



ÚŘAD PRO VYNÁLEZY
A OBJEVY

POPIS VYNÁLEZU K PATENTU

200456

(11) (B3)

(51) Int. Cl.³
C 07 D 263/54

/22/ Přihlášeno 16 05 73
/21/ /PV 3951-76/
/32//31//33/ Právo přednosti
od 18 05 72 /23409/72/
Velká Británie

(40) Zveřejněno 31 12 79

(45) Vydáno 15 11 82

(72) Autor vynálezu

EVANS DELME, CHALFONT ST. PETER, DUNWELL DAVID WILLIAM, CAMBERLEY
a HICKS TERENCE ALAN, FARNBOROUGH /VELKÁ BRITÁNIE/

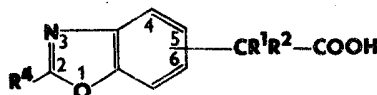
(73) Majitel patentu

LILLY INDUSTRIES LIMITED, LONDÝN /VELKÁ BRITÁNIE/

(54) Způsob výroby derivátů benzoxazolu

Vynález se týká způsobu výroby nových benzoxazolových derivátů, o nichž bylo zjištěno, že mají cennou farmakologickou účinnost nebo jsou použitelné jako meziprodukty pro přípravu takových účinných sloučenin.

Předmětem vynálezu je tedy způsob výroby nových benzoxazolových derivátů obecného vzorce I



(I),

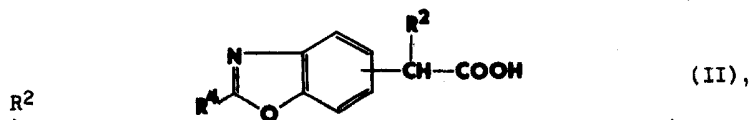
ve kterém skupina $-CR^1R^2-COOH$ je v poloze 5 nebo 6 benzoxazolového jádra, R^1 a R^2 značí jednotlivě atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R^4 značí cyklohexyl, furyl, thienyl, pyridyl či fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou v některé dostupné poloze jedním nebo dvěma atomy halogenu, alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyem s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylem s 1 až 4 atomy uhlíku či aminoskupinou, nebo popřípadě substituovanou ve dvou sousedních polohách methylenedioxy skupinami.

Termín "alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku", jak byl zde užit, znamená alkylovou skupinu s pří-
mým nebo rozvětveným řetězcem, který obsahuje od 1 do 4 uhlíkových atomů, jako je methyl,
ethyl, isopropyl, butyl, sek. butyl a terc. butyl. Podobně termíny "alkoxyl s 1 až 4
atomy uhlíku" značí alkylové skupiny s 1 až 4 atomy uhlíku vázané přes kyslíkový atom.
Termín "halogenalkyl s 1 až 4 atomy uhlíku" znamená zmíněné alkylové skupiny s 1 až 4 atomy
uhlíku, substituované alespoň jedním atomem halogenu, jako je například chlormethyl, brom-
methyl, trifluormethyl, 2-chlorethyl, pentafluorethyl, 3-brompropyl, 2-chlorbutyl a 4-brom-
butyl.

Ve zmíněné skupině sloučenin vzorce I je podskupina, preferovaná pro snadnou dostupnost
nutných výchozích látek, která zahrnuje sloučeniny, ve kterých skupina $-CR^1R^2-COOH$ je v polo-

ze 5 nebo 6 benzoxazolového jádra, R^4 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku, cyklohexyl, furyl, thienyl, pyridyl nebo fenylová skupina popřípadě substituovaná v jakékoliv dostupné poloze jednou nebo dvěma skupinami vybranými mezi halogenem, aminoskupinou, alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxykem s 1 až 4 atomy uhlíku, trifluormethylem, pentafluorethylem, monohalogenalkylem s 1 až 4 atomy uhlíku nebo popřípadě substituovaná ve dvou sousedních polohách methylenedioxy skupinou a R^1 a R^2 jsou nezávisle vodík, methyl nebo ethyl, jakož i jejich soli alkalických kovů nebo kovů alkalických zemin, soli hlinité nebo amonné.

Sloučeniny uvedeného typu byly testovány na farmakologickou účinnost a toxicitu použitím standardního postupu testování na zvířatech. Takové testy odhalily další skupinu sloučenin, ve kterých kombinace vysoké účinnosti, zvláště protizánětlivé účinnosti, a nízké toxicity je nejvýznačnější. Tato zvláště užitečná skupina sloučenin má obecný vzorec II



ve kterém skupina $-CH-COOH$ je v poloze 5 nebo 6 benzoxazolového jádra, R^4 je fenylová skupina popřípadě substituovaná jednou nebo dvěma skupinami vybranými mezi halogenem, trifluormethylem, methylem, methoxykem, a R^2 je vodík nebo nejvýhodněji methyl, a patří sem i netoxické soli těchto sloučenin.

Jako příklady sloučenin vyráběných způsobem podle tohoto vynálezu jsou:

- 2-(2-methyl-6-benzoxazolyl)másečná kyselina
- 2-(2-n-butyl-6-benzoxazolyl)propionová kyselina
- 2-cyklohexyl-5-benzoxazolyloctová kyselina
- 2-cyklohexyl-6-benzoxazolyloctová kyselina
- draselná sůl 2-(2-cyklohexyl-5-benzoxazolyl)másečné kyseliny
- 2-[2-(fur-2-yl)-5-benzoxazolyl]-2-methylpropionová kyselina
- 2-[2-(fur-2-yl)-6-benzoxazolyl]propionová kyselina
- 2-[2-(thien-2-yl)-6-benzoxazolyl]-2-ethylpropionová kyselina
- 2-(pyrid-4-yl)-5-benzoxazolyloctová kyselina
- 2-[2-(pyrid-2-yl)-5-benzoxazolyl]propionová kyselina
- 2-(pyrazin-2-yl)-6-benzoxazolyloctová kyselina
- 2-[2-(pyrazin-2-yl)-5-benzoxazolyl]propionová kyselina
- 2-(4-nitrofenyl)-5-benzoxazolyloctová kyselina
- 2-(4-aminofenyl)-6-benzoxazolyloctová kyselina
- 2-[2-(4-3-chlorethylfenyl)-6-benzoxazolyl]propionová kyselina
- 2-[2-(4-terc.butoxyfenyl)-6-benzoxazolyl]másečná kyselina
- sodná sůl 2-(4-n-butylfenyl)-5-benzoxazolyloctové kyseliny.

Příklady preferovaných sloučenin vyráběných způsobem podle tohoto vynálezu jsou:

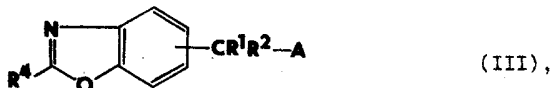
- A (I) 2-fenyl-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(4-chlorfenyl)-5 a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(4-methylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(4-trifluormethylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(4-methoxyfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(4-bromfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(4-fluorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(3-chlorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(3-methylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(3-trifluormethylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(3,4-dichlorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(2-methylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(2-chlorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(2-methoxyfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
 - 2-(3,4-dimethylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyloctová kyselina
- A (II) sodné, draselné, hlinité a amonné soli kyselin A(I) uvedených výše.

Příklady nejpreferovanějších sloučenin vyráběných způsobem podle vynálezu jsou:

- B (I) 2-[2-(fenyl-5- a 6-benzoxazolyl)]propionová kyselina
 2-[2-(3,4-dimethoxyfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(3,4-methylenedioxyfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(2-chlorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(2-fluorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(2-methylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(3,4-dichlorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(3,5-dichlorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(2,4-dichlorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(3-chlorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(3-trifluormethylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(3-fluorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(3-methylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(4-jodfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(4-chlorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(2-hydroxy-4-chlorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(4-bromfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(4-nitrofenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(4-fluorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(3-nitro-4-chlorfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(4-methylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(2-acetylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(4-trifluormethylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(4-methoxyfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(4-methylsulfonylfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina
 2-[2-(2-methoxyfenyl)-5- a 6-benzoxazolyl]propionová kyselina

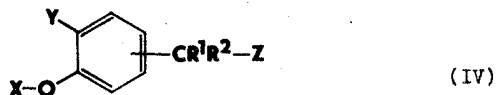
B (II) sodné, draselné, hlinité a amonné soli kyselin uvedených výše pod B(I).

Podstata výroby shora uvedených sloučenin obecného vzorce I způsobem podle vynálezu je v tom, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce III



v němž R^1 , R^2 a R^4 mají shora uvedený význam a A znamená skupinu nitrilovou nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu, a v případě, kdy ve výsledném produktu obecného vzorce I znamená R^1 a/nebo R^2 atom vodíku, se popřípadě produkt alkyluje na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I. v němž R^1 a/nebo R^2 znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

Sloučeniny obecného vzorce III jsou nové. Jsou podrobně popsány spolu se způsobem jejich výroby v paralelní přihlášce vynálezu č. 170 186, a proto zde jsou uvedeny podrobnosti jen ve zkratce. V podstatě se sloučeniny obecného vzorce III vyrábějí cyklizací sloučeniny obecného vzorce IV



ve kterém Z je skupina A nebo skupina, kterou lze převést na A a X je buď vodík nebo skupina R^4CO- a Y je H_2N- , nebo X je vodík a Y je skupina $R^4CO-NH-$ nebo $R^4CH=N-$, přičemž v případě, že X je vodík a Y je skupina H_2N- , provádí se cyklizace v přítomnosti cyklizačního činidla, které je schopno dodat požadovanou skupinu R^4 a potom, jestliže Z ve výsledné sloučenině není totožné se skupinou A, převede se na skupinu A obvyklým způsobem.

Při provádění předcházející cyklizace za použití sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X je vodík a Y je skupina H_2N- , bude třeba vzít v úvahu, že v případě, je-li také skupina Z schopna reagovat s cyklizačním činidlem, reakce může probíhat spíše za vzniku směsi produktů než samotné žádané sloučeniny vzorce I. Ačkoliv nežádoucí produkty by mohly být odděleny z reakční směsi, je zřejmě žádoucí použít sloučeniny o vzorci IV, ve kterém Z je skupina, která není schopna reagovat s cyklizačním činidlem. Proto v případě, kdy Z je sku-

pina, kterou lze převést na A, je Z přednostně vodík nebo halogen a je-li Z jednou ze skupin zahrnutých ve skupině A, je Z přednostně skupinou nitrilovou nebo esterifikovaným karboxylem.

Cyklizace sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X je vodík a Y je $R^4CO-NH-$ nebo ve kterém X je R^4CO- a Y je H_2N- , může být provedena působením tepla a/nebo za kyselých podmínek, například v přítomnosti kyseliny chlorovodíkové nebo kyseliny polyfosforečné. V případě, že X je vodík a Y je $R^4CH=N-$, lze cyklizaci snadno provést působením oxidačního činidla, jako například octanem olovičitym nebo peroxidem niklu.

Jestliže se použije sloučeniny obecného vzorce IV, ve kterém X je vodík a Y je H_2N- , cyklizace se normálně provede smíšením cyklizačního činidla se sloučeninou obecného vzorce IV, obvykle ve vhodném rozpouštědle, kterým může být voda nebo organické rozpouštědlo, například pyridin, za teploty místnosti nebo nižší a následným zahřátím k dokončení reakce. Příklady vhodných cyklizačních činidel, které mohou být použity, jsou sloučeniny vzorce R^4COOH , $(R^4CO)_2O$, R^4COCl , R^4CCNH_2 , $R^4CONHNH_2$, R^4CN , $R^4C(OR')=NH$ a $R^4CCl=NR'$, kde R' je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.

Jak bylo konstatováno výše, jestliže Z není skupina A, dokončení cyklizačního stupně musí být následováno přeměnou skupiny Z na žádanou skupinu A. Jak je odborníku dobře známo, mnoho různých typů skupin může být převedeno na funkce A v žádaných sloučeninách vyráběných podle tohoto vynálezu. Avšak pro účely tohoto vynálezu se dává přednost tomu, aby v případě, kdy Z není skupinou A, bylo vodíkem nebo halogenem. Jestliže Z je vodík, sloučenina získaná cyklizační reakcí může být halogenována konvenčním způsobem, například působením chloru, sulfurylchloridu, bromu nebo N-bromosukcinimidu, s výhodou za přítomnosti vhodného rozpouštědla jako tetrachlormethanu, čímž se získá odpovídající sloučenina, ve které Z je halogen. Tato sloučenina, nebo stejná sloučenina získaná přímo z výše uvedené cyklizační reakce, se může potom nechat reagovat s kyanidem alkalického kovu ve vhodném ředidle nebo rozpouštědle obvykle za působení tepla, čímž se získá sloučenina obecného vzorce III, ve kterém A je CN.

Posledně uvedená sloučenina, nebo stejná sloučenina získaná přímo z cyklizační reakce, se může nechat reagovat mnoha způsoby, aby se dosáhlo její přeměny na jinou sloučeninu obecného vzorce III. Například nitril se může nechat reagovat s vhodným alkoholem za kyselých podmínek, takže se získá sloučenina obecného vzorce III, ve které A je esterifikovaná karboxylová skupina. Podobně může být nitril hydrolyzován například pomocí kyseliny sírové za vzniku sloučeniny obecného vzorce III, ve kterém A je karboxamidová skupina. Produkt obecného vzorce III, ve kterém A je esterifikovaná karboxylová skupina, se může převést na derivát hydroxymové kyseliny působením hydroxylaminu. Kyselinu obecného vzorce I nebo její sůl lze převést na ester působením příslušného alkoholu nebo působením halogenidu příslušné esterové části nebo soli tohoto halogenidu, jestliže esterová část obsahuje bazický dusíkový atom. Kyselina obecného vzorce I nebo její ester mohou být také převedeny na amid vzorce I reakcí s amoniakem nebo příslušným primárním nebo sekundárním aminem.

Ester obecného vzorce III lze samozřejmě hydrolyzovat na příslušnou kyselinu obecného vzorce I působením vhodného hydrolytického činidla, například anorganické zásady nebo kyseliny.

Hydrolyzou nitrilu nebo shora uvedeného karboxamidu se silnou bází nebo kyselinou, jako je koncentrovaná kyselina chlorovodíková, se získá sloučenina obecného vzorce I.

Kyselinu obecného vzorce I lze převést na sůl působením vhodné zásady, jako je hydroxid amonný, alkylamonný, aralkylamonný, hlinitý, hydroxid alkalického kovu nebo kovu alkalické zeminy, a samozřejmě sůl obecného vzorce I lze snadno převést na volnou kyselinu působením kyseliny, například kyseliny chlorovodíkové nebo sírové.

Produkt obecného vzorce I, ve kterém R^1 a/nebo R^2 je vodík, může být alkylován za vzniku odpovídající sloučeniny obecného vzorce I, ve kterém R^1 a/nebo R^2 je alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku. Alkylace může být prováděna vzájemným působením derivátu alkalického kovu příslušného benzoxazolového derivátu s alkylhalogenidem, například methyl- nebo ethyljodidem.

Sloučeniny obecného vzorce I jsou užitečné tím, že jsou farmakologicky účinné. Zvláště se ukázalo, že tyto sloučeniny mají nízkou toxicitu a analgetickou, antipyretickou a/nebo protizánětlivou účinnost, stejně tak mají v jistých případech schopnost inhibovat

syntézu nebo uvolňování prostaglandinu. Předcházející účinnosti byly demonstrovány v testu provedeném na zvířatech obvykle s dávkami od 0,1 do 250 mg/kg. Při léčení lidí mohou být například podávány dávky v rozmezí 0,1 až 25 mg/kg, ovšem i dávky mimo toto rozmezí mohou být použity na předpis lékaře, který pacienta léčí. Farmakologicky aktivní sloučeniny obecného vzorce I mohou být podávány enterální nebo parenterální cestou a k tomuto účelu budou obvykle upravovány do farmaceutických přípravků obsahujících aktivní složku ve spojení s nejméně jedním farmaceuticky přijatelným nosičem. Takové přípravky budou normálně sestávat z aktivní složky smíšené s nosičem nebo zředěné nosičem, anebo uzavřené nebo obklopené nosičem ve formě kapsle, sáčku, tobolky nebo jiného pouzdra. Nosič může být tuhý, polotuhý nebo kapalný materiál, který slouží jako transportér, excipium, krycí prostředek nebo prostředí pro aktivní složku. Některé příklady nosičů, které mohou být použity, jsou: laktosa, dextrosa, sacharosa, sorbitol, manitol, škrob, klovatina, fosforečnan vápenatý, kapalný parafin, kakavové máslo a olej, alginany, tragant, želatina, methylcelulosa, monolaurát polyoxyethylensorbitanu, methyl- nebo propyl-hydroxybenzoát, octan-ftalát ethylcelulosa, nízkoviskosní acetát acetylcelulosa, parafinový vosk, minerální vosky, rostlinný vosk, rostlinná klovatina, silikonový kaučuk, jako například kapalný polydimethylsiloxanový kaučuk, změkčený nebo nezměkčený polyvinylchlorid, změkčený polyethylentereftalát, modifikovaný kolagén, zesítené hydrofilní polyetherové gely, zesítený polyvinylalkohol nebo zesítený částečně hydrolyzovaný polyvinylacetát.

Přípravky podle vynálezu jsou výhodně připravovány ve formě dávkových jednotek obsahujících 1 až 1 000 mg (s výhodou 25 až 500 mg) aktivní složky. Příklady vhodných forem dávkových jednotek jsou tablety, tvrdé nebo měkké želatinové kapsle, mikrokapsle a čípky stejně jako systémy dispergující léčiva, zahrnující aktivní složku obsaženou ve flexibilním neperforovaném polymerním materiálu, skrz který se léčiva mohou uvolňovat difúzí. Obecněji se pod termínem "forma dávkové jednotky", jak je zde užíván, rozumí fyzikálně oddělená jednotka, která obsahuje aktivní složku, obecně ve směsi s a/nebo obklopenou farmaceutickým nosičem, a kde množství aktivní složky je takové, že pro jednotlivé terapeutické podání je normálně požadována jedna nebo více jednotek.

Vedle aktivní složky obecného vzorce I, mohou přípravky podle vynálezu obsahovat též jednu nebo více farmaceuticky účinných složek, například acetylsalicylovou kyselinu a její soli, kofein, fosfát kodeinu, fenylbutazon, paracetamol, dextropropoxyfen a indomethacin.

Přípravky podle vynálezu lze ovšem přizpůsobovat způsobu podávání. Pro orální podávání mohou být například použity tablety, pilulky, kapsle, roztoky nebo suspenze; pro podávání parenterální se může použít sterilního injekčního roztoku nebo suspenze; pro rektální podávání mohou být použity čípky; pro podávání povrchové mohou být použity krémy, roztoky nebo masti. Jakýkoliv z předchozích přípravků může být ovšem formulován ve zpomalené nebo udržované uvolňovací formě způsobem, který je odborníkovi dobře znám.

Následující příklady dále ilustrují přípravu nových meziproduktů a nových konečných produktů obecného vzorce I.

P ř í k l a d 1

2-(2-Fenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina

(a) 2-(4-Hydroxyfenyl)propionitril

Jemně rozemletý 2-(4-aminofenyl)propionitril (75 g, 0,5 mol) byl suspendován v koncentrované kyselině chlorovodíkové (125 ml). Míchaná suspenze byla diazotována při 0 °C až 5 °C roztokem dusitanu sodného (36,23 g, 0,525 mol) ve vodě (60 ml), který byl přikapán během 1 až 2 hodin. Téměř čirý roztok byl míchán dalších 20 minut při 5 až 10 °C, potom byl vlit do míchaného, vřícího roztoku koncentrované kyseliny sírové (250 ml) ve vodě (2,5 ml). Po 6 minutách byl ochlazen v ledové lázni a potom extrahován (4x). Spojené etherové extrakty byly extrahovány 2N roztokem hydroxidu sodného (6x). Spojené alkalické extrakty byly ochlazeny v ledové lázni, okyseleny koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou a extrahovány etherem (3x). Spojené etherové extrakty byly promyty nasyceným roztokem chloridu sodného (3x), vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny, čímž byl získán tmavohnědý olej (66,7 g), který destilací poskytl 2-(4-hydroxyfenyl)propionitril (59,58 g), b. v. 112 až 122 °C, při tlaku 16,6625 Pa, b. t. 41 až 46 °C.

Analýza: vypočteno: 73,44 % C, 6,16 % H, 9,51 % N;
nalezeno: 73,19 % C, 5,91 % H, 9,31 % N.

(b) 2-(3-Nitro-4-hydroxyfenyl)propionitril

Roztok 2-(4-hydroxyfenyl)propionitrilu (7,79 g, 0,053 mol) v kyselině octové (10 ml) byl přidán během 40 minut při 7 až 10 °C za míchání k 12N kyselině dusičné (8 ml). Během této doby byl přidán další objem ledové kyseliny octové (10 ml). Získaná žlutá suspenze byla míchána dalších 30 minut při 7 až 10 °C, potom dalších 30 minut při -10 až -15 °C. Suspenze byla zředěna vodou (přibližně 90 ml). Filtrace poskytla 2-(3-nitro-4-hydroxyfenyl)propionitril jako žlutou pevnou látku (8,43 g), b. t. 78 až 81 °C.

Analýza: vypočteno: 56,24 % C, 4,19 % H, 14,57 % N;
nalezeno: 56,29 % C, 4,24 % H, 14,47 % N.

(c) (I) 2-(3-amino-4-hydroxyfenyl)propionitril

2-(3-Nitro-4-hydroxyfenyl)propionitril (123,8 g, 0,64 mol) byl suspendován v absolutním ethanolu (950 ml) a přidán během 20 minut za chlazení k roztoku dihydrátu chloridu cínatého (437,8 g, 1,94 mol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (591 ml, 7 mol). Přidávání probíhalo tak rychle, aby teplota reakční směsi nepřestoupila 20 °C. Směs byla míchána dalších 19 hodin za pokojové teploty. Výsledný roztok smíchaný s ledem (1,75 kg) byl přidán během 1 hodiny k ochlazenému roztoku hydroxidu sodného (650 g) ve vodě (600 ml). Teplota reakční směsi během přidávání byla udržována na 15 až 20 °C. Směs byla míchána ještě jednu hodinu a pH bylo potom upraveno na 6 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Výsledná suspenze byla zfiltrována, filtrát byl nasycen chloridem sodným a potom extrahován etherem (6x). Spojené etherové extrakty po vysušení (Na_2SO_4) a odpaření poskytl pevnou látku (69,15 g), která byla suspendována v chloroformu a extrahována 2N kyselinou chlorovodíkovou (6x). Spojené kyselé extrakty byly neutralizovány na pH 7 až 8 přidáním kyselého uhlíčitanu sodného. Výsledná suspenze byla extrahována etherem (4x). Spojené etherové extrakty byly dvakrát promyty vodou, vysušeny (Na_2SO_4) a po odpaření poskytl 2-(3-amino-4-hydroxyfenyl)propionitril jako světlehnědou pevnou látku (62,85 g), b. t. 110 až 112 °C.

Analýza: vypočteno: 66,64 % C, 6,21 % H, 17,27 % N;
nalezeno: 66,45 % C, 6,09 % H, 16,99 % N.

(c) (II) 2-(3-Amino-4-hydroxyfenyl)propionitril byl také připraven následující metodou:

2-(3-Nitro-4-hydroxyfenyl)propionitril (38,4 g, 0,2 mol) byl suspendován v absolutním ethanolu (250 ml) a hydrogenován při tlaku 0,4 MPa za pokojové teploty na 10% paládium na uhlí. Hydrogenace byla ukončena za 3,8 hodiny. Katalyzátor byl odfiltrován. Odpaření filtrátu poskytlo 2-(3-amino-4-hydroxyfenyl)propionitril (17 g), b. t. 110 °C.

(d) 2-(3-Benzamido-4-hydroxyfenyl)propionitril

Benzoyl chlorid (27,09 g, 0,19 mol) byl přidán během 20 minut za chlazení na 0 až 3 °C k míchanému roztoku 2-(3-amino-4-hydroxyfenyl)propionitrilu (28,35 g, 0,175 mol) v suchém pyridinu (200 ml). Když bylo přidávání ukončeno, reakční směs byla zahřívána po dobu 1 hodiny na 100 °C. Po odpaření za sníženého tlaku byl získán surový 2-(3-benzamido-4-hydroxyfenyl)propionitril ve formě oleje.

(e) 2-(2-Fenyl-5-benzoxazolyl)propionitril

Olej, výše uvedený pod (d), byl vařen po dobu 30 minut tak, aby se teplota par nad olejem během této doby zvýšila na 130 °C. Po ochlazení roztok ztuhl. Rekrystalizace ztuhlé látky z methanolu poskytla 2-(2-fenyl-5-benzoxazolyl)propionitril (27,65 g), b. t. 118 až 120 °C.

Analýza: vypočteno: 77,39 % C, 4,87 % H, 11,28 % N;
nalezeno: 77,33 % C, 5,11 % H, 11,34 % N.

(f) 2-(2-Fenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina

Roztok 2-(2-fenyl-5-benzoxazolyl)propionitrilu (24 g, 0,096 mol) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (220 ml) byl vařen pod zpětným chladičem po dobu 2,5 hodiny. Směs byla vlita do ledu s vodou (1 litr). Vysrážená 2-(2-fenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina byla odfiltrována a dobře promyta vodou. Suchá kyselina vážila 23 g a měla b. t. 177 až 179 °C.

Analýza: vypočteno: 71,89 % C, 4,90 % H, 5,24 % N;
nalezeno: 72,13 % C, 4,95 % H, 5,39 % N.

P ř í k l a d 2

Podobným způsobem jako v příkladu 1 byly syntetizovány následující sloučeniny:

(a) 2-(2-p-Fluorfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 162 až 164 °C.

Analýza: vypočteno: 67,36 % C, 4,24 % H, 4,91 % N;
nalezeno: 67,58 % C, 4,45 % H, 5,07 % N.

(b) 2-(2-p-Chlorfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 188 až 191 °C.

Analýza: vypočteno: 63,68 % C, 4,00 % H, 4,64 % N;
nalezeno: 63,50 % C, 4,16 % H, 4,72 % N.

(c) 2-(2-m-Chlorfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 173 až 175 °C.

Analýza: vypočteno: 63,68 % C, 4,00 % H, 4,64 % N;
nalezeno: 63,50 % C, 4,01 % H, 4,75 % N.

(d) 2-(2-p-Methylfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 166 až 168 °C.

Analýza: vypočteno: 72,58 % C, 5,37 % H, 4,97 % N;
nalezeno: 72,36 % C, 5,46 % H, 5,40 % N.

(e) 2-(2-m-Methylfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 155 až 157 °C.

Analýza: vypočteno: 72,58 % C, 5,37 % H, 4,97 % N;
nalezeno: 72,39 % C, 5,61 % H, 5,14 % N.

(f) 2-(2-o-Methylfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 107 až 110 °C.

Analýza: vypočteno: 72,58 % C, 5,37 % H, 4,97 % N;
nalezeno: 72,54 % C, 5,59 % H, 4,77 % N.

(g) 2-(2-p-Methoxyfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 189 až 191 °C.

Analýza: vypočteno: 68,67 % C, 5,08 % H, 4,71 % N;
nalezeno: 68,42 % C, 5,36 % H, 4,72 % N.

Analýza: vypočteno: 64,3 % C, 3,7 % H, 9,4 % N;
nalezeno: 64,1 % C, 3,5 % H, 9,5 % N.

Analýza: vypočteno: 60,5 % C, 3,8 % H, 4,4 % N;
nalezeno: 60,65 % C, 4,06 % H, 4,5 % N.

(h) 2-(2-p-Chlorfenyl-5-benzoxazolyl)propionitril, b. t. 150 až 153 °C.

Analýza: vypočteno: 67,96 % C, 3,92 % H, 9,90 % N;
nalezeno: 67,57 % C, 3,96 % H, 9,25 % N.

(i) 2-(2-p-Acetylfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 207 až 209 °C.

Analýza: vypočteno: 69,90 % C, 4,85 % H, 4,53 % N;
nalezeno: 69,72 % C, 4,75 % H, 4,50 % N.

(j) 2-(2-Amino-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 225 až 229 °C.

P ř í k l a d 3

(a) 2-(2-p-Bromfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, z jedné třetiny hydrochlorid.

Tato sloučenina byla připravena použitím postupu, který byl popsán v příkladu 1. Produkt, b. t. 195 až 197 °C, obsahoval jednu třetinu molekuly chlorovodíku.

Analýza: vypočteno: 53,60 % C, 3,46 % H, 3,90 % N;
nalezeno: 53,25 % C, 3,37 % H, 3,88 % N.

(b) Sodná sůl 2-(2-p-bromfenyl-5-benzoxazolyl)propionové kyseliny

2-(2-p-Bromfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, z jedné třetiny hydrochlorid (4,3 g, 0,012 mol) byla rozemleta v 1N hydroxidu sodném (20 ml). K suspenzi byl přidán stejný objem chloroformu. Suspenze byla míchána, potom zfiltrována. Rekrystalizací pevného zbytku z vodného ethanolu byla získána sodná sůl 2-(2-p-bromfenyl-5-benzoxazolyl)propionové kyseliny, b. t. vyšší než 316 °C.

Analýza: vypočteno: 52,19 % C, 3,01 % H, 3,8 % N;
nalezeno: 51,99 % C, 3,17 % H, 4,07 % N.

P ř í k l a d 4

2-(5-Benzoxazolyl)propionová kyselina

(a) Ethylester 2-(3-amino-4-hydroxyfenyl)propionové kyseliny

Roztok 2-(3-amino-4-hydroxyfenyl)propionové kyseliny (13,82 g, 0,076 mol) v absolutním ethanolu (50 ml) byl nasycen plynným chlorovodíkem. Roztok byl vařen pod zpětným chladičem po dobu 5,5 hodiny. Během prvních 1,75 hodiny varu pod zpětným chladičem byl do roztoku zaváděn chlorovodík. Odpařením roztoku za sníženého tlaku byl získán olej. Olej byl rozpuštěn ve vodě (50 ml) a přidáním kyselého uhličitanu sodného bylo pH roztoku upraveno na 8. Roztok byl extrahován etherem (3x). Spojené etherové extrakty byly vysušeny a po odpaření poskytly olej. Destilací oleje byl získán ethylester 2-(3-amino-4-hydroxyfenyl)propionové kyseliny (8,43 g), b. v. 154 až 156 °C/33,3 Pa, b. t. 79 až 82 °C.

Analýza: vypočteno: 63,13 % C, 7,22 % H, 6,69 % N;
nalezeno: 62,48 % C, 7,24 % H, 6,79 % N.

(b) Ethylester 2-(3-formamido-4-hydroxyfenyl)propionové kyseliny

Roztok ethylesteru 2-(3-amino-4-hydroxyfenyl)propionové kyseliny (2 g, 0,01 mol) v 98% kyselině mravenčí (10 ml) byl vařen pod zpětným chladičem po dobu 1,5 hodiny. Roztok po odpaření za sníženého tlaku poskytl olej. Olej byl míchán v etheru (10 ml). Filtrace poskytla ethylester 2-(3-formamido-4-hydroxyfenyl)propionové kyseliny jako bílou pevnou látku (0,8 g), b. t. 102 až 104 °C.

(c) Ethylester 2-(5-benzoxazolyl)propionové kyseliny

Ethylester 2-(3-formamido-4-hydroxyfenyl)propionové kyseliny (11,39 g, 0,048 mol) byl zahříván na 250 °C $\pm$ 5 °C v olejové lázni po dobu 20 minut. Po ochlazení byl olej rozpuštěn v octanu ethylnatém. Roztok byl promyt 2N roztokem hydroxidu sodného (4x) a potom vodou

(2x). Roztok po vysušení (Na_2SO_4) a odpaření poskytl ethylester 2-(5-benzoxazolyl)propionové kyseliny jako olej (6,55 g).

(d) 2-5-Benzoxazolyl)propionová kyselina

Suspenze ethylesteru 2-(5-benzoxazolyl)propionové kyseliny (5,75 g, 0,026 mol) v roztoku hydroxidu sodného (1,04 g, 0,026 mol) ve vodě (150 ml) byl míchána za pokojové teploty po dobu 4,4 hodiny. Získaný zakalený roztok byl čířen trojnásobným promytím octanem ethylnatým dříve, než bylo pH roztoku upraveno na 4 přidáním koncentrované kyseliny chlorovodíkové. Následující zakalený roztok byl nasycen chloridem sodným a potom extrahován octanem ethylnatým (3x). Spojené octanové extrakty byly jednou promyty vodným roztokem chloridu sodného, vysušeny (Na_2SO_4) a odpařeny. Zbylá pevná látka byla míchána ve vroucím tetrachlormethanu a horká suspenze byla filtrována. Filtrát odpařením poskytl 2-(5-benzoxazolyl)propionovou kyselinu jako pevnou látku (1,24 g), b. t. 126 až 128,5 °C.

P ř í k l a d 5

2-Fenyl-benzoxazolylactová kyselina

Roztok 2-fenyl-5-benzoxazolylacetonitrilu (8,9 g) - připravený podle metody popsané v příkladě 1(e) - v koncentrované kyselině chlorovodíkové (80 ml) byl zahříván na parní lázni po dobu 2,5 hodiny. Roztok byl potom zředěn směsí ledu a vody a ponechán stát. Pevný produkt byl krystalován z toluenu, čímž poskytl bílé krystaly 2-fenyl-5-benzoxazolylactové kyseliny, b. t. 175 °C.

Analýza: pro $\text{C}_{15}\text{H}_{11}\text{NO}_3$

vypočteno:	71,1 % C,	4,4 % H,	5,5 % N;
nalezeno:	71,0 % C,	4,4 % H,	5,6 % N.

P ř í k l a d 6

2-Fenyl-benzoxazolylactová kyselina

(a) 6-Methyl-2-fenylbenzoxazol

Benzoylchlorid (79 ml) byl pomalu přidán k míchané suspenzi 6-amino-m-kresolu (83 g) v pyridinu (600 ml). Teplota byla udržována pod 5 °C. Roztok byl vařen pod zpětným chladičem po dobu 2 hodin, potom po odpaření do sucha poskytl olej. Tento olej byl extrahován vodným 2N roztokem hydroxidu sodného. Vodná vrstva byla okyselena koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou. Pevná látka N-(2'-hydroxy-4'-methylbenzanilid), b. t. 170 °C, byla odfiltrována. Tento produkt byl zahříván, pokud se uvolňovala voda. Získaná kapalina byla ochlazená, pevný produkt byl rozetřen na prach a vsypán do petroletheru. Roztok byl smíchán s aktivním uhlím a filtrát po odpaření do sucha poskytl 6-methyl-2-fenyl-benzoxazol, b. t. 93 °C.

(b) 6-Brommethyl-2-fenylbenzoxazol

N-Bromsukcinimid (25,9 g) byl přidán k ochlazenému roztoku 6-methyl-2-fenylbenzoxazolu (30 g) v tetrachlormethanu (250 ml). Po přidání benzoylperoxidu (500 mg) byla směs vařena pod zpětným chladičem po dobu 3 hodin za přítomnosti ultrafialového světla. Pevný zbytek byl odfiltrován. Filtrát byl poněkud odpařen, odbarven aktivním uhlím a ochlazen. Krystaly, které se vytvořily, byly rekrystalovány z benzenu, čímž byl získán 5-brommethyl-2-fenylbenzoxazol, b. t. 162 °C.

(c) 2-Fenyl-6-benzoxazolylacetonitril

Směs 6-brommethyl-2-fenylbenzoxazolu (40 g) a kyanidu sodného (7,4 g) v suchém dimethylformamidu (800 ml) byla zahřívána na parní lázni po dobu 3 hodin. Směs byla zfiltrována a filtrát odpařen do sucha. Pevná látka rekrystalizací poskytla 2-fenyl-6-benzoxazolylacetonitril jako bílé krystaly, b. t. 144 °C.

(d) 2-Fenyl-6-benzoxazolylactová kyselina

Roztok 2-fenyl-6-benzoxazolylacetonitrilu (11 g) v koncentrované kyselině chlorovodíkové

vé (100 ml) byl zahříván na parní lázni po dobu 1 hodiny. Pak byl roztok ochlazen. Získaná pevná látka byla odfiltrována a roztřepána mezi vodný roztok kyselého uhličitanu sodného a chloroformu. Vodná vrstva byla okyselena kyselinou chlorovodíkovou a extrahována chloroformem. Chloroformový extrakt byl odpařen do sucha. Rekrystalizací z toluenu poskytl zbytek bílé krystaly 2-fenyl-6-benzoxazolyloctové kyseliny b. t. 170 °C.

Analýza: pro $C_{15}H_{11}NO_3$

vypočteno: 71,1 % C, 4,4 % H, 5,4 % N;

nalezeno: 71,0 % C, 4,4 % H, 5,5 % N.

P ř í k l a d 7

Ethylester 2-(2-fenyl-6-benzoxazolyl)propionové kyseliny

Roztok ethylesteru 2-fenyl-6-benzoxazolyloctové kyseliny (34 g) v etheru (200 ml) byl přidán k míchanému roztoku $NaNH_2$ (ze 3,2 g sodíku) v kapalném amoniaku (500 ml). Tato červená směs byla míchána po dobu 15 minut, potom byl rychle přidán roztok methyljodidu (8,5 ml) v etheru (10 ml). Když se reakční směs odbarvila, byla reakce zastavena přidáním nadbytku chloridu amonného. Směs byla odpařena do sucha a zbytek byl extrahován etherem. Etherický roztok byl odpařen do sucha, čímž poskytl bílé krystalky ethylesteru 2-(2-fenyl-6-benzoxazolyl)propionové kyseliny, b. t. 46 °C.

Analýza: pro $C_{18}H_{17}NO_3$

vypočteno: 73,2 % C, 5,8 % H, 4,7 % N;

nalezeno: 73,0 % C, 5,7 % H, 5,0 % N.

Roztok posléze uvedené sloučeniny (15 g) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (150 ml) byl zahříván na vodní lázni 6 hodin. Roztok byl ochlazen a vzniklé krystaly odfiltrovány a překrystalovány ze směsi ethanol/voda, čímž se získala kyselina 2-(2-fenyl-6-benzoxazolyl)propionové, b. t. 132 °C.

Analýza: pro $C_{16}H_{13}NO_3$

vypočteno: 71,9 % C, 4,9 % H, 5,2 % N;

nalezeno: 71,7 % C, 5,0 % H, 5,3 % N.

P ř í k l a d 8

2-(2-p-Chlorfenyl-6-benzoxazolyl)propionová kyselina

(a) Hydrochlorid 2-(3-hydroxy-4-aminofenyl)propionové kyseliny

Roztok ethylesteru 2-(2-fenyl-6-benzoxazolyl)propionové kyseliny (10 g) v koncentrované kyselině chlorovodíkové (150 ml) byl zahříván na 160 °C po dobu 24 hodin. Získaná směs byla odpařena do sucha a zbytek byl rozpuštěn ve vodě. Tento roztok byl promyt chloroformem, potom byl odpařen do sucha, čímž se získal hydrochlorid 2-(3-hydroxy-4-aminofenyl)propionové kyseliny jako bílý prášek, b. t. 170 °C (rozk.).

(b) Ethylester 2-(3-hydroxy-4-aminofenyl)propionové kyseliny

Roztok 2-(3-hydroxy-4-aminofenyl)propionové kyseliny (5 g) v ethanolu (100 ml) byl nasycen chlorovodíkem a získaný roztok byl vařen pod zpětným chladičem po dobu 6 hodin. Roztok byl odpařen do sucha, zbytek byl rozpuštěn v ethanolu a tento roztok neutralizován roztokem hydroxidu sodného. Zbytek po odpaření byl rozpuštěn v chloroformu a roztok byl promyt vodou. Odpaření chloroformového roztoku poskytlo ethylester 2-(3-hydroxy-4-aminofenyl)propionové kyseliny, b. t. 114 až 115 °C.

Analýza pro $C_{11}H_{15}NO_3$

vypočteno: 63,1 % C, 7,2 % H, 6,7 % N;

nalezeno: 63,2 % C, 7,2 % H, 6,9 % N.

(c) Ethylester 2-(2-p-chlorfenyl-6-benzoxazolyl)propionové kyseliny

Roztok ethylesteru 2-(3-hydroxy-4-aminofenyl)propionové kyseliny (2,5 g) v pyridinu (15 ml) byl smíchán s p-chlorbenzoylchloridem (1,65 ml) při 5 °C. Po 2 hodinách míchání za teploty místnosti byl roztok odpařen do sucha.

Zbytek byl zahříván na 220 °C, dokud se uvolňovala voda, potom byl ochlazen. Tím byl získán ethylester 2-(2-p-chlorfenyl-6-benzoxazolyl)propionové kyseliny.

(d) 2-(2-p-Chlorfenyl-6-benzoxazolyl)propionová kyselina

Roztok ethylesteru 2-(2-p-chlorfenyl-6-benzoxazolyl)propionové kyseliny (4 g) ve vodném hydroxidu sodném (30 ml) byl zahříván na parní lázni po dobu 1/2 hodiny. Po ochlazení byl černý roztok promyt chloroformem. Po okyselení černého roztoku kyselinou chlorovodíkovou byla směs extrahována chloroformem. Tento roztok po odpaření poskytl 2-(2-p-chlor-fenyl-6-benzoxazolyl)propionovou kyselinu, b. t. 196 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{12}NO_3$

vypočteno: 63,7 % C, 4,0 % H, 4,6 % N, 11,8 % Cl;
nalezeno: 63,9 % C, 4,2 % H, 4,8 % N, 12,0 % Cl.

Podobným způsobem byly připraveny následující sloučeniny:

(a) Ethylester 2-[2-(3,4-methyldioxyfenyl)-5-benzoxazolyl]propionové kyseliny, b. t. 76 až 78 °C.

Analýza: vypočteno: 67,25 % C, 5,0 % H, 4,1 % N;
nalezeno: 67,1 % C, 5,05 % H, 4,4 % N.

(b) 2-[2-(3,4-Methyldioxyfenyl)-5-benzoxazolyl]propionová kyselina, b. t. 185 až 188 °C.

Analýza: vypočteno: 65,5 % C, 4,2 % H, 4,5 % N;
nalezeno: 65,4 % C, 3,9 % H, 4,7 % N.

(c) 2-[2-(3,4-Dichlorfenyl)-5-benzoxazolyl]propionová kyselina, b. t. 169 až 173 °C.

Analýza: vypočteno: 57,1 % C, 3,3 % H, 4,2 % N;
nalezeno: 56,9 % C, 3,4 % H, 4,1 % N.

(d) 2-[2-(3,4-Dichlorfenyl)-5-benzoxazolyl]propionová kyselina, b. t. 151 až 153 °C.

Analýza: vypočteno: 57,1 % C, 3,3 % H, 4,2 % N;
nalezeno: 57,1 % C, 3,3 % H, 4,4 % N.

(e) Ethylester 2-(2-p-methylsulfonylphenyl-5-benzoxazolyl)propionové kyseliny, b. t. 141 až 142 °C.

Analýza: vypočteno: 61,1 % C, 5,1 % H, 3,75 % N;
nalezeno: 61,2 % C, 5,1 % H, 3,6 % N.

(f) 2-[2-(2-Furyl)-5-benzoxazolyl]propionová kyselina, b. t. 160 až 162 °C.

Analýza: vypočteno: 65,4 % C, 4,3 % H, 5,4 % N;
nalezeno: 65,3 % C, 4,4 % H, 5,4 % N.

(g) 2-(2-Cyklohexyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 115 až 117 °C.

Analýza: vypočteno: 70,30 % C, 7,00 % H, 5,12 % N;
nalezeno: 70,58 % C, 6,86 % H, 5,35 % N.

(h) 2-[2-m-Trifluormethylfenyl-5-benzoxazolyl]propionová kyselina, b. t. 144 až 147 °C.

Analýza: vypočteno: 60,89 % C, 3,60 % H, 4,17 % N;
nalezeno: 61,05 % C, 3,87 % H, 4,41 % N.

(i) 2-[2-(2-Thienyl)-5-benzoxazolyl]propionová kyselina, b. t. 161 až 163 °C.

Analýza: vypočteno: 61,52 % C, 4,05 % H, 5,12 % N;
nalezeno: 61,72 % C, 4,19 % H, 5,07 % N.

(j) 2-(2-o-Chlorfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 101 až 103 °C.

Analýza: vypočteno: 63,68 % C, 4,01 % H, 4,64 % N;
nalezeno: 63,80 % C, 4,22 % H, 4,82 % N.

(k) 2-(2-p-Trifluormethylfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 165 až 168 °C.

Analýza: vypočteno: 60,89 % C, 3,60 % H, 4,17 % N;
nalezeno: 60,76 % C, 3,88 % H, 4,34 % N.

(l) 2-(2-p-Jodfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 205 až 208 °C.

Analýza: vypočteno: 48,87 % C, 3,07 % H, 32,27 % I, 3,56 % N;
nalezeno: 48,91 % C, 2,93 % H, 32,51 % I, 3,26 % N.

(m) 2-(2-m-Fluorfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 135 až 141 °C.

Analýza: vypočteno: 67,36 % C, 4,24 % H, 4,91 % N;
nalezeno: 67,46 % C, 4,37 % H, 5,11 % N.

(n) 2-[2-(3,5-Dichlorfenyl)-5-benzoxazolyl]propionová kyselina, b. t. 161 až 165 °C.

Analýza: vypočteno: 57,16 % C, 3,29 % H, 4,16 % N;
nalezeno: 57,13 % C, 3,51 % H, 4,22 % N.

(o) 2-(2-o-Fluorfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 180 až 183 °C.

Analýza: vypočteno: 67,36 % C, 4,24 % H, 4,91 % N;
nalezeno: 67,16 % C, 4,50 % H, 4,91 % N.

(p) 2-(2-p-Fluorfenyl-6-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 147 °C.

Analýza: vypočteno: 67,4 % C, 4,2 % H, 4,9 % N, 6,7 % F;
nalezeno: 67,2 % C, 4,4 % H, 4,9 % N, 6,8 % F.

(q) 2-(2-p-Chlorfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 188 až 191 °C.

Analýza: vypočteno: 63,68 % C, 4,00 % H, 4,64 % N;
nalezeno: 63,50 % C, 4,16 % H, 4,72 % N.

P ř í k l a d 9

2-(2-o-Chlorfenyl-6-benzoxazolyl)propionová kyselina

(a) Ethylester 2-(2-o-chlorfenyl-6-benzoxazolyl)propionové kyseliny

Roztok o-chlorbenzaldehydu (4,3 g) a ethylesteru 2-(3-hydroxy-4-aminofenyl)propionové kyseliny (6 g) byl zahříván v toluenu (100 ml), přičemž voda, která se tvořila během zahřívání, byla shromažďována za použití Dean-Starkova přístroje. Po 30 minutách byl roztok odpařen do sucha.

Zbytek byl rozpuštěn v kyselině octové (100 ml), byl přidán octan olovičitý (15 g) a roztok byl zahříván na parní lázni po dobu 1 hodiny. Roztok byl vlit do směsi ledu s vodou a po extrakci etherem poskytl olej, ethylester 2-(2-o-chlorfenyl-6-benzoxazolyl)propionové kyseliny, jejíž vzorek poskytl uspokojující mikroanalýzu.

(b) 2-(2-o-Chlorfenyl-6-benzoxazolyl)propionová kyselina

Ethylester 2-(2-o-chlorfenyl-6-benzoxazolyl)propionové kyseliny, připravený podle bodu (a), byl míchán s roztokem hydroxidu sodného (50 ml). Po 1/2 hodině byl roztok odpařen do sucha. Okyselením a rekrystalizací z etheru byla získána 2-(2-o-chlorfenyl-6-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 108 až 110 °C.

Analýza pro $C_{16}H_{12}ClNO_3$

vypočteno: 63,7 % C, 4,0 % H, 4,6 % N, 11,8 % Cl;
nalezeno: 63,5 % C, 4,1 % H, 4,8 % N, 12,0 % Cl.

P ř í k l a d 10

2-[2-(3-Pyridyl)-5-benzoxazolyl]propionová kyselina

Stejným postupem, jak bylo popsáno v příkladu 1, byla připravena shora uvedená kyselina a překrystalizována ze směsi dimethylformamid-ethanol, b. t. 197 až 200 °C.

Analýza: vypočteno: 67,2 % C, 4,5 % H, 10,4 % N.
nalezeno: 67,3 % C, 4,3 % H, 10,3 % N.

Stejným způsobem byly připraveny následující sloučeniny:

(a) 2-[2-(4-Pyridyl)-5-benzoxazolyl]propionová kyselina, b. t. 247 až 250 °C.

Analýza: vypočteno: 67,2 % C, 4,5 % H, 10,4 % N;
nalezeno: 66,9 % C, 4,8 % H, 10,2 % N.

(b) 2-[2-(2-Pyridyl)-5-benzoxazolyl]propionová kyselina, b. t. 177 až 179 °C.

Analýza: vypočteno: 67,2 % C, 4,5 % H, 10,4 % N;
nalezeno: 67,0 % C, 4,5 % H, 10,2 % N.

(c) 2-(2-p-Chlorfenyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina, b. t. 241 až 242 °C.

Analýza: vypočteno: 62,61 % C, 3,50 % H, 4,86 % N;
nalezeno: 62,89 % C, 3,59 % H, 4,92 % N.

P ř í k l a d 11

Monohydrát sodné soli 2-(2-p-chlorfenyl-5-benzoxazolyl)propionové kyseliny

Kyselý uhličitán sodný (1,95 g) byl přidán k roztoku 2-(2-p-chlorfenyl-5-benzoxazolyl)-propionové kyseliny (7 g) ve směsi methanol (100 ml), chloroform (50 ml) a voda (60 ml). Z výsledného roztoku byla odpařením získána pevná bílá látka. Tato pevná látka po promytí chloroformem (100 ml), odfiltrování a vysušení poskytla žádaný monohydrát sodné soli, b. t. 312 až 314 °C.

Analýza: vypočteno: 56,23 % C, 3,83 % H, 4,09 % N;
nalezeno: 56,65 % C, 3,50 % H, 3,99 % N.

P ř í k l a d 12

2-(2-Methyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina

(a) Ethylester 2-(3-acetamido-4-hydroxyfenyl)propionové kyseliny

Roztok ethylesteru 2-(3-amino-4-hydroxyfenyl)propionové kyseliny (10,46 g) a anhydridu kyseliny octové (5,6 g) v suchém pyridinu (50 ml) byl zahříván na parní lázni po dobu 1,25 hodiny. Reakční směs byla vlita do vody (500 ml), přičemž vypadl olej. Po ochlazení olej ztuhl. Pevná látka byla odstraněna filtrací a promyta vodou. Po vysušení byl získán ethylester 2-(3-acetamido-4-hydroxyfenyl)propionové kyseliny (8,25 g), b. t. 137 až 141 °C.

Analýza: vypočteno: 62,13 % C, 6,82 % H, 5,57 % N
nalezeno: 61,96 % C, 6,63 % H, 5,81 % N.

(b) Ethylester 2-(2-methyl-5-benzoxazolyl)propionové kyseliny

Tato sloučenina byla připravena metodou popsanou v příkladu 4(c) z ethylesteru 2-(3-acetamido-4-hydroxyfenyl)propionové kyseliny.

(c) 2-(2-Methyl-5-benzoxazolyl)propionová kyselina

Tato sloučenina byla připravena z ethylesteru 2-(2-methyl-5-benzoxazolyl)propionové kyseliny použitím metody 4(d), b. t. 115 až 117 °C.

Analýza: vypočteno: 64,37 % C, 5,40 % H, 6,82 % N
nalezeno: 64,15 % C, 5,43 % H, 6,85 % N.

P ř í k l a d 13

2-(2-Fenyl-5-benzoxazolyl)isomásečná kyselina

Reakcí 2-(2-fenyl-5-benzoxazolyl)propionitrilu s methyljodidem, způsobem uvedeným v příkladu 7, byl získán 2-(2-fenyl-5-benzoxazolyl)isobutyronitril, který působením koncentrované kyseliny chlorovodíkové, tak jak bylo popsáno v příkladu 1(f), poskytl 2-(2-fenyl-5-benzoxazolyl)isomásečnou kyselinu, b. t. 92 až 95 °C.

Analýza: vypočteno: 77,9 % C, 5,3 % H, 10,7 % N
nalezeno: 77,6 % C, 5,3 % H, 10,45 % N.

V následujících příkladech farmaceutických přípravků podle tohoto vynálezu je termín "medikament" používán k označení 2-(2-p-chlorfenyl-5-benzoxazolyl)propionové kyseliny. Tato sloučenina může být ovšem nahrazena jakoukoliv jinou aktivní sloučeninou obecného vzorce I a množství medikamentu může být zvýšeno nebo sníženo podle stupně účinnosti toho kterého medikamentu.

P ř í k l a d 14

Tablety, z nichž každá obsahuje 100 mg medikamentu, se připravují následujícím postupem:

medikament	100 mg
bramborový škrob	38 mg
laktosa	25 mg
ethylcelulosa (jako 20% roztok v surovém alkoholu)	2 mg
kyselina alginová	7 mg
stearát hořečnatý	1 mg
talek	2 mg
	celkem 175 mg

Medikament, škrob a laktosa se prosejí sítem č. 44 mesh B.S.S. a smíchají dohromady. Se získaným prachem se smíchá roztok ethylcelulosity a vše se proseje sítem č. 12 mesh B.S.S.

Získané granule jsou vysušeny při 50 až 60 °C a potom prosety sítím č. 16 mesh B.S.S. Kyselina alginová, stearát hořečnatý a talek, které se napřed prosejí sítím č. 60 mesh B.S.S., se přidají ke granulám, vše se smísí a na tabletovací stroji se vylisují tablety o váze 175 mg.

Příklad 15

Kapsle, z nichž každá obsahuje 200 mg medikamentu, se připravují následujícím způsobem:

medikament	200 mg
laktosa	48 mg
stearát hořečnatý	2 mg

Medikament, laktosa a stearát hořečnatý se prosejí sítím č. 44 mesh B.S.S. a naplní v množství po 250 mg do kapslí z tvrdé želatiny.

Příklad 16

Injekční roztoky, z nichž každý obsahuje 100 mg medikamentu v 5 ml roztoku, se připravují následujícím způsobem:

medikament	100 mg
hydroxid sodný (10% roztok)	q.s.
voda pro injekci	do 5 ml

K medikamentu suspendovanému ve vodě je přidáván po kapkách za míchání roztok hydroxidu sodného, dokud medikament nepřejde do roztoku. pH roztoku je upraveno na 8,0 až 8,5, roztok je sterilizován filtrací bakteriálním filtrem a naplněn do předem sterilizovaných skleněných ampulek, které jsou potom hermeticky zataveny za aseptických podmínek.

Příklad 17

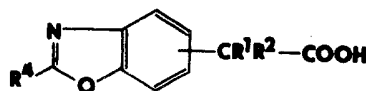
Čípky, z nichž každý obsahuje 250 mg medikamentu, se připravují následujícím způsobem:

medikament	250 mg
kakaové máslo	do 2 000 mg

Medikament, po prosetí sítím č. 60 mesh B.S.S., je suspendován v kakaovém másle předem roztátém za použití co nejmenšího množství tepla. Směs je potom vлита do čípkové formy o normální kapacitě 2 g a ponechána vychladnout.

PŘEDMĚT VYNÁLEZU

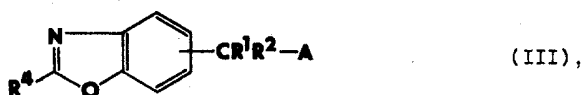
Způsob výroby derivátů benzoxazolu obecného vzorce I



(I).

v němž skupina $-CR^1R^2-COOH$ je v poloze 5 nebo 6 benzoxazolového jádra, R^1 a R^2 znamenají nezávisle atom vodíku nebo alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku a R^4 znamená cyklohexyl, furyl, thienyl, pyridyl či fenylovou skupinu, popřípadě substituovanou v kterékoliv volné poloze jedním nebo dvěma atomy halogenu, alkylem s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxyem s 1 až 4 atomy uhlíku, halogenalkylem s 1 až 4 atomy uhlíku či aminoskupinou, nebo popřípadě substituovanou ve dvou sousedních polohách methyldioxy skupinami, a jejich netoxických solí, vyznaču-

jící se tím, že se hydrolyzuje sloučenina obecného vzorce III



v němž R^1 , R^2 a R^4 mají shora uvedený význam a A znamená skupinu nitrilovou nebo esterifikovanou karboxylovou skupinu, a v případě, kdy ve výsledném produktu obecného vzorce I znamená R^1 a/nebo R^2 atom vodíku, se popřípadě produkt alkyluje na odpovídající sloučeninu obecného vzorce I, v němž R^1 a/nebo R^2 znamená alkyl s 1 až 4 atomy uhlíku.