad 12

Etyl 3-karbamoyl-4-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]butyrát

Do 2-etoxykarbonylmetyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovej kyseliny (4,5 g, 10,3 mmol) získanej v príklade 11 sa pridá tionylchlorid (30 ml, 411,3 mmol) a zmes sa zahrieva 1 hodinu pod spätným chladičom pri 40 °C. Reakčná zmes sa koncentruje a k zvyšku sa pridá tetrahydrofurán (25 ml). Potom sa pri 0 °C pridá vodný amoniak (15 ml) a zmes sa 10 minút mieša. Zmes sa okyslí 1N hydrogénsíranom sodným a vyzrážaná tuhá látka (2,93 g) sa oddelí filtráciou. Časť (1,30 g) sa rekryštalizuje z etylacetátu a získa sa zlúčenina uvedená v názve (0,70 g, výťažok 35 %).



teplota topenia: 141,8 až 142,3 °C

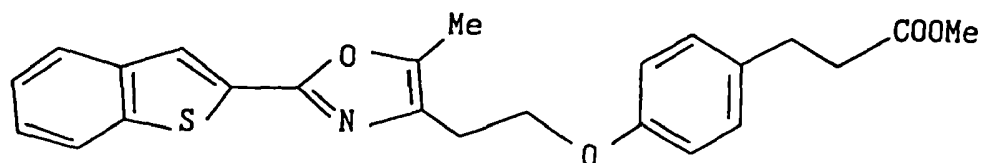
¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 Hz:

1,23 (3H, q, J=7,2 Hz), 2,38 (3H, s), 2,42 (1H, dd, J=3,8 a 16,7 Hz), 2,60-2,90 (4H, m), 2,97 (2H, t, J=6,5 Hz), 4,10 (2H, q, J=7,2 Hz), 5,20 (1H, široký singlet), 5,44 (1H, široký singlet), 6,83 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,09 (2H, d, J=9,0 Hz), 7,43 (3H, m), 7,97 (2H, m)

Príklad 13

Metyl 3-[4-[2-(2-(benzotiofén-2-yl)-5-metyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propionát

Dimetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonát (2,83 g, 5,91 mmol) pripravený podľa spôsobu opísaného v WO95/18125 sa rozpustí v dimetylsulfoxide (25 ml) a pri izbovej teplote sa pridá chlorid litný (500 mg, 11,82 mmol) a voda (212 μ l, 11,82 mmol). Zmes sa zohrieva 45 minút pod spätným chladičom a potom sa ochladí na izbovú teplotu. Pridá sa voda (50 ml) a zmes sa trikrát extrahuje etylacetátom (50 ml). Extrahované organické vrstvy sa spoja, sušia sa nad síranom sodným a koncentrujú. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán:etylacetát = 5:1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,98 g, výťažok 80 %).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

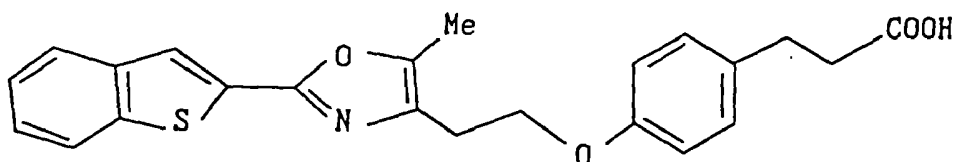
2,39 (3H, s), 2,58 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,88 (2H, t, $J=7,8$ Hz), 2,97 (2H, m), 3,65 (2H, s), 4,21 (2H, q, $J=6,6$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,09 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,37 (2H, m), 7,75–7,87 (3H, m)

Príklad 14

3-[4-[2-(2-(benzotiofén-2-yl)-5-metyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-propiónová kyselina

Metyl 3-[4-[2-(2-(benzotiofén-2-yl)-5-metyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propionát (1,90 g, 4,51 mmol) získaný v príklade 13 sa rozpustí v metanole (20 ml) a tetrahydrofuráne (30 ml) a pri izbovej teplote sa pridá 2,5N vodný roztok hydroxidu sodného (2,2 ml, 5,5 mmol), potom sa zmes mieša 13 hodín. Rozpúšťadlo sa odparí a do získaného zvyšku sa pridá voda. Na

okyslenie roztoku sa pridá 1N kyselina chlorovodíková a vyzrážaná tuhá látka sa oddelí filtráciou, premyje sa vodou a po vysušení sa získa zlúčenina uvedená v názve (1,80 g, výtťažok 98 %), ako tuhá biela látka.



$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm, 300 Hz:

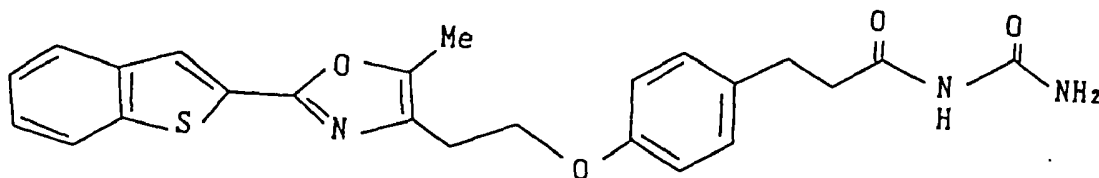
2,37 (3H, s), 2,46 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 2,73 (2H, d, $J=7,7$ Hz), 2,91 (2H, d, $J=6,3$ Hz), 4,16 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,84 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,11 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,43 (2H, m), 7,85-8,05 (3H, m), 12,07 (1H, široký singlet)

Príklad 15

N-[3-[4-[2-(2-(benzotiofén-2-yl)-5-metyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propionyl]močovina

Do 3-[4-[2-(2-(benzotiofén-2-yl)-5-metyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovej kyseliny (850 mg, 2,09 mmol) získanej v príklade 14 sa pridá tionylchlorid (2,0 ml, 27,4 mmol) a zmes sa mieša za zohrievania na teplotu 60 °C 40 minút. Reakčná zmes sa koncentruje a k zvyšku sa pridá N,N-dimetylanilín (10 ml). Pridá sa močovina (250 mg, 4,17 mmol) a zmes sa 5 hodín mieša za zohrievania na 150 °C. Opäť sa pridá močovina (250 mg, 4,17 mmol) a zmes sa zohrieva 10 hodín na teplotu 150 °C. Reakčná zmes sa ochladí na izbovú teplotu a vyzrážaná tuhá látka (468 g) sa oddelí filtráciou. Časť (260 mg) sa postupne premyje vodou, zmesou etylacetátu a tetrahydrofuránu (9:1), 10 % vodným hydroxidom sodným, 1N kyselinou chlorovodíkovou, vodou a tetrahydro-furánom a suší

sa a získa sa zlúčenina uvedená v názve (110 mg, výťažok 21 %), ako šedobiela tuhá látka.



teplota topenia: 241,3 až 241,9 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm, 300 Hz:

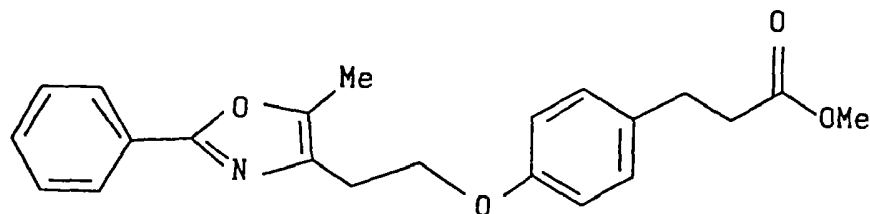
2,37 (3H, s), 2,53 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 2,75 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 2,91 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 4,16 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,85 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,10 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,16 (1H, široký singlet), 7,43 (2H, m), 7,72 (1H, široký singlet), 7,89-8,05 (3H, m), 10,11 (1H, široký singlet)

Príklad 16

Metyl 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-propionát

Hydrid sodný (60 % v oleji, 2,11 g, 88,1 mmol) sa dvakrát premyje hexánom (10 ml) pod atmosférou dusíka, suspenduje sa v N,N -dimetylformamide (50 ml) a ochladí sa ľadom. Do tohto roztoku sa v priebehu 15 minút pridá metyl 3-(p -hydroxyfenyl)propionát (15,9 g, 88,1 mmol). Po 10 minútach, keď skončí vývoj vodíka, sa pridá roztok etyl 2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)- p -toluénsulfonátu (20,0 g, 56,0 mmol) v dimetylformamide (50 ml). Zmes sa 5 hodín mieša pri izbovej teplote a po častiach sa pridáva etylacetát (500 ml) a 1N vodný roztok hydroxidu sodného (200 ml). Získaná organická vrstva sa premyje 1N kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného (100 ml) a nasýtenou soľankou (100 ml), suší sa nad síranom sodným a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa čistí

stípcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; n-hexán : etylacetát = 85 : 10) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (14,0 mg, výťažok 68 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 50,2 až 51,7 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,37 (3H, s), 2,58 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,88 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,96 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,65 (3H, s), 4,22 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,08 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,41 (3H, m), 7,96 (2H, m)

Elementárna analýza

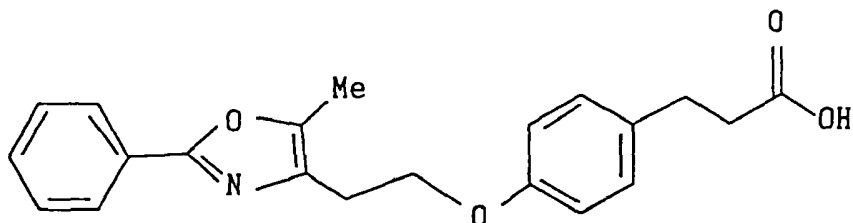
Vypočítané (%) C;72,31, H;6,34, N;3,83

Objavené (%) C;72,13, H;6,32, N;3,66

Príklad 17

3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónová kyselina

Metyl 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-propionát (13,0 g, 35,6 mmol) získaný v príklade 16 sa rozpustí v metanole (400 ml) a pri izbovej teplote a za miešania sa pridá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (50 ml). Po 15 hodinách miešania sa rozpúšťadlo odparí pri zníženom tlaku. Po častiach sa pridá etylacetát (50 ml) a voda (200 ml). Vodná vrstva sa okyslí 1N kyselinou chlorovodíkovou. Vyzrážaná tuhá látka sa oddelí filtráciou, premyje sa vodou (50 ml) a suší sa pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (12,0 g, výťažok 96 %) ako tuhá biela látka.



teplota topenia: 141,8 až 144,0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,37 (3H, s), 2,62 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,89 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,97 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,21 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,09 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,41 (3H, m), 7,96 (2H, m)

Elementárna analýza

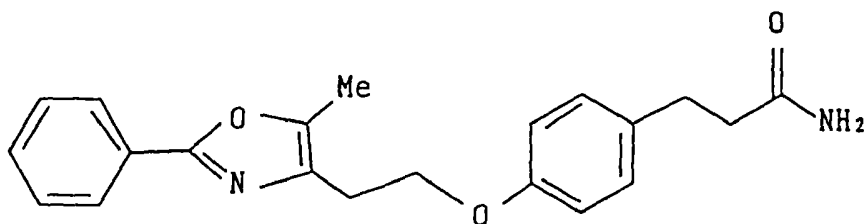
Vypočítané (%) C;71,05, H;6,08, N;3,95

Objavené (%) C;71,22, H;5,83, N;3,63

Príklad 18

3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónamid

Metyl 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-propionát (600 mg, 1,64 mmol) získaný v príklade 16 sa pridá do sústavy amoniak/metanol (50 ml) a zmes sa mieša pri izbovej teplote. Rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku. Po častiach sa pridá etylacetát (50 ml) a 1N vodný roztok hydroxidu sodného (50 ml). Organická vrstva sa premyje vodou (50 ml) a nasýtenou solankou (50 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (464 mg, výťažok 80 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 139,2 až 140,0 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,37 (3H, s), 2,48 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,90 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,97 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,22 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 5,20 (2H, široký singlet), 6,82 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,10 (2H, d, $J=8,5$ Hz), 7,41 (3H, m), 7,96 (2H, m)

Elementárna analýza

Vypočítané (%) C;71,98, H;6,33, N;7,99

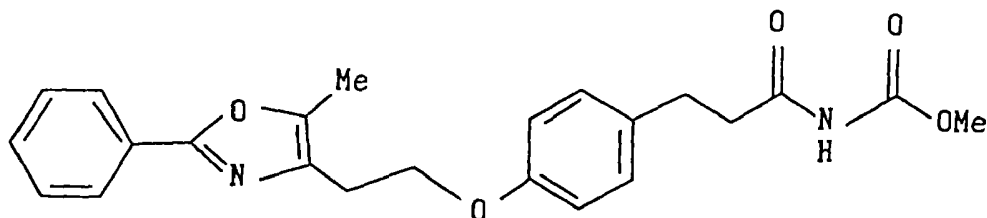
Objavené (%) C;72,02, H;6,20, N;7,67

Príklad 19

Metyl N-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-propionyl]karbamid

Do 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovej kyseliny (1,00 g, 2,85 mmol) získanej v príklade 17 sa pridá tionylchlorid (1,7 ml) a zmes sa 1 hodinu mieša za zohrievania pri teplote 100 °C. Prebytok tionylchloridu sa pri zníženom tlaku odparí a získaný zvyšok sa rozpustí v benzéne (2,3 ml). Potom sa pridá metylkarbamát (214 mg, 2,85 mmol) a zmes sa mieša za zohrievania na 80 °C počas 5 hodín. Po častiach sa pridá voda (10 ml) a etylacetát (50 ml). Organická vrstva sa premyje nasýtenou soľankou (20 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na

silikagéli (elučné činidlo; dichlórmetán : metanol = 100 : 1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (433 mg, výťažok 37 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 127,7 až 132,3 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,36 (3H, s), 2,87-3,05 (6H, m), 3,74 (3H, s), 4,21 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,11 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,40 (3H, m), 7,65 (1H, široký singlet), 7,97 (2H, m)

Elementárna analýza

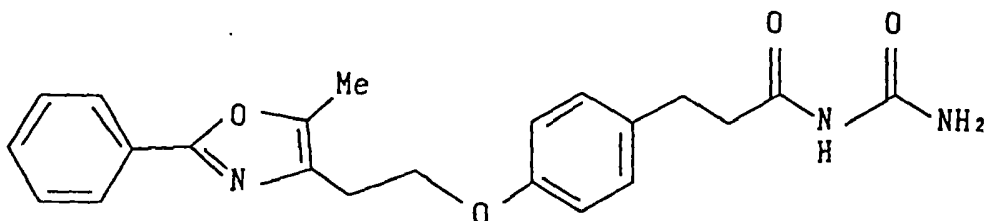
Vypočítané (%) C;67,63, H;5,92, N;6,86

Objavené (%) C;64,96, H;5,51, N;6,14

Príklad 20

N-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-propionyl]močovina

Do 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionovej kyseliny (1,00 g, 2,85 mmol) získanej v príklade 17 sa pridá tionylchlorid (1,7 ml) a zmes sa 1 hodinu mieša za zohrievania pri teplote 100 °C. Prebytok tionylchloridu sa pri zníženom tlaku odparí a pridá sa močovina (257 mg, 4,28 mmol). Zmes sa mieša za zohrievania na 120 °C počas 1 hodiny a čistí sa stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; dichlórmetán : metanol = 100 : 1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (560 mg, výťažok 50 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 177,1 až 178,8 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,37 (3H, s), 2,58 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 2,90 (2H, t, $J=7,9$ Hz), 2,96 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,21 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 5,27 (1H, široký singlet), 6,82 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,08 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,40 (3H, m), 7,96 (2H, m), 8,16 (1H, široký singlet), 8,56 (1H, široký singlet)

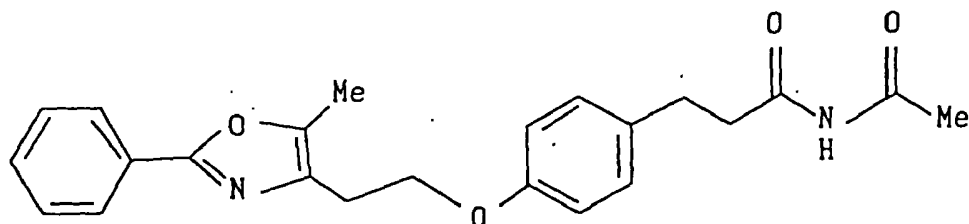
Elementárna analýza

Vypočítané (%)	C;67,16, H;5,89, N;10,68
Objavené (%)	C;64,79, H;5,18, N;8,95

Príklad 21

N-acetyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-propiónamid

Do 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovej kyseliny (1,50 g, 4,27 mmol) získanej v príklade 17 sa pridá tionylchlorid (2,0 ml) a zmes sa 1 hodinu mieša za zohrievania pri teplote 100 °C. Prebytok tionylchloridu sa pri zníženom tlaku odparí a pridá sa acetamid (504 mg, 8,54 mmol). Zmes sa mieša za zohrievania na 120 °C počas 1 hodiny. Pridá sa metanol a reakčná zmes sa mieša 10 minút a pri zníženom tlaku sa koncentruje. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; n-hexán : etylacetát = 1 : 1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (541 mg, výťažok 32 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 127,7 až 128,7 °C

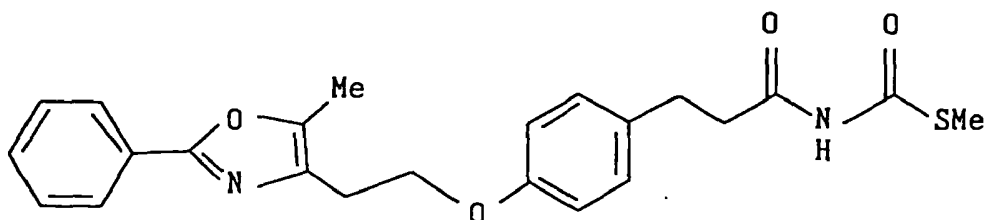
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,33 (3H, s), 2,38 (3H, s), 2,78 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 2,91 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 2,98 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,22 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,83 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,10 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,40 (3H, m), 7,98 (2H, m)

Príklad 22

S-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-propionyl]tiokarbamát

Do 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-propiónovej kyseliny (5,00 g, 14,2 mmol) získanej v príklade 17 sa pridá metyltioizokyanát (1,56 g, 21,4 mmol) a trifluóroctová kyselina (5,5 ml, 71,2 mmol) a zmes sa mieša 3 dni za zahrievania pri teplote 60 °C. Po častiach sa pridá etylacetát (150 ml) a voda (50 ml). Organická vrstva sa premyje 1N vodným roztokom hydroxidu sodného (100 ml) a nasýtenou soľankou (50 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; dichlórmetán : metanol = 99 : 1) a premyje sa etylacetátom (20 ml) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,23 g, výťažok 20 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 127,8 až 128,3 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,33 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,76 (2H, t, $J=6,2$ Hz), 2,95 (4H, m), 4,22 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,09 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,40 (3H, m), 7,96 (2H, m), 8,09 (1H, široký singlet)

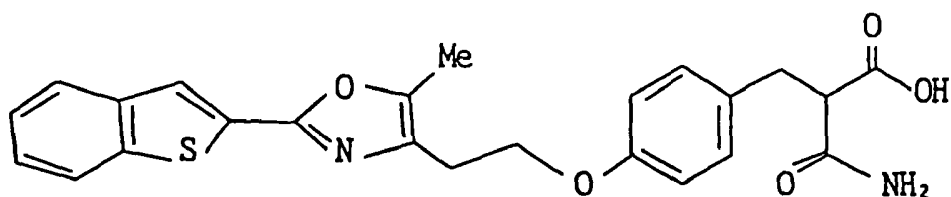
Elementárna analýza

Vypočítané (%)	C;65,07, H;5,70, N;6,60
Objavené (%)	C;65,06, H;5,54, N;6,63

Príklad 23

2-karbamoyl-3-[4-[2-(2-(benzotiofén-2-yl)-5-metyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónová kyselina

5-[4-[2-(2-(benzotiofén-2-yl)-5-metyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]izoxazolidín-3,5-dión (1,80 g, 4,01 mmol) pripravený podľa postupu opísaného v WO95/18125 sa rozpustí v tetrahydrofuráne (50 ml) a hydrogenuje sa (3,5 atmosfér) pri izbovej teplote za prítomnosti sústavy 5 % paládium-uhlík (0,18 g). Po 4 hodinách sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa koncentruje pri zníženom tlaku a získaný zvyšok sa premyje dietyléterom (20 ml) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,55 g, výťažok 86 %) ako tuhá biela látka.



teplota topenia: 148,2 až 149,0 °C (rozklad)

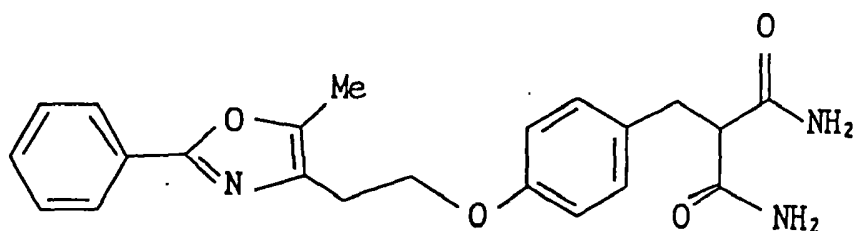
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm, 300 Hz:

2,36 (3H, s), 2,85-2,95 (4H, m), 3,39 (1H, t, $J=7,5$ Hz),
4,15 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 6,96
(1H, široký singlet), 7,09 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,40-7,45
(3H, m), 7,90-8,10 (3H, m)

Príklad 24

2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malónamid

Dimetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonát (3,00 g, 7,08 mmol) pripravený podľa postupu opísaného v W095/18125 sa rozpustí v zmesi metanolu a tetrahydrofuránu (1:1, 100 ml) a pridá sa 28 % vodný amoniak (20 ml) a zmes sa mieša 5 dní pri izbovej teplote. Potom sa pridá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (30 ml) a zmes sa mieša 1 hodinu. Rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a získaný zvyšok sa rozdelí medzi tetrahydrofurán-etylacetát (1:1, 100 ml) a vodu (50 ml). Organická vrstva sa premyje nasýtenou solankou (50 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (2,50 g, výťažok 90 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 222,5 až 223,4 °C (rozklad)

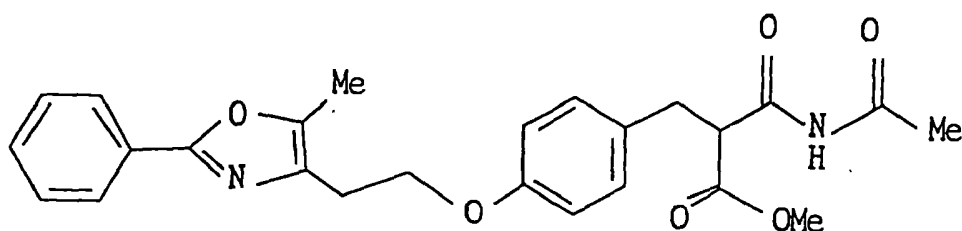
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm, 300 Hz:

2,34 (3H, s), 2,80-2,92 (4H, m), 3,22 (1H, t, $J=7,5$ Hz),
4,15 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,81 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 6,96
(2H, široký singlet), 7,07 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,19 (2H,
široký singlet), 7,48 (3H, m), 7,90 (3H, m)

Príklad 25

Metyl N-acetyl-2-karbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionát

Tionylchlorid (1,0 ml) sa pridá do 2-metoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovej kyseliny (2,63 g, 6,43 mmol) získanej v príklade 1 a zmes sa mieša za zahrievania na 60 °C 1 hodinu. Prebytok tionylchloridu sa odstráni pri zníženom tlaku a k zvyšku sa pridá acetamid (504 mg, 8,54 mmol). Zmes sa mieša 30 minút za zahrievania pri 120 °C. Do reakčnej zmesi sa po častiach pridá zmes tetrahydrofuránu a etylacetátu (1:1, 100 ml) a voda (50 ml). Organická vrstva sa premyje nasýtenou solankou (50 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; n-hexán : etylacetát = 1 : 1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,08 g, výťažok 34 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 126,5 až 127,9 °C

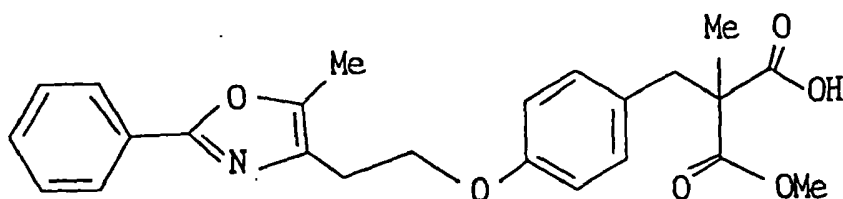
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,33 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,16 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 3,69 (3H, s), 3,78 (1H, t, $J=7,2$ Hz), 4,20 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,81 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,08 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,40 (3H, m), 7,97 (2H, m), 8,58 (1H, široký singlet)

Príklad 26

2-metoxycarbonyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónová kyselina

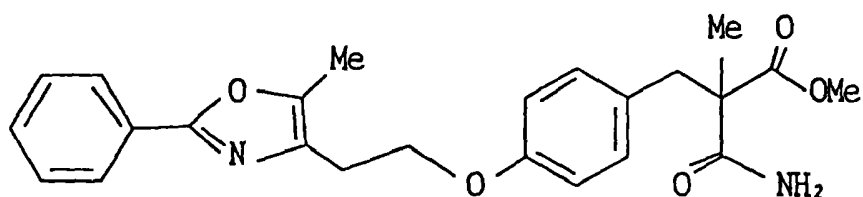
Do roztoku 2-metoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovej kyseliny (4,10 g, 10,0 mmol) získanej v príklade 1 v tetrahydrofuráne (50 ml) sa po kvapkách pridá pri teplote -78 °C pod atmosférou argónu lítiumdiizopropylamid (1,5 M cyklohexanónový roztok, 15,0 ml, 22,5 mmol). Zmes sa mieša pri uvedenej teplote a po kvapkách sa pridáva metyljodid (2,5 ml, 40 mmol). Zmes sa pri uvedej teplote mieša 2 hodiny a pridá sa 10 % vodný roztok chloridu amónneho (20 ml). Organická vrstva sa oddelí a vodná vrstva sa extrahuje etylacetátom (50 ml). Získané organické vrstvy sa spoja, premyjú sa nasýtenou soľankou (10 ml), sušia sa nad síranom horečnatým a koncentrujú sa pri zníženom tlaku a získa sa surová zlúčenina uvedená v názve (4,78 g).



Príklad 27

Metyl-2-karbamoyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionát

Tionylchlorid (1,0 ml) sa pridá do surovej 2-metoxycarbonyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovej kyseliny získanej v príklade 26 a zmes sa mieša 1 hodinu pri teplote 60 °C. Prebytok tionylchloridu sa pri zníženom tlaku odparí a zvyšok sa rozpustí v acetóne (10 ml) a potom sa po kvapkách pridá 28 % vodný amoniak (20 ml). Zmes sa 30 minút mieša pri izbovej teplote a po častiach sa pridáva etylacetát (100 ml). Organická vrstva sa premyje nasýtenou soľankou (50 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; n-hexán : etylacetát = 2 : 3) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,22 g, výťažok 28 %) ako biela tuhá látka.



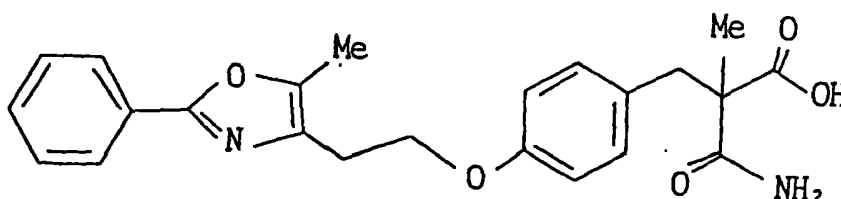
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,41 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,96 (2H, t, J=6,5 Hz), 3,03 (1H, d, J=13,5 Hz), 3,27 (1H, d, J=13,5 Hz), 3,71 (3H, s), 4,21 (2H, t, J=6,5 Hz), 5,43 (1H, široký singlet), 6,78 (2H, d, J=9,0 Hz), 6,86 (1H, široký singlet), 7,02 (2H, d, J=9,01 Hz), 7,43 (3H, m), 7,97 (2H, m)

Príklad 28

2-karbamoyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyloxy)fenyl]propionová kyselina

Metyl-2-karbamoyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyloxy)fenyl]propionát (1,17 g, 2,77 mmol) získaný v príklade 27 sa rozpustí v zmesi metanolu a tetrahydrofuránu (1:1, 20 ml). Potom sa pridá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a zmes sa mieša 1 hodinu pri izbovej teplote. Na okyslenie rekčnej zmesi sa pridá 1N kyselina chlorovodíková a potom po častiach voda (50 ml) a etylacetát (150 ml). Organická vrstva sa premyje nasýtenou soľankou (50 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,02 g, výťažok 90 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 150,5 až 151,5 °C (rozklad)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm, 300 Hz:

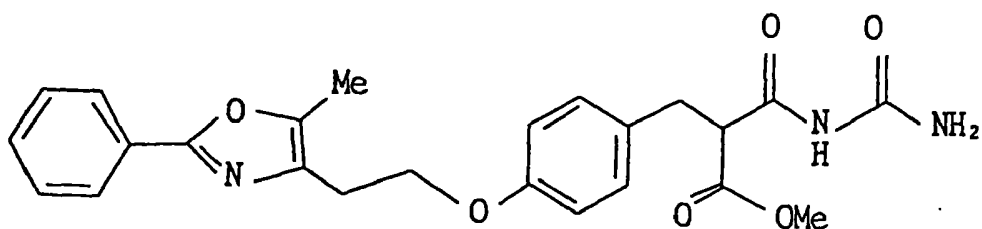
1,12 (3H, s), 2,35 (3H, s), 2,91 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,00 (2H, s), 4,17 (2H, t, J=6,6 Hz), 6,82 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,06 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,14 (1H, široký singlet), 7,22

(1H, široký singlet), 7,49 (3H, m), 7,90 (2H, m), 12,36 (1H, široký singlet)

Príklad 29

N-[2-metoxykarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propionyl]močovina

Tionylchlorid (4,0 ml) sa pridá do 2-metoxykarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovej kyseliny (4,10 g, 10,0 mmol) získanej v príklade 1 a zmes sa 1 hodinu mieša a zohrieva na teplotu 60 °C. Prebytok tionylchloridu sa pri zníženom tlaku odparí a k získanému zvyšku sa pridá močovina (900 mg, 15,0 mmol) a nasleduje miešanie za zohrievania na teplotu 100 °C počas 45 minút. Po častiach sa pridá chloroform (100 ml) a voda (50 ml). Organická vrstva sa premyje nasýtenou soľankou (50 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; n-hexán : etylacetát = 1 : 1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (3,71 g, výťažok 82 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 74,6 až 75,6 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

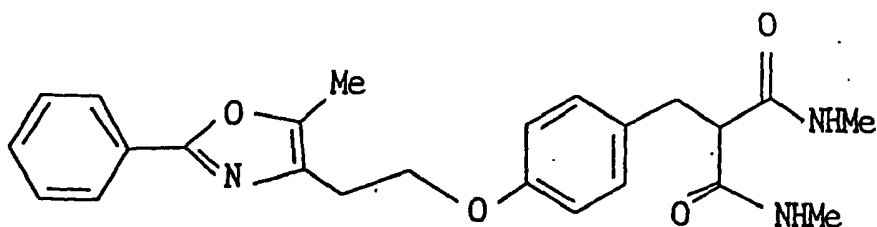
2,36 (3H, s), 2,95 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 3,16 (2H, d, $J=7,2$ Hz), 3,55 (1H, t, $J=7,2$ Hz), 3,68 (3H, s), 4,20 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 5,32 (1H, široký singlet), 6,81 (2H, d, $J=8,4$

Hz), 7,06 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,41 (3H, m), 7,96 (2H, m), 8,01 (1H, široký singlet), 8,80 (1H, široký singlet)

Príklad 30

N,N-dimetyl-2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-benzyl]malónamid

Dimetyl-2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonát (3,00 g, 7,08 mmol) pripravený podľa postupu opísaného v W095/18125 sa rozpustí v zmesi metanolu a tetrahydrofuránu (1:1, 100 ml) a pridá sa 40 % vodný roztok metylamínu (50 ml). Zmes sa mieša pri izbovej teplote 1 hodinu. Reakčná zmes sa koncentruje pri zníženom tlaku a získaný zvyšok sa rekryštalizuje z metanolu (500 ml) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,80 g, výťažok 60 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 217,2 až 218,8 °C

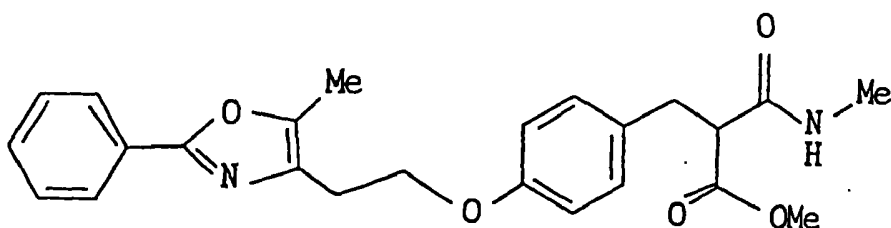
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm, 300 Hz:

2,31 (3H, s), 2,45 (3H, s), 2,50 (3H, s), 2,87 (4H, m), 3,15 (1H, t, $J=7,2$ Hz), 4,12 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,78 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,01 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,46 (3H, m), 7,64 (2H, m), 7,87 (2H, m)

Príklad 31

Metyl 2-metylkarbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionát

Dimetyl-2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonát (3,00 g, 7,08 mmol) pripravený podľa postupu opísaného v WO95/18125 sa rozpustí v zmesi metanolu a tetrahydrofuránu (1:1, 100 ml) a pridá sa 40 % vodný roztok metylamínu (50 ml). Zmes sa mieša pri izbovej teplote 1 hodinu. Reakčná zmes sa koncentruje pri zníženom tlaku a získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; n-hexán : etylacetát = 1 : 2) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,50 g, výťažok 50 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 151,2 až 151,8 °C

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

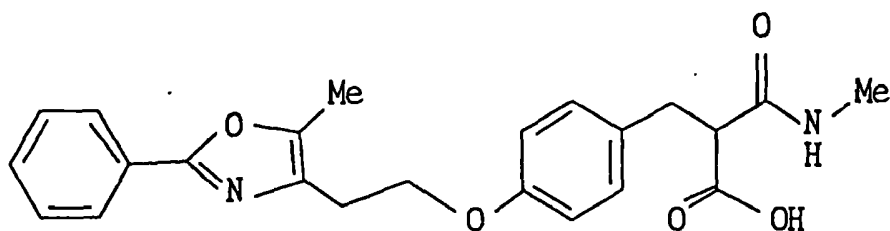
2,36 (3H, s), 2,77 (3H, d, $J=4,5$ Hz), 2,96 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 3,16 (2H, m), 3,42 (1H, dd, $J=6,0$ a 7,8 Hz), 3,63 (3H, s), 4,20 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,35 (1H, široký dublet), 6,80 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,05 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,41 (3H, m), 7,98 (2H, m)

Príklad 32

2-metylkarbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónová kyselina

Metyl 2-metylkarbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionát (1,50 g, 3,55 mmol) získaný v príklade 31 sa rozpustí v zmesi metanolu a tetrahydrofuránu (1:1, 40 ml) a pridá sa 1N vodný roztok hydroxidu

sodného (20 ml). Zmes sa mieša pri izbovej teplote 1 hodinu. Potom sa pridá na okyslenie reakčnej zmesi 1N kyselina chlorovodíková a po častiach voda (50 ml) a etylacetát (100 ml). Organická vrstva sa premyje nasýtenou solankou (50 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,40 g, výťažok 96 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 145,7 až 146,8 °C (rozklad)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm, 300 Hz:

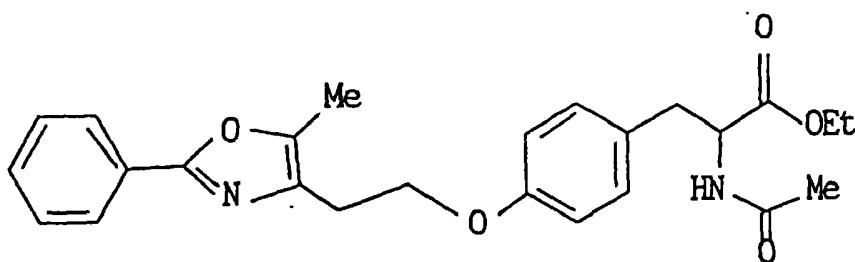
2,33 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,47 (3H, s), 2,88 (4H, m),
3,35 (1H, dd, $J=8,4$ a $15,0$ Hz), 4,14 (2H, t, $J=6,6$ Hz),
6,80 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,05 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,46
(3H, m), 7,88 (3H, m), 12,40 (1H, široký singlet)

Príklad 33

Etyl 2-acetylamino-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propionát

Hydrid sodný (60 % v oleji, 440 mg, 11,0 mmol) sa dvakrát premyje v n-hexáne (5 ml) pod atmosférou dusíka a suspenduje sa v N,N-dimetylformamide (50 ml) a ochladí sa ľadom. Do tejto suspenzie sa v priebehu 15 minút pridá ester N-acetyl-L-tyrozínu (2,51 mg, 10,0 mmol). Po 10 minútach prestane vznikať vodík a pridá sa roztok 2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etyl p-toluénsulfonátu (3,57 g, 10,0 mmol) v N,N-dimetylformamide (50 ml). Zmes sa mieša 3 hodiny pri teplote 80 °C a po častiach sa pridá voda (50 ml) a etylacetát (2 x

100 ml). Získaná organická vrstva sa premyje nasýtenou soľankou (100 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; dichlórmetán : metanol = 98 : 2) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,63 g, výťažok 37 %) ako biela tuhá látka.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

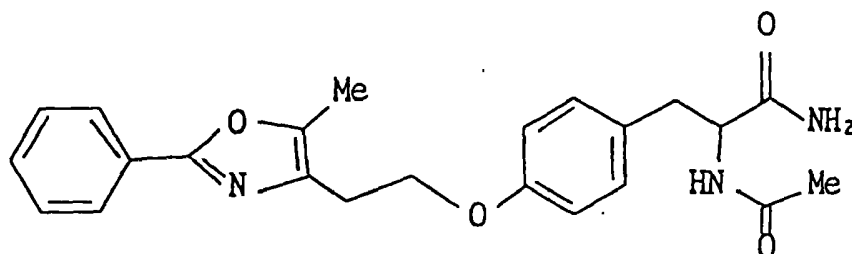
1,25 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,97 (3H, s), 2,37 (3H, s), 2,97 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,05 (2H, m), 4,16 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,21 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,81 (1H, m), 5,86 (1H, široký dublet, $J=7,8$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,43 (3H, m), 7,97 (2H, m)

Príklad 34

2-acetylamino-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propiónamid

Etyl 2-acetylamino-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionát (1,63 g, 3,73 mmol) získaný v príklade 31 sa rozpustí v zmesi metanolu a tetrahydrofuránu (1:1, 50 ml). Do zmesi sa pridá 28 % vodný amoniak (20 ml) a zmes sa 2 dni mieša pri izbovej teplote. Potom sa pridá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (30 ml) a zmes sa mieša 1 hodinu. Rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a získaný zvyšok sa rozdelí medzi zmes tetrahydrofuránu a etylacetátu (1:1, 100 ml) a vody (50 ml). Organická vrstva sa premyje nasýtenou soľankou (50 ml), suší sa nad síranom horečnatým a

koncentruje sa pri zníženom tlaku. Zvyšok (1,00 g) sa premyje horúcim metanolom a získa sa zlúčenina uvedená v názve (560 mg, výťažok 36 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 223,9 až 225,7 °C

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm, 300 Hz:

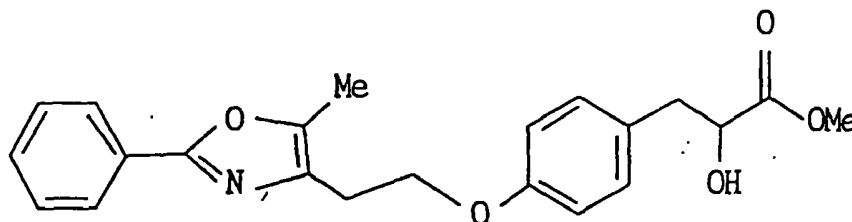
1,73 (3H, s), 2,34 (3H, s), 2,63 (1H, dd, $J=8,4$ a $12,9$ Hz), 2,89 (3H, m), 4,15 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,32 (1H, m), 6,81 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 6,97 (1H, široký singlet), 7,12 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,37 (1H, široký singlet), 7,48 (3H, m), 7,80-8,00 (3H, m)

Príklad 35

Metyl 2-hydroxy-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propionát

Hydrid sodný (60 % v oleji, 247 mg, 6,17 mmol) sa dvakrát premyje v *n*-hexáne (5,0 ml) pod atmosférou dusíka a suspenduje sa v *N,N*-dimetylformamide (50 ml) a ochladí sa ľadom. Do tejto suspenzie sa v priebehu 15 minút pridá metyl 3-(4-hydroxyfenyl)laktát (1,10 g, 5,61 mmol). Po 10 minútach skončí vývoj vodíka a pridá sa roztok etyl 2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)metánsulfonátu (1,74 g, 6,17 mmol) v *N,N*-dimetylformamide (50 ml). Zmes sa 3 hodiny mieša pri teplote 80 °C a po častiach sa pridáva voda (100 ml) a etylacetát (2x 100 ml). Získaná organická vrstva sa premyje nasýtenou soľankou (100 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa čistí

stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; n-hexán : etylacetát = 7 : 3) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (754,0 mg, výťažok 35 %) ako biela tuhá látka.



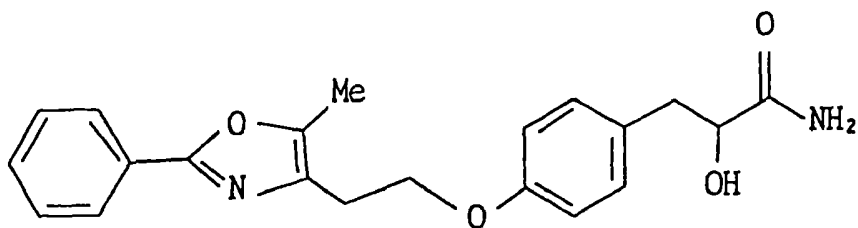
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,36 (3H, s), 2,66 (1H, d, $J=6,3$ Hz), 2,87-3,08 (4H, m),
3,76 (3H, s), 4,21 (2H, d, $J=6,7$ Hz), 4,41 (1H, m), 6,82
(2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,09 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,42 (3H, m),
7,97 (2H, m)

Príklad 36

2-hydroxy-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-
propiónamid

Metyl 2-hydroxy-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-
etoxy]fenyl]propionát (754 mg, 1,98 mmol) získaný v príklade
35 sa rozpustí v zmesi metanolu a tetrahydrofuránu (1:1, 6,0
ml). Do zmesi sa pridá 28 % vodný amoniak (3,0 ml) a zmes sa
2 dni mieša pri izbovej teplote. Potom sa pridá 1N vodný
roztok hydroxidu sodného (1,0 ml) a zmes sa mieša 1 hodinu.
Reakčná zmes sa rozdelí medzi zmes tetrahydrofuránu a
etylacetátu (1:1, 30 ml) a vody (10 ml). Organická vrstva sa
premyje nasýtenou soľankou (10 ml), suší sa nad síranom
horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku a získa sa
zlúčenina uvedená v názve (700 mg, výťažok 96 %) ako biela
tuhá látka.



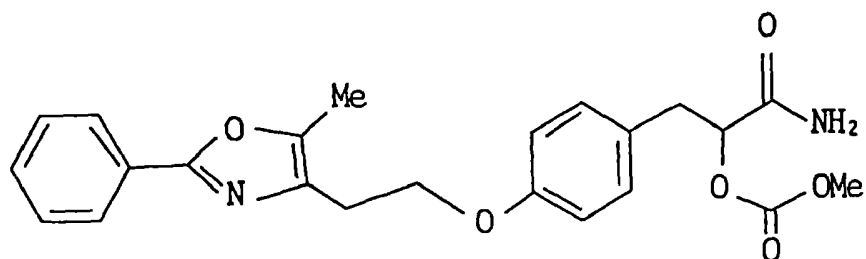
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) δ ppm, 300 Hz:

2,35 (3H, s), 2,61 (1H, dd, $J=8,1$ a $13,8$ Hz), 2,86 (1H, dd, $J=3,6$ a $13,8$ Hz), 2,90 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,92 (1H, m), 4,16 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 5,31 (1H, d, $J=6,0$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,06–7,13 (4H, m), 7,48 (3H, m), 7,89 (2H, m)

Príklad 37

2-metoxycarbonyloxy-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propiónamid

Do roztoku 2-hydroxy-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónamidu (550 mg, 1,50 mmol) získaného v príklade 36 v zmesi dichlórmetánu a tetrahydrofuránu (1:1, 50,0 ml) sa pridá za chladenia ľadom ekvivalent metylchlórformiátu a nechá sa prebehnúť reakcia. Zmes sa 1 hodinu mieša a reakčná zmes sa zriedi etylacetátom (100 ml) a postupne sa premyje nasýtenou soľankou, 1N kyselinou chlorovodíkovou, nasýteným vodným roztokom hydrogénuhličitanu sodného a nasýtenou soľankou. Zmes sa suší nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; dichlórmetán : metanol = 98 : 2) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (110,0 mg, výťažok 17 %) ako biela tuhá látka.



teplota topenia: 171,3 až 173,6 °C

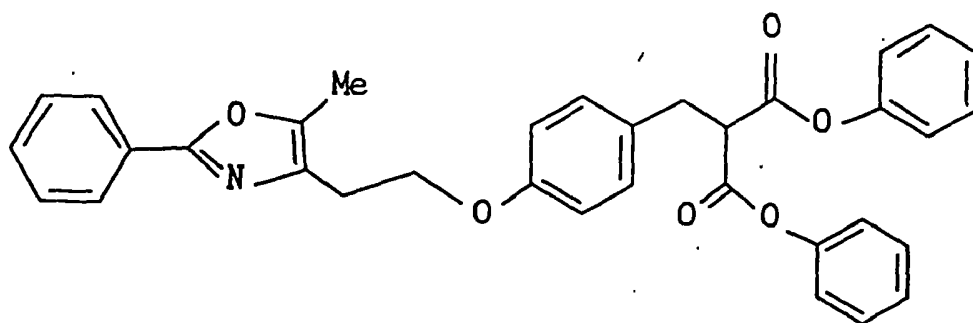
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,37 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,09 (1H, dd, $J=6,6$ a 14,5 Hz), 3,20 (1H, dd, $J=4,2$ a 14,5 Hz), 3,76 (3H, s), 4,21 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 5,22 (1H, dd, $J=4,2$ a 6,6 Hz), 5,36 (1H, široký singlet), 6,83 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,11 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,41 (3H, m), 7,97 (2H, m)

Príklad 38

Difenyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonát

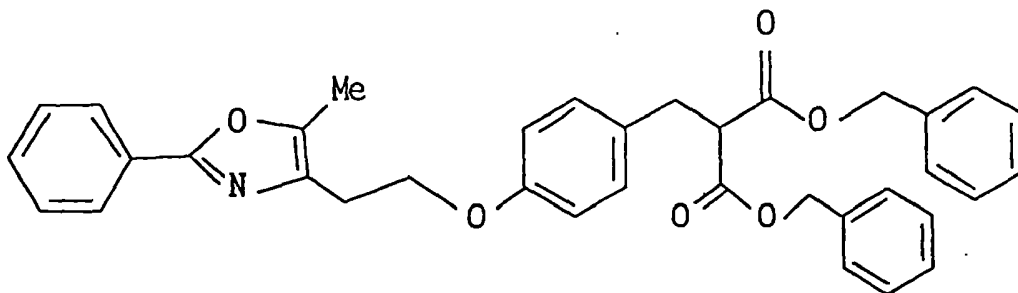
Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví spôsobom opísaným v WO95/18125.



Príklad 39

Dibenzyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonát

Zlúčenina uvedená v názve sa pripraví spôsobom opísaným v WO95/18125.



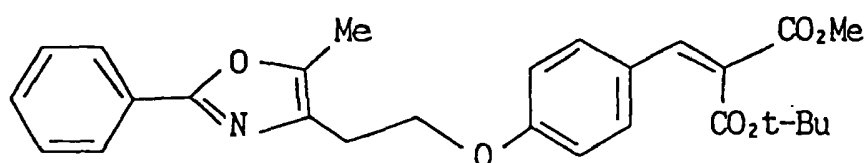
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,38 (3H, s), 2,98 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,20 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 3,74 (1H, t, $J=8,6$ Hz), 4,22 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 5,11 (4H, s), 6,78 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,06 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,15–7,35 (10H, m), 7,42 (3H, m), 8,01 (2H, m)

Príklad 40

terc.butylmetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-benzylidén]malonát

Do roztoku [(5metyl-2-fenyloxazol-4-yl)etoxy]benzaldehydu (4,0 g, 13,1 mmol) v toluéne sa pridá kyselina octová (0,41 ml, 6,5 mmol), piperidín (0,64 ml, 6,5 mmol) a terc.butyl metylmalonát (2,8 ml, 15,6 mmol). Voda sa odstráni v Dean-Starkovom zachytávači a zmes sa 1,5 hodiny zohrieva pod spätným chladičom. Po skončení reakcie sa pridá toluén (30 ml) a zmes sa premyje vodou (3x 20 ml) a nasýtenou soľankou (50 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Surový produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; n-hexán : etylacetát = 75 : 25) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (5,4 g, výťažok 89 %, zmes geometrických izomérov 1:1) ako svetložltý olej.



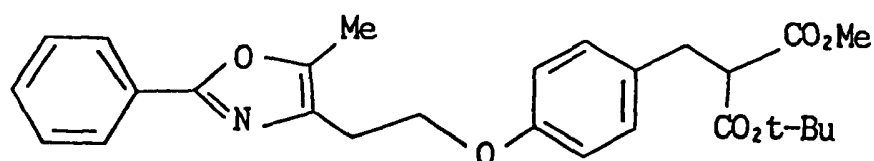
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,52, 1,54 (9H, 2s), 2,37 (3H, s), 2,99 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,82, 3,83 (3H, s), 4,27, 4,28 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 6,88 (2H, 2d, $J=8,8$ Hz), 7,34-7,48 (5H, m), 7,56, 7,57 (1H, s), 7,98 (2H, m)

Príklad 41

terc.butylmetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-benzyl]malonát

Do suspenzie 10 % paládium-uhlíka (1,1 g) v tetrahydrofuráne (4,0 ml) sa pridá zmesový roztok terc.butylmetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylidén]malonátu v zmesi metanolu a tetrahydrofuránu (2:1, 36,0 ml) a zmes sa mieša 14 hodín pri izbovej teplote pod tlakom vodíka (3 atmosféry). Po skončení reakcie sa katalyzátor paládium-uhlík odfiltruje cez celit a filtrát sa koncentruje pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (5,4 g, kvantitatívna) ako žltý olej.



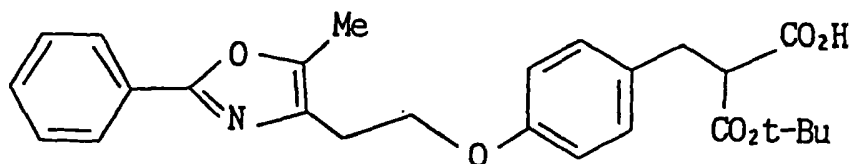
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,39 (9H, s), 2,38 (3H, s), 3,00 (2H, m), 3,10 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 3,51 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 3,68 (3H, s), 4,23 (2H, m), 6,80 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,09 (2H, d, $J=8,3$ Hz), 7,42 (3H, m), 8,01 (2H, m)

Príklad 42

2-terc.butyloxykarbonyl 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propionát

Do roztoku terc.butylmetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylidén]malonátu (5,4 g, 11,5 mmol) získaného v príklade 41 v metanole (30,0 ml) sa pridá 1N vodný roztok hydroxidu sodného (13 ml, 12,7 mmol) a zmes sa mieša 24 hodín pri izbovej teplote. Do reakčnej zmesi sa pri 0 °C pridá 1N kyselina chlorovodíková a voda a zmes sa extrahuje chloroformom (3x 20 ml). Organická vrstva sa premyje vodou (50 ml) a nasýtenou solankou (50 ml) a suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Surový produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; n-hexán : etylacetát = 8 : 2 → chloroform : metanol = 9 : 1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (4,50 g, výťažok 87 %) ako bezfarebná amorfná látka.



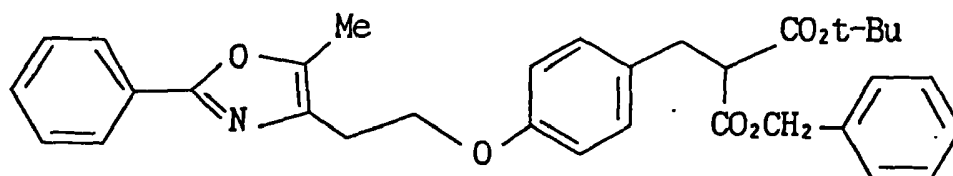
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,40 (9H, s), 2,36 (3H, m), 2,96 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,14 (2H, d, $J=7,4$ Hz), 3,56 (1H, t, $J=7,4$ Hz), 4,16 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,79 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,11 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,42 (3H, m), 7,96 (2H, m)

Príklad 43

Benzyl terc.butyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-benzyl]malonát

Do roztoku 2-terc.butyloxykarbonyl 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionátu (1,0 g, 2,2 mmol) získaného v príklade 42 v dimetylformamide (8 ml) sa pridá hydrogénuhlčitan sodný (744 mg, 8,9 mmol) a benzylbromid (0,29 ml, 2,4 mmol) a zmes sa mieša 3 dni pri izbovej teplote. Do reakčnej zmesi sa pridá etylacetát (50 ml) a zmes sa premyje vodou (3x 15 ml) a nasýtenou soľankou (20 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Surový produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; n-hexán : etylacetát = 8 : 2) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,1 g, výťažok 93 %) ako bezfarebné kryštály.



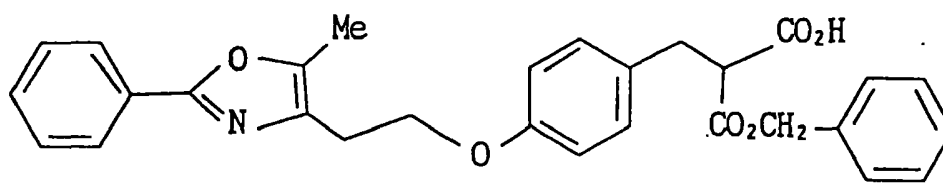
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,33 (9H, s), 2,37 (3H, m), 2,96 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,11 (2H, d, $J=7,9$ Hz), 3,56 (1H, t, $J=7,9$ Hz), 4,21 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 5,07 (2H, d, $J=12,3$ Hz), 5,14 (1H, d, $J=12,3$ Hz), 6,78 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,07 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,26-7,32 (5H, m), 7,41 (3H, m), 7,97 (2H, m)

Príklad 44

2-benzyloxykarbonyl 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionát

Do roztoku benzyl terc.butyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonátu (2,5 g, 4,7 mmol) získaného v príklade 43 v chloroforme (30 ml) sa pri 0 °C pridá kyselina trifluóroctová (21,5 ml, 0,28 mmol) a zmes sa mieša 2,5 hodiny pri izbovej teplote. Reakčná zmes sa koncentruje pri zníženom tlaku a pridá sa chloroform (150 ml). Zmes sa premyje vodou (4x 30 ml) a nasýtenou soľankou (30 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Surový produkt sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; n-hexán : etylacetát = 8 : 2 → chloroform : metanol = 9 : 1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (2,1 g, výťažok 92 %) ako bezfarebná amorfná látka.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,32 (3H, s), 2,92 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,15 (2H, d, $J=7,7$ Hz), 3,67 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 4,09 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 5,09 (2H, s), 6,72 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,03 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,19-7,25 (5H, m), 7,36 (3H, m), 7,91 (2H, m)

Príklad 45

Izopropyl 4-nitrobenzyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]benzylidén]malonát

(Stupeň 1)

4-nitrobenzyl izopropylmalonát

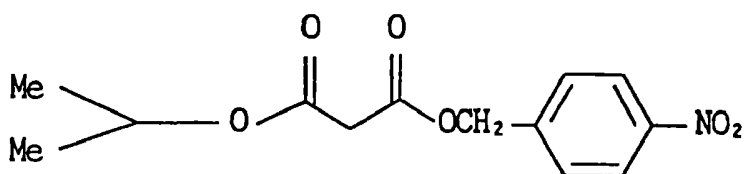
1N kyselina chlorovodíková (200 ml) a etylacetát (200 ml) sa pridajú k horečnatej soli 4-nitrobenzylmalonátu (28 g, 56 mmol). Organická vrstva sa rozdelí, premyje sa nasýtenou

solankou (2x 50 ml) a suší sa nad síranom horečnatým. Etylacetát sa odparí a získa sa tuhá biela látka (23,2 g, výťažok 87 %).

Získaná tuhá látka (13 g, 55 mmol) sa suspenduje v dichlórmetáne (100 ml). Postupne a za chladenia ľadom sa pridá dimetylformamid (1 ml) a oxalylchlorid (8,9 g). Zmes sa mieša 1,5 hodiny pri izbovej teplote a rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a získa sa žltý olej (15,5 g).

Získaný olej (7,8 g, 27,3 mmol) sa rozpustí v dichlórmetáne (100 ml) a za chladenia ľadom sa pridá izopropylalkohol (100 ml) a potom trietylamin (7,6 ml, 54,6 mmol) a nasleduje miešanie 1 hodinu.

Rozpúšťadlo sa odparí pri zníženom tlaku a pridá sa etylacetát (100 ml) a nasýtená solanka (100 ml). Organická vrstva sa oddelí, premyje nasýtenou solankou (50 ml) a suší sa nad síranom horečnatým. Etylacetát sa odparí pri zníženom tlaku. Získaný hnedý olej sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán : etylacetát = 75 : 25) a frakcia obsahujúca príslušnú látku sa koncentruje pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (6,62 g, výťažok 86 %) ako žltý olej.



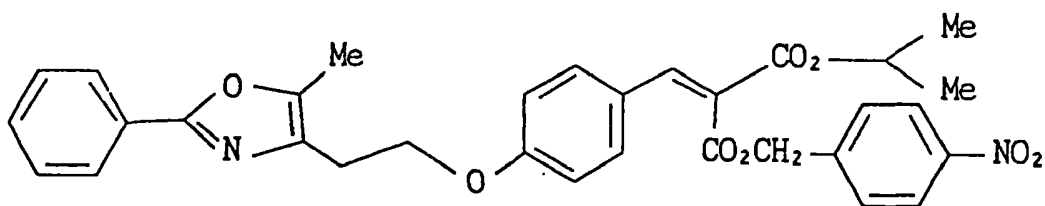
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,25 (6H, d, $J=6,0$ Hz), 3,44 (2H, s), 5,01–5,11 (1H, m),
5,28 (2H, s), 7,54 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 8,23 (2H, d, $J=8,7$ Hz)

(Stupeň 2)

Izopropyl 4-nitrobenzyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]benzylidén]malonát

Do roztoku 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzaldehydu (3,59 g, 11,7 mmol) pripraveného podľa postupu opísaného v WO95/18125 v toluéne (40 ml) sa pridá 4-nitrobenzyl izopropylmalonát (4g, 14 mmol) získaný v stupni 1, kyselina sírová (351 mg) a piperidín (498 mg). Voda sa odstráni v Dean-Starkovom zachytávači a zmes sa zohrieva pod spätným chladičom. Po 2 hodinách sa pri zníženom tlaku odparí toluén. Získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán : etylacetát = 65 : 35) a frakcie obsahujúce príslušnú látku sa koncentrujú pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (5,24 g, výťažok 66 %) ako žltý olej.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,20-1,30 (6H, m), 2,37 (3H, s), 2,99 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 4,21-4,30 (2H, m), 5,11-5,29 (1H, m), 5,37 (2H, d, $J=5,7$ Hz), 6,79-6,92 (2H, m), 7,28-7,57 (7H, m), 7,70 (1H, s), 7,93-8,00 (2H, m), 8,18-8,26 (2H, m)

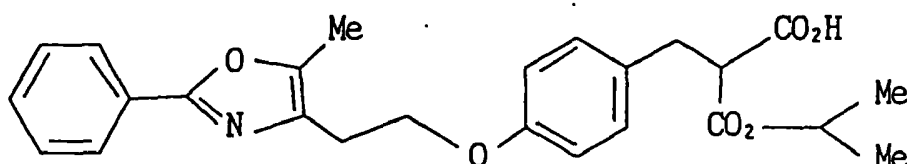
Príklad 46

2-izopropoxykarbonyl 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónová kyselina

Izopropyl 4-nitrobenzyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylidén]malonát (5 g, 8,77 mmol) získaný

v príklade 45 sa rozpustí v zmesovom rozpúšťadle metanol-tetrahydrofurán (40 ml - 15 ml) a pridá sa 5 % paládium-uhlík (1 g) a nasleduje hydrogenizácia pri izbovej teplote pod tlakom (3 kgf/cm²).

Po 4 hodinách sa katalyzátor filtruje cez celit a filtrát sa koncentruje pri zníženom tlaku. Zvyšok sa eluuje stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán : etylacetát = 9 : 1) a frakcia obsahujúca príslušnú látku sa koncentruje pri zníženom tlaku a získa sa surový vyčistený produkt (600 mg) ako žltý olej. Do tohto produktu sa pridá izopropyléter (2 ml) a vyzrážané kryštály sa oddelia filtráciou a sušením sa získa zlúčenina uvedená v názve (469 mg, výťažok 12 %) ako biele kryštály.



¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm, 300 Hz:

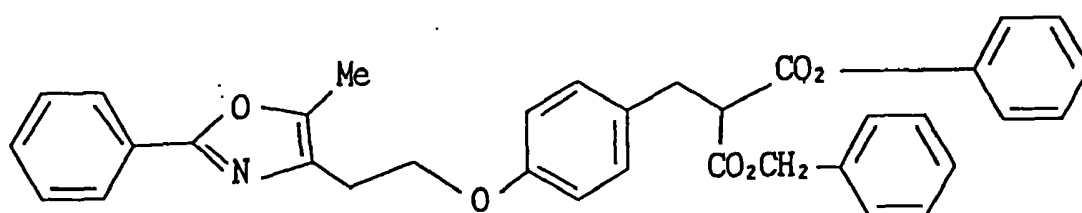
1,16 (3H, d, J=6,3 Hz), 1,21 (3H, d, J=6,3 Hz), 2,36 (3H, s), 2,96 (2H, t, J=6,6 Hz), 3,17 (2H, d, J=7,8 Hz), 3,61 (1H, t, J=7,5 Hz), 4,16 (2H, t, J=6,6 Hz), 4,95-5,15 (1H, m), 6,79 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,11 (2H, d, J=8,7 Hz), 7,35-7,47 (3H, m), 7,94-8,01 (2H, m)

Príklad 47

Benzylfenyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolylium)etoxy]benzyl]-malonát

2-benzyloxykarbonyl 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolylium)etoxy]fenyl]propionát (1 g, 2,06 mmol) získaný v príklade 44, fenol (194 mg, 2,06 mmol), vo vode rozpustný hydrochlorid karbodiimidu (474 mg, 2,47 mmol), dimetylaminopyridín (52 mg)

a práškovej molekulárne sitá 4A (1 g) sa pri izbovej teplote pridajú do dichlórmetánu (12 ml). Zmes sa mieša 10 hodín pri izbovej teplote a koncentruje sa pri zníženom tlaku. Získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán : etylacetát = 75 : 25) a frakcia obsahujúca príslušnú látku sa koncentruje pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,1 g, výťažok 95 %) ako bezfarebný olej.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

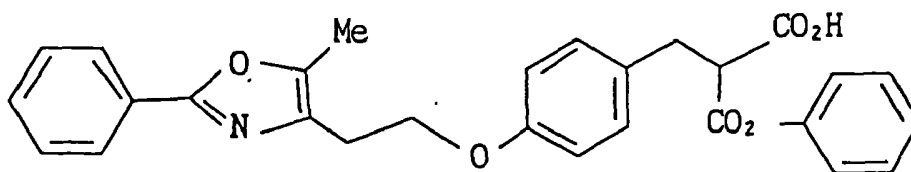
2,37 (3H, s), 2,97 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,28 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 3,89 (1H, t, $J=8,0$ Hz), 4,22 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 5,19 (2H, s), 6,80-6,89 (4H, m), 7,10-7,45 (13H, m), 7,92-8,00 (2H, m)

Príklad 48

2-fenoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónová kyselina

Benzylfenyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-benzyl]malonát (1 g, 1,9 mmol) získaný v príklade 47 sa pridá do etylacetátu (10 ml). Pridá sa 5 % paládium-uhlík a pri izbovej teplote a za atmosferického tlaku sa uskutoční katalytická hydrogenizácia.

Po 7 hodinách sa katalyzátor odfiltruje cez celit a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku. K zvyšku sa pridá dietyléter (4 ml) a vyzrážané kryštály sa oddelia filtráciou a sušia sa a získa sa zlúčenina uvedená v názve (680 mg, výťažok 74 %) ako biele kryštály.



teplota topenia: 144,4 až 145,8

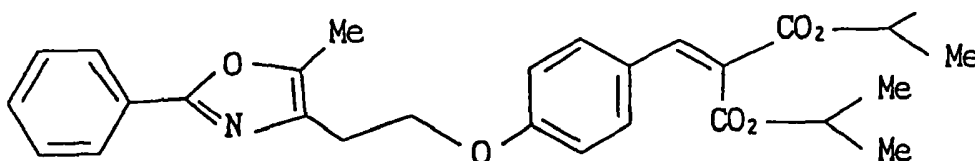
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

2,36 (3H, s), 2,98 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,29 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 3,88 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 4,16 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 6,97 (2H, d, $J=7,2$), 7,16–7,42 (8H, m), 7,94–8,00 (2H, m)

Príklad 49

Dizopropyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylidén]malonát

Do roztoku 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzaldehydu (3,07 g, 10 mmol) pripraveného podľa postupu opísaného v W095/18125 v toluéne (40 ml) sa pridá diizopropylmalonát (1,88 g, 10 mmol), kyselina octová (300 mg) a piperidín (425 mg). Voda sa odstráni v Dean-Starkovom zachytávači a zmes sa zohrieva pod spätným chladičom. Po 8 hodinách sa pri zníženom tlaku odparí toluén. Získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán : etylacetát = 75 : 25) a frakcie obsahujúce príslušnú látku sa koncentrujú pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (4,2 g, výťažok 88 %) ako žltý olej.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

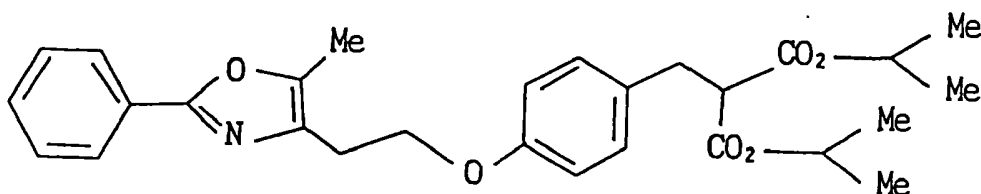
1,29 (6H, d, $J=6,0$ Hz), 1,30 (6H, d, $J=6,0$ Hz), 2,37 (3H, s), 2,98 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 4,28 (2H, t, 6,6 Hz), 5,08-5,30 (2H, m), 6,88 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,35-7,46 (5H, m), 7,60 (1H, s), 7,93-8,00 (2H, m)

Príklad 50

Dizopropyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]-malonát

Dizopropyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-benzylidén]malonát (4 g, 8,4 mmol) pripravený v príklade 49 sa rozpustí v metanole (30 ml). Pridá sa 5 % paládium-uhlík (400 mg) a pri izbovej teplote a tlaku 3 kgf/cm² sa uskutoční katalytická hydrogenizácia.

Po 8 hodinách sa katalyzátor filtruje cez celit a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistí stípcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán : etylacetát = 8 : 2) a frakcia obsahujúca príslušnú látku sa koncentruje pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (4,0 g, výťažok 99 %) ako svetložltý olej.



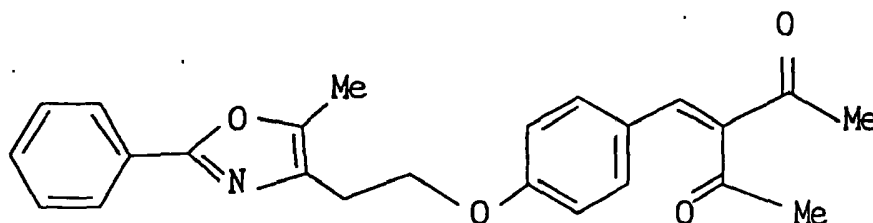
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,16 (6H, d, $J=6,0$ Hz), 1,20 (6H, d, $J=6,0$ Hz), 2,36 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,11 (2H, d, 8,1 Hz), 3,52 (1H, t, $J=7,7$ Hz), 4,20 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,93-5,05 (2H, m), 6,80 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,10 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,35-7,48 (3H, m), 7,93-8,01 (2H, m)

Príklad 51

3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylidén]pentán-2,4-dión

Do roztoku 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzaldehydu (3,07 g, 10 mmol) pripraveného podľa postupu opísaného v WO95/18125 v toluéne (40 ml) sa pridá 2,4-pentadión (1,2 g, 12 mmol), kyselina octová (300 mg) a piperidín (425 mg). Voda sa odstráni v Dean-Starkovom zachytávači a zmes sa zohrieva pod spätným chladičom. Po 5 hodinách sa pri zníženom tlaku odparí toluén. Získaný zvyšok sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán : etylacetát = 1 : 1) a frakcie obsahujúce príslušnú látku sa koncentrujú pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (2,3 g, výťažok 60 %) ako žltý olej.



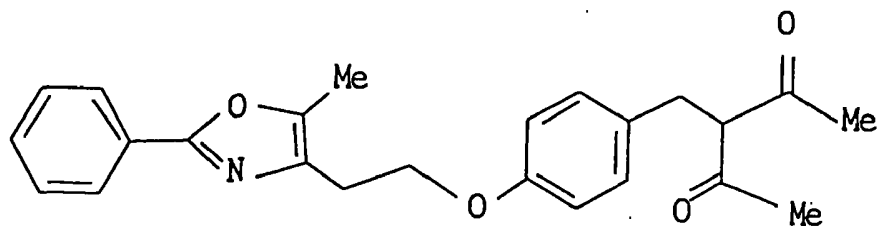
Príklad 52

3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]pentán-2,4-dión

3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylidén]-pentán-2,4-dión (2 g, 5,1 mmol) pripravený v príklade 51 sa rozpustí v metanole (30 ml). Pridá sa 5 % paládium-uhlík (400 mg) a pri izbovej teplote a tlaku 3 kgf/cm² sa uskutoční katalytická hydrogenizácia.

Po 5 hodinách sa katalyzátor filtruje cez celit a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistí

stípcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán : etylacetát = 3 : 2) a frakcia obsahujúca príslušnú látku sa koncentruje pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (1,74 g, výťažok 87 %) ako svetložltý olej tautoméru (ketozlúčenina : enolová zlúčenina = 37 : 63).



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

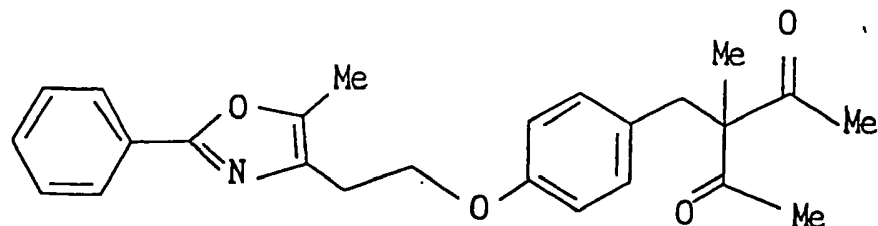
2,06 (3,78H, s), 2,11 (2,22H, s), 2,37 (3H, s), 2,92-3,03 (2H, m), 3,08 (0,74H, d, $J=7,8$ Hz), 3,57 (1,26H, s), 3,95 (0,37H, t, $J=7,5$ Hz), 4,18-4,26 (2H, m), 6,78-6,94 (2H, m), 6,99-7,08 (2H, m), 7,37-7,50 (3H, m), 7,93-8,01 (2H, m)

Príklad 53

3-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]-pentán-2,4-dión

3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]pentán-2,4-dión (2 g, 5,1 mmol) pripravený v príklade 52 sa rozpustí v acetóne (20 ml) a pri izbovej teplote sa pridá uhličitan draselný (800 mg) a metyljodid (5 ml) a nasleduje zohrievanie pod spätným chladičom.

Po 8 hodinách sa katalyzátor odfiltruje a filtrát sa koncentruje za zníženého tlaku. Zvyšok sa čistí stípcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán : etylacetát = 7 : 3) a frakcia obsahujúca príslušnú látku sa koncentruje pri zníženom tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (670 mg, výťažok 86 %) ako svetložltý olej.



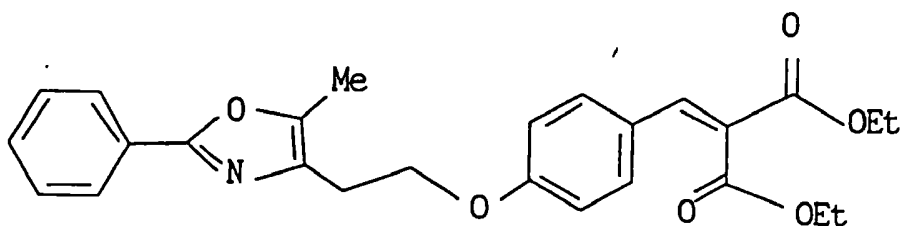
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,27 (3H, s), 2,09 (6H, s), 2,36 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,10 (2H, s), 4,20 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,78 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 6,96 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,38-7,44 (3H, m), 7,94-8,00 (2H, m)

Príklad 54

Dietyl 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylidén]-malonát

4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzaldehyd (8,0 g, 26,0 mmol) pripravený podľa postupu opísaného v WO95/18125, dietylmalonát (4,79 g, 29,9 mmol), kyselina octová (1,04 ml) a piperidín (1,03 ml) sa zmiešajú. Voda sa odstráni v Dean-Starkovom zachytávači a zmes sa zohrieva pod spätným chladičom. Po 3,5 hodinách sa odparí toluén a získaný zvyšok sa rekryštalizuje zo zmesi etylacetátu a hexánu a získa sa zlúčenina uvedená v názve (9,55 g, výťažok 82 %) ako svetlé bieložlté kryštály.



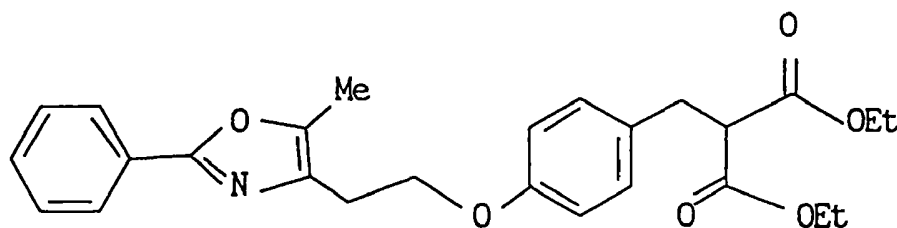
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,31 (6H, m), 2,37 (3H, s), 2,98 (2H, t, $J=6,6$ Hz),
4,19-4,39 (6H, m), 6,88 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,32-7,50
(5H, m), 7,65 (1H, s), 7,97 (2H, m)

Príklad 55

Dietyl 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonát

Dietyl 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylidén]malonát (9,55 g, 21,3 mmol) získaný v príklade 54 sa rozpustí v metanole (48 ml) a tetrahydrofuráne. Pridá sa 5 % paládium-uhlík a zmes sa intenzívne mieša pri normálnej teplote a pod atmosférou vodíka ($3,1 \text{ kgf/cm}^2$). Po 1,5 hodine sa katalyzátor odfiltruje. Rozpúšťadlo sa odparí a získa sa surová tuhá látka. Rekryštalizáciou zo zmesi etylacetátu a hexánu sa získa zlúčenina uvedená v názve (5,23 g, výťažok 55 %) ako biele kryštály.



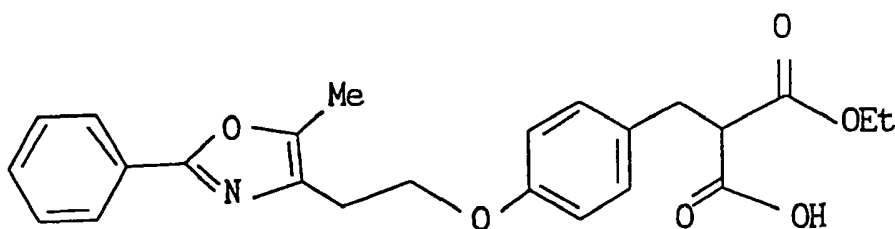
teplota topenia: 69,8 až 70,5 °C

1,27 (6H, d, $J=7,1$ Hz), 2,43 (3H, s), 3,02 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,20 (2H, d, $J=7,8$ Hz), 3,64 (1H, t, $J=7,8$ Hz), 4,20 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,21 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,27 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 6,87 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,16 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,47 (3H, m), 8,04 (2H, m)

Príklad 56

3-etoxykarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propiónová kyselina

Dietyl 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]-malonát (4,60 g, 10,2 mmol) získaný v príklade 55 sa rozpustí v zmesovom rozpúšťadle etanolu (50 ml) a tetrahydrofuránu (25 ml) a zmes sa mieša 18 hodín pri izbovej teplote. Rozpúšťadlo sa odparí a získa sa surová tuhá látka. Táto surová látka sa rozpustí pridaním vody (20 ml) 1N hydroxidu sodného (30 ml). Potom sa pri 0 °C pridá 1N kyselina chlorovodíková a zmes sa trikrát extrahuje etylacetátom (30 ml). Extrahovaná organická vrstva sa premyje soľankou, suší sa nad síranom sodným a koncentruje sa do sucha a získa sa zlúčenina uvedená v názve (4,7 g), ktorá sa čistí a koncentruje chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; chloroform : metanol = 100 : 1 → 50 : 1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve. Táto zlúčenina sa rozpustí v 1N hydroxide sodnom (10 ml) a dvakrát sa premyje etylacetátom (30 ml). K vodnej vrstve sa pridá 1N kyselina chlorovodíková a zmes sa trikrát extrahuje etylacetátom (30 ml). Extrahovaná organická vrstva sa premyje soľankou, suší sa nad síranom sodným a koncentruje sa do sucha a získa sa zlúčenina uvedená v názve (2,91 g, výťažok 67 %) ako biele kryštály.



teplota topenia: 95,1 až 96,0 °C

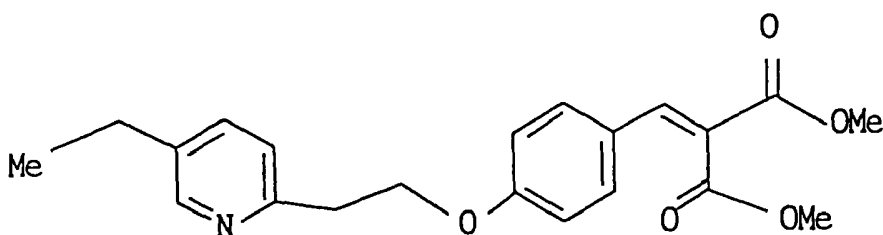
$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,15 (6H, t, $J=7,1$ Hz), 2,30 (3H, s), 2,90 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,12 (2H, d, $J=7,6$ Hz), 3,58 (1H, t, 7,6 Hz), 4,07-4,14 (4H, m), 6,74 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,05 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,36 (3H, m), 7,90 (2H, m)

Príklad 57

Dimetyl 4-[2-(5-etyl-2-pyridyl)etoxy]benzylidén]malonát

4-[2-(5-etyl-2-pyridyl)etoxy]benzaldehyd (8,0 g, 31,4 mmol) pripravený podľa japonskej bezprieskumovej prihlášky č. 63-139182, dimetylmalonát (6,21 g, 47,1 mmol), kyselina octová (1,0 ml) a piperidín sa zmiešajú. Voda sa odstráni v Dean-Starkovom zachytávači a zmes sa zohrieva pod spätným chladičom. Po 40 minútach sa odparí toluén a zvyšok sa čistí a koncentruje stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán : etylacetát = 7 : 3 $\rightarrow$ 1 : 1 $\rightarrow$ 1 : 2) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (6,31 g, výťažok 54 %) ako hnedý olej.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

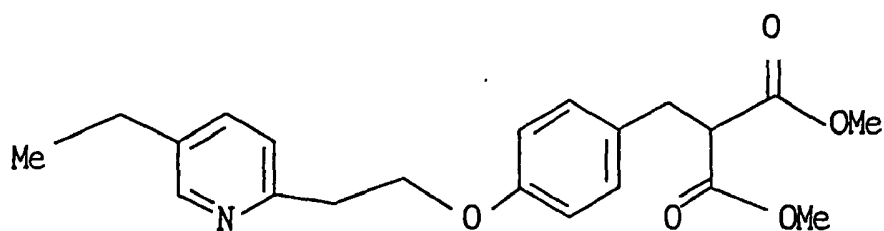
1,26 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 2,64 (2H, q, $J=7,6$ Hz), 3,23 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,83 (3H, s), 3,85 (3H, s), 4,38 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 6,89 (2H, d, $J=9,0$ Hz), 7,17 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,36 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,46 (1H, dd, $J=2,1$ a 8,1 Hz), 7,69 (1H, s), 8,39 (1H, d, $J=1,8$ Hz)

Príklad 58

Dimetyl 4-[2-(5-etyl-2-pyridyl)etoxy]benzylmalonát

Dimetyl 4-[2-(5-etyl-2-pyridyl)etoxy]benzylidén]malonát (6,3 g, 17,1 mmol) získaný v príklade 57 sa rozpustí v metanole (30 ml) a dioxáne (30 ml). Pridá sa hydroxid

paládnatý (1 g) a zmes sa intenzívne mieša pri izbovej teplote pod atmosférou vodíka ($3,1 \text{ kgf/cm}^2$). Po 5,5 hodinách sa katalyzátor odfiltruje. Rozpúšťadlo sa odparí a získa sa surová tuhá látka, ktorá sa čistí stĺpcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán : etylacetát = 7 : 3) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (4,60 g, výťažok 73 %) ako žltohnedý olej.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

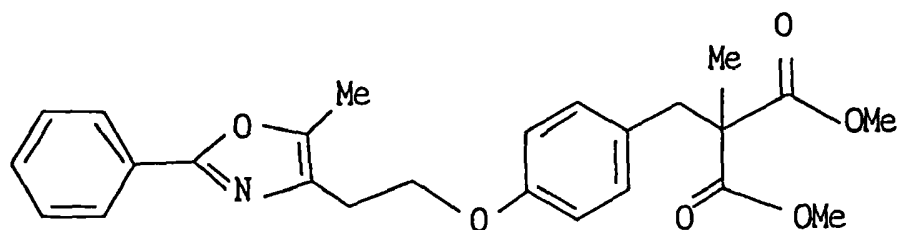
1,24 (3H, t, $J=7,6$ Hz), 2,63 (2H, q, $J=7,5$ Hz), 3,14 (2H, d, $J=7,5$ Hz), 3,21 (3H, t, $J=6,6$ Hz), 3,61 (1H, t, $J=6,8$ Hz), 3,69 (6H, s), 4,31 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 6,81 (2H, d, $J=9,6$ Hz), 7,08 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,18 (1H, d, $J=8,1$ Hz), 7,45 (1H, dd, $J=2,1$ a $7,8$ Hz), 8,39 (1H, d, $J=2,1$ Hz)

Príklad 59

Dimetyl 2-metyl-2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-benzyl]malonát

Dimetyl 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl-malonát (4,24 g, 10,0 mmol) pripravený podľa spôsobu opísaného v W095/18125 sa rozpustí dimetylformamide (40 ml) a pri 0°C sa pridá hydrid sodný (60 % v oleji, 480 mg, 12,0 mmol) a zmes sa 2 hodiny mieša. Pri izbovej teplote sa pridá metyljodid (0,93 ml, 15,0 mmol) a po 2,5 hodinách sa pridá 1N hydrogénsíran sodný (100 ml). Zmes sa trikrát extrahuje etylacetátom. Extrahovaná organická vrstva sa premyje

soľankou, suší sa nad síranom sodným a koncentruje sa do sucha a získa sa surová zlúčenina uvedená v názve, ktorá sa čistí a koncentruje stípcovou chromatografiou na silikagéli (elučné činidlo; hexán : etylacetát = 10 : 1 → 7 : 1 → 5 : 1) a získa sa zlúčenina uvedená v názve (2,71 g, výťažok 62 %) ako biela tuhá látka.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

1,32 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,15 (2H, s), 3,71 (6H, s), 4,21 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 6,79 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 6,99 (2H, d, $J=6,6$ Hz), 7,43 (3H, m), 7,97 (2H, m)

Príklad 60

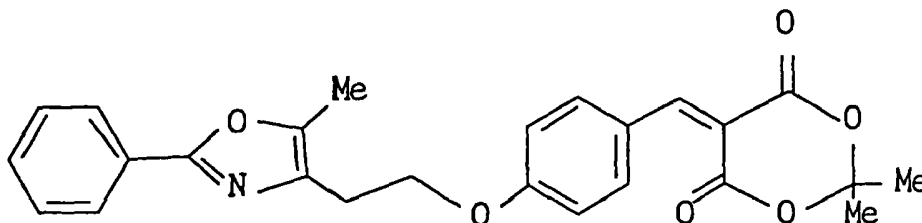
2-metoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propiónová kyselina

(Stupeň 1)

5-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylidén]-Meldrumova kyselina

Do roztoku 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-benzylbenzaldehydu (15,4 g, 50,0 mmol) pripraveného podľa postupu opísaného v W095/18125 v toluéne (200 ml) sa pridá Meldrumova kyselina (6,49 g, 45 mmol), kyselina octová (1,5 g), piperidín (2,1 g) a prášok molekulárnych sít 3A (10 g). Zmes sa mieša pri izbovej teplote. Po 5 hodinách sa prášok molekulárnych sít 3A odfiltruje a filtrát sa premyje 10 %

kyselinou chlorovodíkovou (50 ml) a nasýtenou solankou (3x 50 ml), suší sa nad síranom horečnatým a koncentruje sa za zníženého tlaku. K zvyšku sa pridá dietyléter (100 ml) a vyzrážané kryštály sa oddelia filtráciou a sušením sa získa zlúčenina uvedená v názve (14,4 g, výťažok 67 %) ako žlté kryštály.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

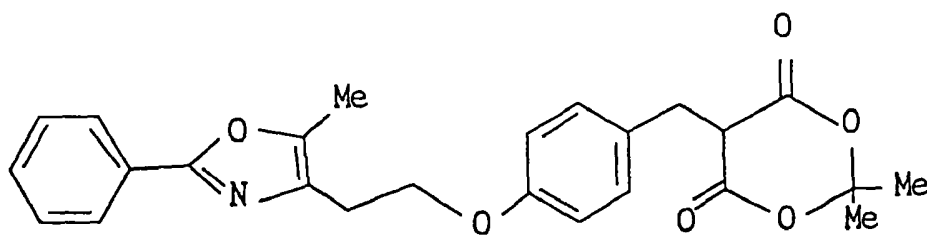
1,78 (6H, s), 2,38 (3H, s), 3,02 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 4,37 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 6,98 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,35–7,46 (3H, m), 7,94–8,01 (2H, m), 8,21 (2H, d, $J=9,0$ Hz), 8,36 (1H, s)

(Stupeň 2)

5-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]Meldrumova kyselina

5-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylidén]-Meldrumova kyselina (14,4 g, 33 mmol) získaná v stupni 1 sa rozpustí v v zmesi dioxánu a metanolu (100 ml-50 ml). Pridá sa 5 % paládium-uhlík (3,0 g) a pri izbovej teplote a pod tlakom 3 kgf/cm^2 sa uskutoční katalytická hydrogenizácia.

Po 4 hodinách sa katalyzátor filtruje cez celit a rozpúšťadlo sa odparí za zníženého tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (14 g, výťažok 98 %) ako biela tuhá látka.



$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm, 300 Hz:

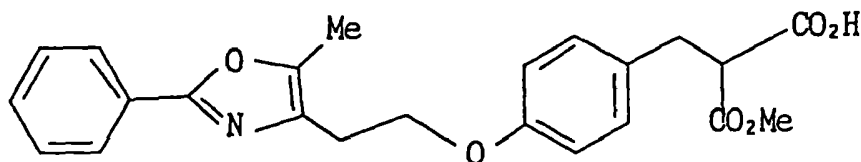
1,46 (3H, s), 1,71 (3H, s), 2,36 (3H, s), 2,96 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,42 (2H, d, $J=4,8$ Hz), 3,70 (1H, d, $J=5,0$ Hz), 4,21 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 6,82 (2H, d, $J=8,7$ Hz), 7,21 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,38–7,46 (3H, m), 7,93–8,00 (2H, m)

(Stupeň 3)

2-metoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propiónová kyselina

5-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]-

Meldrumova kyselina (14,0 g, 34,2 mmol) získaná v stupni 2 sa rozpustí v metanole (300 ml) a zmes sa refluxuje za zohrievania 17 hodín. Reakčná zmes sa koncentruje za zníženého tlaku a získa sa zlúčenina uvedená v názve (13,1 g) ako biela tuhá látka.



Referenčný príklad 1

Dimetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]-malonát

Zlúčenina uvedená v názve sa získa podľa príkladu 1' opísanom v WO95/18125.

Skúšala sa citlivosť inzulínu na účinnosť zlúčenín I'.

Experimentálny príklad 1

Hodnotenie citlivosti inzulínu použitím buniek 3T3-L1

Bunky 3T3-L1 (zakúpené u American Type Culture Collection), ktoré boli v $n=x+3$ pasáži a subkultivované, kým sa nedosiahla pasáž $n=x+8$. Bunky boli zmrazené v kvapalnom dusíku, roztopené a subkultivované do $n=x+11$.

Pridal sa 0,05 % trypsín-0,53 mM etyléndiamíntetraoctová kyselina (EDTA) a bunky sa odobrali. Bunky sa suspendovali v Dulbeccovom modifikovanom Eaglovom médiu (DMEM) [5% fetálne hovädzie sérum (FBS), pridané 5,6 mM glukózy], umiestnili sa do 24 jamôk platničky pri koncentrácii $0,5 \times 10^5$ buniek/jamku a kultivovali sa. Po dvoch dňoch sa médium zmenilo na DMEM [5% FBS, pridané 5,6 mM glukózy] obsahujúce 1 μM dexametazónu a 0,5 mM izobutylmetylxantínu a inkubácia pokračovala dva dni.

Testované zlúčeniny sa rozpustili v dimetylsulfoxide a zriedili sa 1000 násobkom DMEM [2% FBS, prídavok 5,6 mM glukózy], obsahujúcim inzulín (10 ng/ml) pre získanie jeho finálnej koncentrácie 0 nM - 10 μM , a pridali sa k bunkám a bunky sa inkubovali 4 dni.

Po inkubácii sa pridal izopropanol, 200 μl na jamku a bunky sa rozrušili ultrazvukovou sondou. Množstvo triglyceridu sa stanovilo použitím súpravy pre stanovenie triglyceridov.

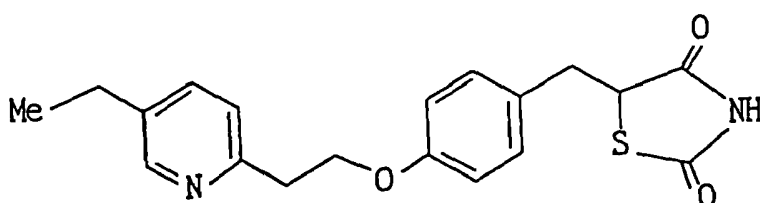
Aktivita zlúčenín sa stanovila výpočtom relatívneho zvýšenia triglyceridu dosiahnutého každou zlúčeninou, pričom základom bolo dosiahnutie použitím 10 μM pioglitazónu, ktoré

bolo stanovené ako 100 %, a vyjadrené dávkou (EC50) nevyhnutnou pre 50 % zvýšenie triglyceridu.

Testované zlúčeniny boli z príkladov 1 až 3, 5, 8, 15, 16, 18, 19, 22 a 28 a referenčného príkladu 1.

Ako kontrola bola použitá známa zlúčenina nasledujúceho vzorca. Výsledky sú uvedené v tabuľke 1.

Kontrolná zlúčenina



Tabuľka 1

Testovaná zlúčenina	EC50 (nM)
Príklad 1	0,45
Príklad 2	90,0
Príklad 3	150,0
Príklad 5	7,2
Príklad 8	7,0
Príklad 15	90,0
Príklad 16	53,0
Príklad 18	65,0
Príklad 19	90,0
Príklad 22	90,0
Príklad 28	73,0
Referenčný príklad 1	0,38
Kontrolná zlúčenina	180,0

Vyššie uvedený test sa zaoberá tým, či je podporovaná citlivosť inzulínu na bunky 3T3-L1. Predpokladá sa, že podpora citlivosti inzulínu je účinnou liečbou diabetu

(diabetu mellitus nezávislého od inzulínu), kedy dostatočné uvoľňovanie inzulínu nevedie k zníženiu hladiny glukózy v krvi na normálnu úroveň.

Ak inzulín pôsobí na bunky 3T3-L1, potom nielen že prijíma glukózu, ale dovoľuje tiež akumuláciu triglyceridu v bunkách. Tak po umožnení pôsobenia inzulínu sú bunky rozrušené a triglycerid sa stanoví kvantitatívne, takže stupeň pôsobenia inzulínu a stupeň citlivosti sú známe.

Ako vyplýva z vyššie uvedených skúšobných výsledkov, zlúčeniny podľa vynálezu podstatne zvýšili citlivosť na bunky 3T3-L1.

Farmakologická aktivita zlúčeniny I' sa skúšala nasledovným spôsobom.

Experimentálny príklad 2

Hodnotenie sérovej glukózy diabetickej myši

Geneticky obézne, hyperglykemické, hyperinzulínemické a hyperlipidemické diabeticke myši (KK-Ay, samčekovia, Clea Japan, Inc., vek 8 týždňov) sa použili na farmakologické testy. Pred začatím podávania liečiva sa pod ľahkou anestéziou odobralo z orbitálnej venózy 100 μ l krvi a odmerala sa sérová glukóza, ako je to opísané ďalej. S ohľadom na získané hodnoty a telesnú hmotnosť sa myši rozdelia do skupín po šiestich takým spôsobom, že neexistujú žiadne rozdiely medzi skupinami.

Testované zlúčeniny sú z príkladov 1 až 5 a referenčného príkladu 1, takisto vyššie uvedená kontrolná skupina.

Testované zlúčeniny sa rozpustili v etanole (tri stupne koncentrácie pre každú zlúčeninu) a pridali sa do práškovej potravy (CRF-1, ORIENTAL YEAST CO., LTD). Potrava sa homogénne pomiešala a etanol sa odparil. Potrava sa dávala vyššie uvedeným myšiam 4 dni a potom sa orálne podali

testované zlúčeniny (každá v troch dávkach). Kontrolnej skupine sa podávala prášková potrava CRF-1.

Po 4 dňoch sa vyššie uvedeným spôsobom odobrali vzorky (cca 200 ml) a sérum sa separovalo (12 000 ot./min., 5 min.) a použilo sa na stanovenie. Sérová glukóza sa merala hexokinázovou metódou (LYQUITECH glucose-HK-test; Boehringer Mannheim Yamanouchi). Na stanovenie sa použil automatický analyzátor COBAS FARA II (Roche).

Zmeny v percentách sérovej glukózy každej skupiny sa vypočítali nasledovným spôsobom z hodnôt získaných 4. deň u kontrolnej skupiny a u skupiny, ktorej sa podávali testované zlúčeniny.

Zmena v percentách sérovej glukózy (%) =

$$\frac{[(\text{sérová glukóza každej skupiny}) - (\text{sérová glukóza kontroly})]}{\text{sérová glukóza kontroly}} \times 100$$

Zmeny v percentách sérovej glukózy sa vyniesli na os poradníc a dávky (mg/kg/deň) testovanej zlúčeniny sa vyniesli na os súradníc (log) a dávka odpovedajúca zmene -50 % sa zobrala ako ED50 testovanej zlúčeniny.

Výsledky sú uvedené v tabuľke 2

Tabuľka 2

Testovaná zlúčenina	Sérová glukóza ED50 (mg/kg/deň)
Príklad 1	0,12
Príklad 5	2,70
Ref. príklad 1	0,17
Kontrolná zlúčenina	10,66

Ako vyplýva z tabuľky 2, zlúčeniny podľa vynálezu podstatne znižujú sérovú glukózu diabetických myší.

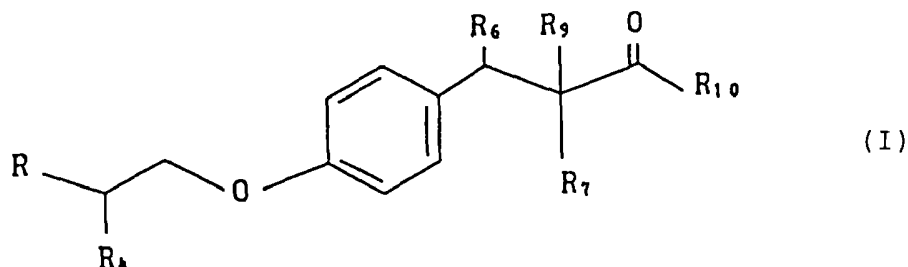
Priemyselná využiteľnosť

Zlúčeniny a ich soli podľa predkladaného vynálezu majú v porovnaní so známymi zlúčeninami a ďalšími terapeutickými činidlami diabetu extrémne veľkú a menej toxickú hypoglykemickú aktivitu a sú veľmi užitočné ako terapeutické činidlá pre diabetes a hyperlipidémiu. Ďalej sa očakáva, že farmaceutický prostriedok podľa predkladaného vynálezu bude vhodný na prevenciu komplikácií diabetu, najmä na prevenciu artériosklerózy.

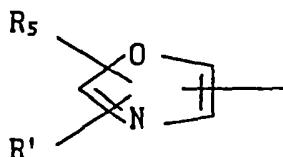
Táto prihláška je založená na prihláške č. 217548/1996 podanej v Japonsku, ktorej obsah je tu uvádzaný ako odkaz.

P A T E N T O V É N Á R O K Y

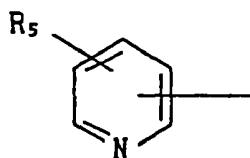
1. Nový derivát kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I



kde R je skupina všeobecného vzorca:



alebo



kde

R' je prípadne substituovaný aromatický uhľovodík, prípadne substituovaný alicyklický uhľovodík, prípadne substituovaná heterocyklická skupina alebo prípadne substituovaná kondenzovaná heterocyklická skupina, a

R₅ je nižší alkyl;

R₄ je atóm vodíka alebo nižší alkyl;

R₆ je atóm vodíka alebo spolu s R₉ tvorí dvojnú väzbu;

R₇ je karboxy, acyl, prípadne substituovaný alkoxykarbonyl, prípadne substituovaný nižší alkyl, prípadne substituovaný karbamoyl, prípadne substituovaný aryloxykarbonyl, prípadne substituovaný aralkyloxykarbonyl alebo skupina vzorca -Y-R₈, v ktorom Y znamená -NH- alebo atóm kyslíka a R₈ je prípadne

substituovaný acyl alebo prípadne substituovaný alkoxykarbonyl;

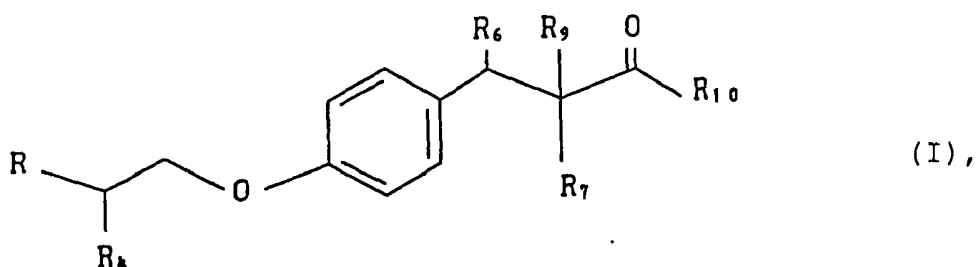
R_9 je vodík, prípadne substituovaný nižší alkyl alebo prípadne substituovaný nižší alkoxykarbonyl; a

R_{10} je hydroxy, prípadne substituovaný amino, prípadne substituovaný nižší alkoxy, prípadne substituovaný nižší alkyl, prípadne substituovaný aryloxy alebo prípadne substituovaný aralkyloxy,

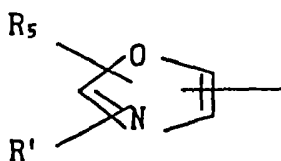
s tým, že keď R_7 je alkoxykarbonyl a R_9 je atóm vodíka, R_{10} nie je nižší alkoxy,

a jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

2. Nový derivát kyseliny propiónovej podľa nároku 1 všeobecného vzorca I



kde R je skupina všeobecného vzorca:



kde

R' je aromatický uhľovodík alebo kondenzovaná heterocyklická skupina, a

R_5 je nižší alkyl;

R_4 je atóm vodíka;

R_6 je atóm vodíka;

R_7 je karboxy, acyl, alkoxykarbonyl, nižší alkyl substituovaný alkoxykarbonylom, nižší alkyl, karbamoyl, karbamoyl prípadne substituovaný alkoxyalkylom alebo acylom,

aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl alebo skupina vzorca $-Y-R_8$, kde Y znamená $-NH-$ alebo atóm kyslíka a R_8 je prípadne acyl alebo alkoxykarbonyl;

R_9 je atóm vodíka alebo nižší alkyl prípadne substituovaný alkoxykarbonylom; a

R_{10} je hydroxy, amino, prípadne substituovaný nižším alkylom, nižší alkoxy, nižší alkyl, aryloxy alebo aralkyloxy; s tým, že keď R_7 je alkoxykarbonyl a R_9 je atóm vodíka, R_{10} nie je nižší alkoxy, a jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

3. Nový derivát kyseliny propiónovej podľa nároku 1 alebo nároku 2, ktorý je vybraný zo skupiny, ktorá zahŕňa:

2-metoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propiónovú kyselinu,

metyl-2-karbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propionát,

2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malónovú kyselinu,

metyl-2-metoxycarbonylkarbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionát,

2-metoxycarbonyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovú kyselinu,

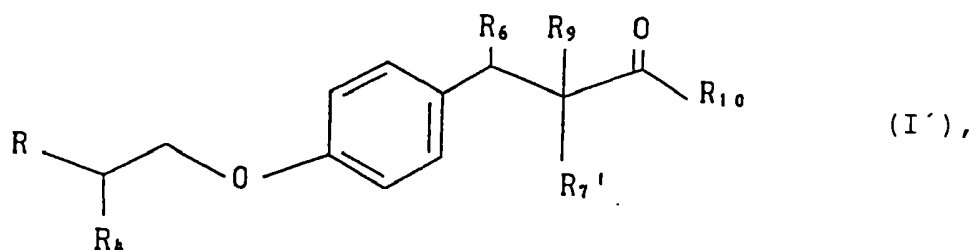
metyl-2-karbamoyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propionát,

2-karbamoyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propiónovú kyselinu a

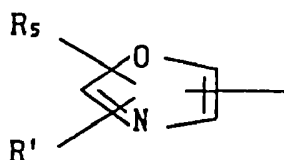
2-benzyloxykarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propiónovú kyselinu

alebo ich farmaceuticky prijateľnú soľ.

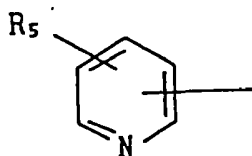
4. Farmaceutický prostriedok, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje derivát kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I':



kde R je skupina všeobecného vzorca:



alebo



kde

R' je prípadne substituovaný aromatický uhľovodík, prípadne substituovaný alicyklický uhľovodík, prípadne substituovaná heterocyklická skupina alebo prípadne substituovaná kondenzovaná heterocyklická skupina, a

R₅ je nižší alkyl;

R₄ je atóm vodíka alebo nižší alkyl;

R₆ je atóm vodíka alebo spolu s R₉ tvorí dvojnú väzbu;

R₇' je atóm vodíka, hydroxy, karboxy, acyl, prípadne substituovaný alkoxykarbonyl, prípadne substituovaný nižší alkyl, prípadne substituovaný karbamoyl, prípadne substituovaný aryloxykarbonyl, prípadne substituovaný aralkyloxykarbonyl alebo skupina vzorca -Y-R₈, v ktorom Y znamená -NH- alebo atóm kyslíka a R₈ je prípadne

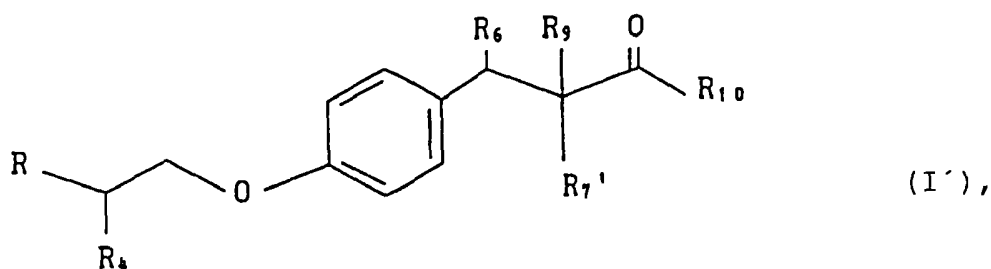
substituovaný acyl alebo prípadne substituovaný alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkyloxykarbonyl;

R_9 je atóm vodíka, prípadne substituovaný nižší alkyl alebo prípadne substituovaný nižší alkoxykarbonyl; a

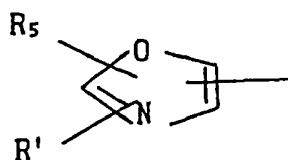
R_{10} je hydroxy, prípadne substituovaný amino, prípadne substituovaný nižší alkoxy, prípadne substituovaný nižší alkyl, prípadne substituovaný aryloxy alebo prípadne substituovaný aralkyloxy,

a jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

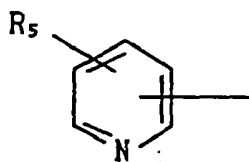
5. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje derivát kyseliny propiónovej všeobecného vzorca I':



kde R je skupina všeobecného vzorca:



alebo



kde

R' je aromatický uhľovodík, alebo kondenzovaná heterocyklická skupina, a

R_5 je nižší alkyl;

R_4 je atóm vodíka;

R_6 je atóm vodíka;

R_7 je atóm vodíka, hydroxy, karboxy, acyl, alkoxykarbonyl, nižší alkyl substituovaný alkoxykarbonylom, nižší alkyl, karbamoyl, karbamoyl prípadne substituovaný alkoxyalkylom alebo acylom, aryloxykarbonyl, aralkyloxykarbonyl alebo skupina vzorca $-Y-R_8$, kde Y znamená $-NH-$ alebo atóm kyslíka a R_8 je prípadne acyl, alkoxykarbonyl, aryloxykarbonyl alebo aralkyloxykarbonyl;

R_9 je atóm vodíka alebo nižší alkyl prípadne substituovaný alkoxykarbonyl; a

R_{10} je hydroxy, nižší alkyl, karbamoyl, alkoxykarbonyl, amino prípadne substituovaný acylom alebo nižším alkyltiokarbonylom, nižší alkoxy, aryloxy alebo aralkyloxy, a jeho farmaceuticky prijateľná soľ.

6. Farmaceutický prostriedok podľa nároku 4 alebo podľa nároku 5, v y z n a č u j ú c i s a t ý m, že obsahuje derivát kyseliny propiónovej, ktorý je vybraný zo skupiny zahŕňajúcej:

2-metoxycarbonyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propionovú kyselinu,

metyl-2-karbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]-fenyl]propionát,

2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malónovú kyselinu,

metyl-2-metoxycarbonylkarbamoyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionát,

N-[3-[4-[2-(2-(benzotiofén-2-yl)-5-metyl-4-oxazolyl)-etoxy]fenyl]propionyl]močovinu,

metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]-propionát,

3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionamid,

metyl N-[3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionyl]karbamát,

S-metyl 3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propionyl]tiokarbamát,

2-karbamoyl-2-metyl-3-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]fenyl]propiónovú kyselinu,

terc.butylmetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylidén]malonát,

terc.butylmetyl 2-[4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzyl]malonát, a

dietyl 4-[2-(5-metyl-2-fenyl-4-oxazolyl)etoxy]benzylmalonát, a ich farmaceuticky prijateľnú soľ.

7. Farmaceutický prostriedok podľa ktoréhokoľvek z nárokov 4 až 6, ktorý je terapeutickým činidlom diabetu.