



[B] (11) **KUULUTUSJULKAISU**
UTLÄGGNINGSSKRIFT 57405

C (45) Patentti julkaisti 11.08.1980
Patent meddelat

(51) Kv.kk.³/Int.Cl.³ C 07 D 263/14

SUOMI—FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus
Patent- och registerstyrelsen

(21) Patentihakemus — Patentansöknin 3243/73
(22) Hakemispäivä — Ansökningsdag 18.10.73
(23) Aikupäivä — Giltighetsdag 18.10.73
(41) Tullut julkiseksi — Blivit offentlig 21.04.74
(44) Nähtäväksiapanon ja kuuljulkaisun pvm. —
Ansökan utlagd och utskriften publicerad 30.04.80
(32)(33)(31) Pyydetty etuoikeus — Begärd prioritet 20.10.72

Unkari-Ungern(HU) GO-1222

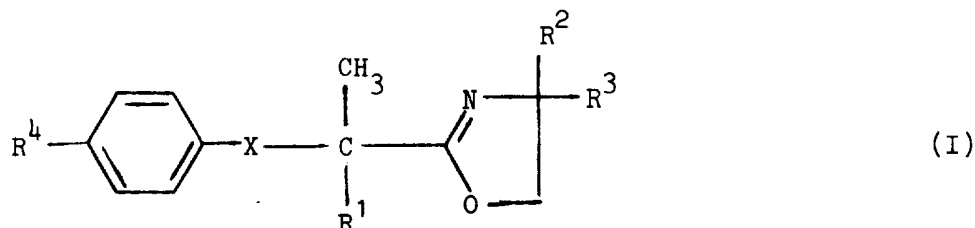
(71) Chinoin Gyógyszer és Vegyészeti Termékek Gyára Rt., To u. 1-5, Budapest IV, Unkari-Ungern(HU)

(72) István Tibor Tóth, Budapest, Pál Bite, Budapest, György Magyar, Budapest, Esztor Diszler, Budapest, József Borsi, Budapest, Andrea Maderspach, Budapest, István Polgári, Budapest, Sándor Elek, Budapest, István Elekes, Budapest, Unkari-Ungern(HU)

(74) Oy Kolster Ab

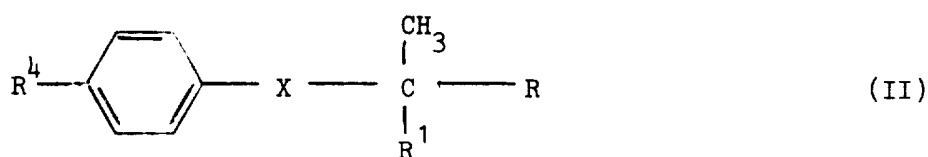
(54) Menetelmä uusien kolesteroli- ja rasvapitoisuutta alentavien 2-(substituoitu isopropyli)- Δ^2 -oksatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi -
Förfarande för framställning av nya, kolesterol- och fetthalt sänkande 2-(substituerad isopryl)- Δ^2 -oxazolinderivat

Esillä oleva keksintö koskee menetelmää uusien kolesteroli- ja rasvapitoisuutta alentavien 2-(substituoitu isopropyli)- Δ^2 -oksatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on

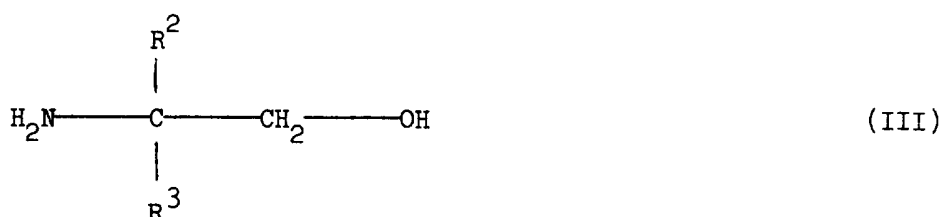


jossa R^1 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä, ja R^2 ja R^3 merkitsevät metyyli-, etyyli- tai hydroksimetyyli-ryhmiä, R^4 on klooriatomi, fenyyli-ryhmä tai p-kloori- tai p-bromifenyyli-ryhmä, ja X on happi- tai rikkiatomi.

Keksinnön mukaiselle menetelmälle on tunnusomaista, että kaavan (II) mukaisen yhdisteen



jossa R on nitrili- tai karboksyyli-ryhmä, ja ryhmillä R¹, X ja R⁴ on edellä annetut merkitykset, annetaan reagoida kaavan (III) mukaisen β-aminoalkoholin kanssa



jossa R² ja R³ merkitsevät samaa kuin edellä.

Kirjallisuudessa on esitetty lukuisia Δ²-oksatsoliinijohdannaisia. Nämä ovat osittain sellaisia johdannaisia, jotka on 2-asemassa substituoitu alkyyli-, alkenyyli-, aralkyyli-, aralkenyyli-, aryyli- tai sykloalkyyli-ryhmällä, osittain samankaltaisilla ryhmillä N-substituoituja 2-amino-2-oksatsoliinijohdannaisia. (Chem. Rev. 71, 483, 1971; Angew. Chem. 84, 343, 1972). Tunnetuilla yhdisteillä on fungisidi- tai bakterisidivaikutus tai ne vaikuttavat säätelevästi keskushermostoon, alentavat ruokahalua, alentavat verenpainetta, estävät asetyylikinoliiniesteraasia ja alentavat verensokeripitoisuutta. 2-(bifenyyli-2-oksatsoliinijohdannaisilla on tulehdusta vähentävä vaikutus (belgialainen patentti n:o 774,100), 5-(3,4-dihalogeenifenoksimetyyli)-2-amino-Δ²-oksatsoliinilla on mikrobien kasvua estävä vaikutus (USA-patentti n:o 3 637 726).

Kun lähtöaineena käytetään yleisen kaavan (II) mukaista karboksyylihappoa, on edullista käyttää β-aminoalkoholia ylimäärin 0-50 %, suositeltavasti 10-25 % ja suorittaa reaktio vedettömässä ksyleenissä kiehumapisteessä. Reaktiossa muodostuva vesi voidaan jatkuvasti poistaa reaktioseoksesta vesi-ksyleeniseoksen muodossa tislamalla - vettä erottavaa lisäainetta käyttäen. Toivottu tuote saadaan 8-12 tuntia kestäneen kiehumisen tuloksena.

Kun lähtöaineena käytetään yleisen kaavan (II) mukaista karboksyylihapon nitriliä, on tarkoituksenmukaista suorittaa reaktio vedettömän liuottimen läsnäollessa tai ilman liuotinta, käyttäen katalysaattoria ja lämpötilaa 100°-180°C. Liuottimena voidaan käyttää toista lähtöainetta - suositeltavasti aminoalkoholia (jota tällöin käytetään 50 - 100-%:isen), mutta tähän tarkoitukseen voidaan myös käyttää vastaavan kiehumapisteiden omaavia vedettömiä alkoholeja, kuten esimerkiksi n-butanolia tai sykloheksanolia. Katalysaattorina voidaan käyttää alkalimetalli-

alkoholaattia - suositeltavasti natriummetylaattia tai natriumetylaattia - tai liukoisia sinkki- tai kadmiumsuoloja - suositeltavasti kadmiumasettaattia, sinkki-asettaattia tai sinkkikloridia - käyttömäärän vaihdella välillä 0,03-0,1 moolia/mooli. Reaktion aikana kehittyä ammoniakkikaasua. Reaktion päättymisen todetaan kaasunkehityksen päättymisestä. Reaktion kesto aika on 6-40 tuntia.

Yleisen kaavan (II) ja (III) mukaiset lähtöaineet ovat ennestään tunnettuja, tai ne voidaan valmistaa analogisesti tunnettujen menetelmien kanssa.

Kaavan (II) mukaisia yhdisteitä voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien avulla (Ber. 52,89 (1919); Gaz. Chim. ital., 36,334 (1906); Aktiv-Kemi 7, 437 (1954); J. Med. Chem. 12, 1001 (1969)). Myös yleisen kaavan (III) mukaisia β -aminoalkoholeja voidaan valmistaa tunnettujen menetelmien avulla (saksal. patentti n:o 718 569, US-patentti n:o 2 413 135).

Lähtöaineina käytettävistä karboksyylihapponitriileistä tähän saakka tuntematon on 2-[4-(4'-kloorifenyyli)-fenoksi]-2-metyylipropionitriili. Tätä yhdistettä valmistetaan siten, että vastaavan karboksyylihapoamidin annetaan reagoida fosforioksikloridin kanssa lämpötilassa 80°-90°C.

Yleisen kaavan (I) mukaisilla Δ^2 -oksatsoliinijohdannaisilla on arvokkaita farmakologisia ominaisuuksia. Ensi sijassa ne ovat kolesteriini- ja lipoidipeiliä alentavina yhdisteinä tehokkaita. Niin ne esim. 30-150 mg/kg suuruisina annoksina antavat samat tulokset kuin tällä alalla tunnettu 2-(4-kloorifenoksi)-2-metyyli-propionihapooetyyliesteri ("Atromid-S") 300 mg/kg suuruisena annostuksena. Keksinnön mukaiset yhdisteet eivät ole myrkyllisiä. Ne eivät anna minkäänlaisia myrkyllisysoireita edes silloin kun suun kautta annettava annostus on 1000 mg/kg, joten niiden terapeuttinen luku on paljon suotuisampi kuin Atromidien vastaava luku.

Keksinnön mukaisesti valmistettujen yhdisteiden terapeuttinen teho.

Käytettiin seuraavia koemenetelmiä: 180-200 g:n painoisia koirasroottia käsiteltiin 10 päivän ajan 6-20 eläimen ryhmässä keksinnön mukaisilla yhdisteillä, joita käytettiin suun kautta 10 - 30 - 100 - 300 mg/kg suuruisina annoksina. (Vertailuyhdisteenä oli "Atromid-S" käytettynä suun kautta 100-300 mg/kg suuruisina annoksina). Yhdentenätoista päivänä annettiin eläinten kuolla verenvuotoon eetterinarkoosissa ja seerumista määritettiin kokonaiskolesteriinipitoisuus (Zlatkis A., Zak. B. ja Boyle A.J., J. Lab. clin. Med. 41,486 (1953)), seerumitriglyseridipitoisuus (Van Handel E. ja Zilvarsmitt D.B., J. lab. clin. Med. 50,152 (1957)) ja vapaiden rasvahappojen pitoisuus (Dole v.P., J. clin. Invest. 35,150 (1956)). Mitattiin myös eläinten ruumiin- ja maksanpainon muutokset sekä maksan kolesteriini- ja triglyseridipitoisuus uuttamisen jälkeen (Folch. J., Lees M. ja Stanley G.H., J. biol. Chem. 266, 497 (1957)).

Tulokset on annettu taulukoissa I ja II.

Taulukko I

Tutkittu yhdiste	Annostus mg/kg suun kautta	Koe- eläinten (rottien) lukumäärä	Kehon painon muutos %	Maksan painon muutos %	Seerumi- kolesteriini- pitoisuuden muutos	Seerumi- triglyseridi- pitoisuuden muutos %	Seerumin vapaiden rasvahappojen pitoisuuden muutos %	Maksan koleste- riinipitoi- suuden muutos %	Maksan tri- glyseridi- pitoisuuden muutos %
Kontrollikoe	-	20	+37,2	-	-	-	-	-	-
2-[(4'-(4"-kloori- fenylyl)-fenoksi]- isopropyli]-4-etyyli- -4-hydroksimetyyli-2- oksatsoliini	1 3 10 30 100	10 20 20 20 10	+33,9 +27,6 +33,8 +30,6 +32,1	+4,8 +6,4 +30,5 +57,8 +70,0	-9,7 -25,6 -28,3 -32,0 -19,1	-39,4 -51,4 -62,1 -61,6 -52,0	- +7,1 +28,0 +71,5 +101,7	-10,9 +15,8 +2,7 -6,1 -5,3	- - +29,0 +20,8 -10,8 -41,6
Kontrollikoe	-	8	+50,0	-	-	-	-	-	-
2-[(4-bromi-fenoksi)- isopropyli]-4-etyyli- -4-hydroksimetyyli- 2-oksatsoliini	30 100	6 6	+44,5 +44,0	+6,7 +13,4	-19,1 -22,2	-25,6 -35,9	-14,6 -1,3	- -	- -
Kontrollikoe	-	10	+35,2	-	-	-	-	-	-
2-[(4'-4"-kloori- fenylyl)-fenoksi]- isopropyli]-4-metyyli- -4-hydroksimetyyli-2- oksatsoliini	3 10 30 100	10 10 10 10	+32,5 +32,6 +30,9 +17,1	+19,5 +56,1 +85,3 +96,8	-28,0 -21,0 -31,7 -24,6	-27,5 +35,1 -10,0 -27,7	-1,7 +12,0 +33,3 +72,0	+3,6 +5,6 -13,5 +12,9	- +16,6 -8,3 -25,0 -38,0
Kontrollikoe	-	8	+33,6	-	-	-	-	-	-
2-[(4'-fenylyl-fenylyl- oksi)-isopropyli]-4- metyyli-4-hydroksi- metyyli-2-oksatsoliini	30 100	6 6	+34,0 +39,1	+18,0 +38,5	-13,4 -20,1	-27,1 -45,7	+32,4 +44,4	- -	- -
Kontrollikoe	-	8	+25,6	-	-	-	-	-	-
2-[(4-kloori-fenylyl- tio)-isopropyli]-4- bis-hydroksimetyyli-2- oksatsoliini	30 100	6 6	+32,1 +27,3	-4,7 -3,1	-3,2 -12,0	-22,2 -59,2	+5,3 +3,2	- -	- -

57405

Taulukko II

Tutkittu yhdiste	Annostus mg/kg suun kautta	Kehon painon muutos %	Maksan painon muutos %	Seerumi- kolesteriini- pitoisuuden muutos %	Seerumi- triglyseridi- pitoisuuden muutos %	Seerumin vapaiden rasvahappojen pitoisuuden muutos %	Maksan kole- steriinipitoi- suiden muutos %	Maksan tri- glyseridi- pitoisuuden muutos, %
Kontrolliekoe	0	+23,5	-	-	-	-	-	-
2-[2'-(4-kloorifenoksi)- isopropyyli]-4,4-bis- hydroksimetyyli- Δ^2 - oksatsoliini	10	+16,1	- 5,14	+ 5,9	-13,4	+18,2	+17,6	+6,9
	30	+25,6	- 6,5	$\emptyset$	+ 3,8	+13,6	+12,8	-4,3
	100	+19,3	+ 9,5	-12,3	-12,6	-24,3	+12,7	-10,1
	300	+11,7	+31,70	-38,5	-44,5	$\emptyset$	+ 9,7	-18,8
Kontrolliekoe	0	+32,1	-	-	-	-	-	-
2-[2'-(4-kloorifenoksi)- isopropyyli]-4-etyyli-4- hydroksimetyyli- Δ^2 - oksatsoliini	10	+20,6	$\emptyset$	0,4	-44,8	-19,9	$\emptyset$	-17,3
	30	+26,3	- 1,4	-10,7	-37,8	-20,0	+0,7	-33,2
	100	+22,5	+ 7,9	-31,3	-41,3	+ 9,9	+8,4	-27,5
	300	+23,9	+34,3	-38,1	-59,1	- 9,9	+8,7	-54,2
Kontrolliekoe	0	+27,0	-	-	-	-	-	-
2-[2'-(4-kloorifenoksi)- isopropyyli]-4-metyyli-4- hydroksimetyyli- Δ^2 - oksatsoliini	10	+22,2	+ 2,0	4,8	+ 7,8	+10,1	+16,3	+12,5
	30	+25,6	+ 8,0	1,6	- 7,1	+16,9	- 5,8	-16,7
	100	+26,9	+32,8	-23,3	-29,0	-11,0	-9,4	+ 5,1
	300	+52,8	+24,5	-29,0	-34,9	+ 3,3	-4,6	+10,3
Kontrolliekoe	0	+20,7	-	-	-	-	-	-
"Atromid-S"	100	+18,8	+21,6	- 9,7	-37,4	- 6,3	-5,1	-10,7
"Atromid-S"	300	+12,7	+49,6	-17,4	-37,4	-31,9	-3,8	-31,9

Kuten taulukoista ilmenee, keksinnön mukaisesti valmistetut yhdisteet ovat yleensä vähintään noin 3 kertaa, usein 30-100 kertaa, aktiivisempia kuin vertailuaine.

Yleisen kaavan (I) mukaisten yhdisteiden lisäetu on niiden erinomainen absorptiokyky. Edelleen nämä yhdisteet yleensä ovat kiteisiä ja ne voidaan yksinkertaisella tavalla saada käyttömuotoon (tabletit, rakeet). Tunnettua yhdistettä, "Atromid S":ää voidaan, koska se on öljymäinen, toimittaa vain kapseleina.

Esillä olevan keksinnön yksityiskohtia selvitetään seuraavissa esimerkeissä.

Esimerkki 1

2- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenoksi)-isopropyli-7-4-etyyli-4-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini

19,57 g (0,1 moolia) 2-(4-kloorifenoksi)-2-metyylipropionitriiliä ja 17,88 g (0,15 moolia) 2-amino-2-etyyli-1,3-propanidiolia kuumennetaan 7 tunnin ajan lämpötilassa 140° - 150°C , samalla sekoittaen, käyttäen katalysaattorina 0,41 g (0,0075 moolia) natriummetylaattia. Kun reaktiolämpötila on saavutettu, alkaa reaktio muutaman minuutin kuluttua voimakkaalla ammoniakkikaasun kehittymisellä. Reaktion päättyessä ammoniakkikaasun kehitys lakkaa. Huoneen lämpötilaan jäädyttämisen jälkeen liuotetaan harmaanruskea öljy 200 ml:aan kloroformia. Kloroformiliuos pestään vedellä neutraaliksi, orgaaninen faasi kuivataan vedetömällä magnesiumsulfaatilla ja kloroformi tislataan pois. Jäljelle jäävä öljy (26,7 g) sekoitetaan 100 ml:aan petrolieetteriä ja eronneet kiteet suodatetaan ja kuivataan. Tällä tavoin saatu raaka tuote (22 g) liuotetaan 30 ml:aan bentseeniä ja kun on lisätty 80 ml petrolieetteriä, jäädytetään lämpötilaan -10°C . Eronneet valkeat kiteet suodatetaan. Saanto on 65 %, 19,35 g. Sulamispiste on 94° - 95°C .

Esimerkki 2

2- $\sqrt{4}$ -(4'-kloorifenyli)-fenoksi-isopropyli-7-4,4-bis-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini

27,17 g (0,1 moolia) 2- $\sqrt{4}$ -(4'-kloorifenyli)-fenoksi-7-2-metyylipropionitriiliä ja 18,17 g (0,15 moolia) 2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propandiolia kuumennetaan samalla sekoittaen 10 tunnin ajan lämpötilassa 150° - 160°C käyttäen katalysaattorina 0,41 g (0,0075 moolia) natriummetylaattia. Reaktion tapahtuessa kehittyy voimakkaasti ammoniakkikaasua. Kun reaktio on päättynyt, jäädytetään reaktioseos huoneen lämpötilaan ja saatu vihreän ruskea hartsimainen aine liuotetaan 120 ml:aan kuumaa etanolia. Liuokseen lisätään 40 ml vettä ja sitten siitä poistetaan väri huoneen lämpötilassa aktiivihillen avulla. Värittömään liuokseen lisätään 250 ml vettä, sitten liuos jäädytetään lämpötilaan $+5^{\circ}\text{C}$, eronnut tuote suodatetaan ja kuivataan. Saadaan lämpötilassa 138° - 143°C sulava tuote (32 g). Tällä tavoin saatu tuote puhdistetaan kiteyttämällä se uudestaan etyyliasetaatista. Saanto on 60 %, 22,57 g, sp.. $151,5^{\circ}$ - 152°C .

Lähtöaine, 2-[4-(4'-kloorifenylyli)-fenoksi]-2-metyylipropionitriili, valmistetaan seuraavalla tavalla:

28,98 g:n (0,1 moolia) 2-[4-(4'-kloorifenylyli)-fenoksi]-2-metyylipropionamidia annetaan reagoida 25 ml:n (0,27 moolia) kanssa fosforioksikloridia 3 tunnin ajan lämpötilassa 80°-90°C samalla sekoittaen. Reaktion tapahtuessa kehittyy voimakkaasti suolahappokaasua. Kun reaktio on päättynyt, jäähdytetään seos huoneen lämpötilaan ja sitten se kaadetaan varovasti, samalla jatkuvasti sekoittaen, 200 g:aan pieneksi hakattua jäätä. Kun jää on sulanut, suodatetaan eronneet ruskeat kiteet ja pestään hapottomaksi vedellä. Perusteellisesti kuiviin imetty aine liuotetaan 150 ml:aan abs. alkoholia, liuoksesta poistetaan väri aktiivihillen avulla lämpötilassa 60°C ja liuos suodatetaan. Liuokseen lisätään 100 ml vettä, sitten se jäähdytetään jäävedessä ja eronneet kiteet suodatetaan ja kuivataan. Saanto on 55 %, 14,93 g, sp. 76°-77°C.

Esimerkki 3

2-[4-(4-kloorifenylylitio)-isopropyli]-4,4-bis-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini.

21,17 g (0,1 moolia) 2-(4-kloorifenylylitio)-2-metyylipropionitriiliä saa reagoida samalla sekoittaen 18,17 g:n (0,15 moolia) kanssa 2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propandiolia 8 tunnin ajan lämpötilassa 170°-180°C käyttäen katalyyttinä 0,54 g (0,01 moolia) natriummetylaattia. Kun reaktio on päättynyt, jäähdytetään seos lämpötilaan 25°C ja liuotetaan 200 ml:aan kloroformia. Liukenematon osa suodatetaan ja kloroformiliuos pestään vedellä neutraaliksi, kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jää 25,6 g tuotetta. Sp. on 85°-90°C. Tuote kiteytetään uudestaan bentseeni-petrolieetteriseoksesta, ja saadaan lopputuotetta 15,80 g. Saanto on 50 %, sp. 110°-112°C.

Esimerkki 4

2-[4-(4-kloorifenoksi)-isopropyli]-4,4-dimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini

19,57 g (0,1 moolia) 2-(4-kloorifenoksi)-2-metyylipropionitriiliä saatetaan reagoimaan 34 tunnin ajan 17,83 g:n (0,2 moolia) kanssa 2-amino-2-metyyli-1-propanolia lämpötilassa 140°-150°C käyttäen katalysaattorina 0,66 g (0,003 moolia) sinkkiasetaattia ja sekoittaen reaktioseosta jatkuvasti. Reaktion kulkua seurataan ammoniakkikaasun kehityksen avulla. Kun kaasun kehittyminen on lakannut, seos jäähdytetään, liuotetaan 300 ml:aan kloroformia ja liuos pestään neutraaliksi vedellä. Sitten se kuivataan vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja haihdutetaan kuiviin. Jäljelle jäänyt vihreän keltainen öljy (26,5 g) fraktiotislataan vakuumissa. Pääfraktio sisältää 23,5 g (88 %) tuotetta, kiehumapiste (kp) 98-100°C/0,02 mmHg. Tislattu tuote kiteytyy seisottuaan 48 tunnin ajan, sp. 59°-61°C.

Esimerkki 5

Menetellään muuten esimerkissä 4 kuvatulla tavalla, mutta sinkkiasetaatin asemesta käytetään - samassa moolisuhteessa - sinkkikloridia katalysaattorina.

Saanto on 23 g (86 %).

Esimerkki 6

Menetellään muuten esimerkissä 4 kuvatulla tavalla, mutta katalysaattorina käytetään sinkkiasetaatin asemesta - samassa moolisuhteessa - kadmiumasetaattia. Saanto on 23,2 g (87 %).

Esimerkki 7

Menetellään muuten esimerkissä 1 kuvatulla tavalla, mutta katalysaattorina käytetään natriummetylaatin asemesta samassa moolisuhteessa natriumetylaattia. Saanto on 19 g (64 %).

Esimerkki 8

Menetellään muuten esimerkissä 2 kuvatulla tavalla, mutta liuottimena käytetään aminoalkoholiylimäärän asemesta 10 ml n-butanolia. Saanto on 22,18 g (59 %).

Esimerkki 9

Menetellään muuten esimerkissä 3 kuvatulla tavalla, mutta liuottimena käytetään aminoalkoholiylimäärän asemesta 10 ml sykloheksanolia. Saanto on 15,15 g (48 %).

Esimerkki 10

2-[(4-kloorifenoksi)-isopropyyli]-4-metyyli-4-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini.

a) 0,1 moolia 2-(4-kloorifenoksi)-2-metyylipropionitriiliä ja 0,15 moolia 2-amino-2-metyyli-1,3-propandiolia annetaan reagoida keskenään esimerkissä 1 esitettyllä tavalla NaOCH_3 :n toimiessa katalysaattorina. Saadaan 2-[(4-kloorifenoksi)-isopropyyli]-4-metyyli-4-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliinia. Saanto 65 %, kp. $138^\circ\text{C}/0,15 \text{ Hg mm}$, sp. $71-72^\circ\text{C}$.

b) Lähdetään samoista lähtöaineista kuin kohdassa a), mutta käyttäen moolisuhdetta 0,1:0,2 moolia. Menetellään esimerkissä 5 esitettyllä tavalla käyttäen ZnCl_2 katalysaattorina, jolloin saadaan 2-[(4-kloorifenoksi)-isopropyyli]-4-metyyli-4-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliinia. Saanto 75 %, fysikaaliset tiedot ovat samat kuin kohdassa 12 a).

c) Lähdetään samoista aineista ja samoista määristä kuin kohdassa b), mutta menetellään kuten esimerkissä 4 ja käytetään $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ katalysaattorina. Saadaan sama tuote kuin kohdissa a) ja b); saanto 86 %.

d) Lähdetään samoista aineista ja määristä kuin kohdassa b) on ilmoitettu. Menetellään esimerkissä 6 esitettyllä tavalla ja käytetään $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:ta katalysaattorina. Saadaan sama tuote kuin kohdissa a)-c); saanto 88 %.

Esimerkki 11

2-[(4-kloorifenoksi)-isopropyyli]-4,4-bis-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini.

a) 0,1 moolia 2-(4-kloorifenoksi)-2-metyyli-propionitriiliä ja 0,15 moolia 2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propandiolia annetaan reagoida keskenään esimerkissä 2 esitettyllä tavalla käyttäen katalysaattorina NaOCH_3 :a. Saadaan 2-[(4-kloorifenoksi)-isopropyyli]-4,4-bis-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliinia. Saanto 75 %, sp.

141-142°C.

b) Lähdetään samoista aineista kuten kohdassa a), käyttäen kuitenkin moolisuhdetta 0,1:0,2 moolia. Katalysaattorina käytetään sinkkikloridia. Menetellään kuten esimerkissä 5. Saadaan sama tuote kuten kohdassa a); saanto 73 %.

c) Lähdetään samoista aineista ja määristä kuin kohdassa b) on ilmoitettu. Menetellään esimerkissä 4 esitetyllä tavalla. Katalysaattorina käytetään $\text{Zn}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:ta. Saadaan sama tuote kuin kohdissa a) ja b); saanto 88 %.

d) Lähdetään samoista aineista ja määristä, jotka on ilmoitettu kohdassa b). Menetellään kuitenkin esimerkissä 6 esitetyllä tavalla. Katalysaattorina käytetään $\text{Cd}(\text{CH}_3\text{COO})_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$:ta. Saadaan sama tuote kuin kohdissa a)-c); saanto 87 %.

Esimerkki 12

2- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenoksi)-isopropyli-7-4,4-bis-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini

Vedenerottimella varustetussa laitteessa kuumennetaan 21,45 g (0,1 moolia) 2-(4-kloorifenoksi)-2-metyylipropionihappoa ja 15,14 g (0,125 moolia) 2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propandiolia 12 tunnin ajan kiehumapisteessä 900 ml:ssa vedetöntä ksyleeniä. Reaktion aikana muodostuva atseotrooppinen vesiseos kootaan vedenerottimeen ja siten poistetaan reaktioseoksesta. Kun veden erottuminen on lakannut, keskeytetään kuumentaminen ja kuuma ksyleeniliuos dekantoidaan eroon liukenemattomasta osasta. Jäähdyttämisen jälkeen suodatetaan eronneet valkoiset kiteet ja pestään bentseenillä. Kuivattamisen jälkeen saadaan tuotetta 21,8 g, sp. 133°-135°C. Kun tuote kiteytetään uudestaan 70-prosenttisesta etanolin vesiliuoksesta, saadaan puhdasta tuotetta 12 g (40 %:n saanto). Sp. on 141,5° - 142,5°C.

Esimerkki 13

2- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyli)-fenoksi-isopropyli-7-4-hydroksimetyyli-4-metyyli- Δ^2 -oksatsoliini

29,07 g (0,1 moolia) 2- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyli)-fenoksi-7-2-metyylipropionihappoa ja 13,15 g (0,125 moolia) 2-amino-2-metyyli-1,3-propandiolia liuotettuna 1400 ml:aan vedetöntä ksyleeniä keitetään 11 tunnin ajan vedenerottimella ja palautustislajalla varustetussa laitteessa. Reaktion aikana muodostuva aseotrooppinen vesi-ksyleeni seos otetaan vedenerottimeen ja poistetaan sitten reaktioseoksesta. Kun veden erkaneminen on lakannut, keskeytetään keittäminen ja ksyleenitislataan pois vakuuissa. Osittain kiteinen jäännös sekoitetaan 300 ml:aan eetteriä ja kun seoksen on annettu seistä muutamien tuntien ajan, suodatetaan eronneet kiteet. Suodos tehdään värittömäksi aktiivihiiilen avulla ja haihdutetaan kuiviin. Jäännös sekoitetaan sykloheksaanin ja eetterin (4:1) seokseen ja kun seoksen on annettu seistä kahden päivän ajan, suodatetaan kiteet. Kuivaa raaka-tuotetta saadaan 17,6 g (sp. 123°-127°C). Alkoholi-vesi-seoksesta (4:3) uudelleen kiteytettyä lopputuotetta saadaan 10,8 g, sp. 130°-131°C.

Esimerkki 14

2- $\sqrt{4}$ -(4-fenyyli-fenoksi)-isopropyli-4-metyyli-4-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini.

0,1 moolia 2-(4-fenyyli-fenoksi)-2-metyyli-propionihappoa ja 0,125 moolia 2-amino-2-metyyli-1,3-propandiolia annetaan reagoida keskenään esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Saadaan 2- $\sqrt{4}$ -(4-fenyyli-fenoksi)-isopropyli-4-metyyli-4-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliinia. Saanto 31 %, sp. 101-102°C.

Esimerkki 15

2- $\sqrt{4}$ -(4-bromifenoksi)-isopropyli-4,4-bis-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini.

0,1 moolia 2-(4-bromifenoksi)-2-metyylipropionihappoa ja 0,125 moolia 2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propandiolia annetaan reagoida keskenään esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Saadaan 2- $\sqrt{4}$ -(4-bromifenoksi)-isopropyli-4,4-bis-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliinia. Saanto 39 %, sp. 130-131,5°C.

Esimerkki 16

2- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyyli)-isopropyli-4-metyyli-4-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini.

0,1 moolia 2-(4-kloorifenyyli)-2-metyylipropionihappoa ja 0,125 moolia 2-amino-2-metyyli-1,3-propandiolia annetaan reagoida keskenään esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Saadaan 2- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyyli)-isopropyli-4-metyyli-4-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliinia. Saanto 42 %, sp. 64-66°C.

Esimerkki 17

2- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyyli)-isopropyli-4-etyyli-4-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini.

0,1 moolia 2-(4-kloorifenyyli)-2-metyylipropionihappoa ja 0,125 moolia 2-amino-2-etyyli-1,3-propandiolia annetaan reagoida keskenään esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Saadaan 2- $\sqrt{4}$ -(4-kloorifenyyli)-isopropyli-4-etyyli-4-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliinia. Saanto 41 %, kp. 150-160°C/1,0 Torria.

Esimerkki 18

2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenoksi)-etyyli-1-4,4-bis-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini.

0,1 moolia 2-(4-kloorifenoksi)-propionihappoa ja 0,125 moolia 2-amino-2-hydroksimetyyli-1,3-propandiolia annetaan reagoida keskenään esimerkissä 12 esitetyllä tavalla. Saadaan 2- $\sqrt{1}$ -(4-kloorifenoksi)-etyyli-1-4,4-bis-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliinia. Saanto 40 %, sp. 148-150°C.

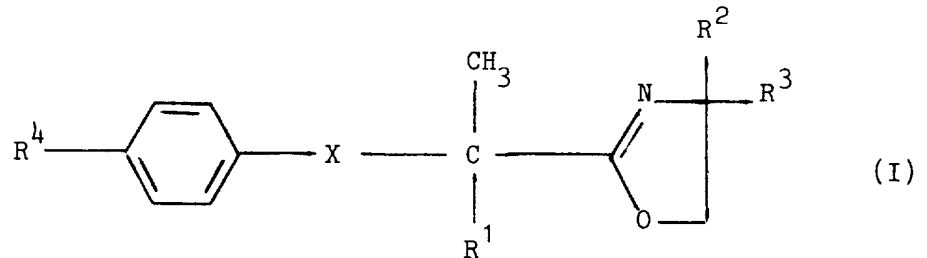
Esimerkki 19

2- $\sqrt{4}$ -(4'-kloorifenyyli)-fenoksi-isopropyli-4-etyyli-4-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliini.

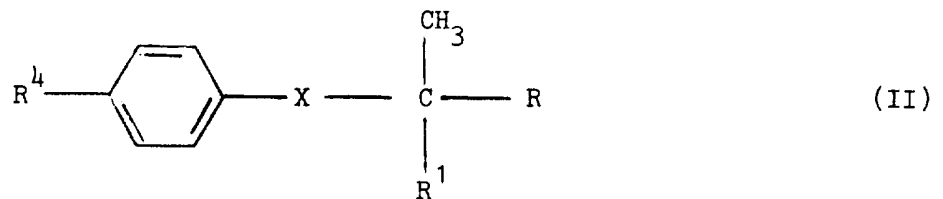
Analogisesti esimerkin 13 kanssa valmistetaan 2- $\sqrt{4}$ -(4'-kloorifenyyli)-fenoksi-2-metyylipropionihaposta ja 2-amino-2-etyyli-1,3-propaanidiolista 2- $\sqrt{4}$ -(4'-kloorifenyyli)-fenoksi-isopropyli-4-etyyli-4-hydroksimetyyli- Δ^2 -oksatsoliinia, joka sulaa 143-143,5°C:ssa (uudelleenkiteytetty etanolista).

Patenttivaatimus:

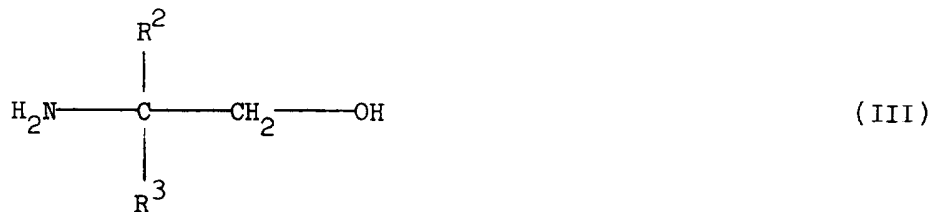
Menetelmä uusien kolesteroli- ja rasvapitoisuutta alentavien 2-(substituoitu isopropyyli)- Δ^2 -oksatsoliinijohdannaisten valmistamiseksi, joiden yleinen kaava on



jossa R^1 on vetyatomi tai metyyli-ryhmä, ja R^2 ja R^3 merkitsevät metyyli-, etyyli- tai hydroksimetyyli-ryhmiä, R^4 on klooriatomi, fenyyliryhmä tai p-kloori- tai p-bromifenyyliryhmä, ja X on happi- tai rikkiatomi, t u n n e t t u siitä, että kaavan (II) mukaisen yhdisteen



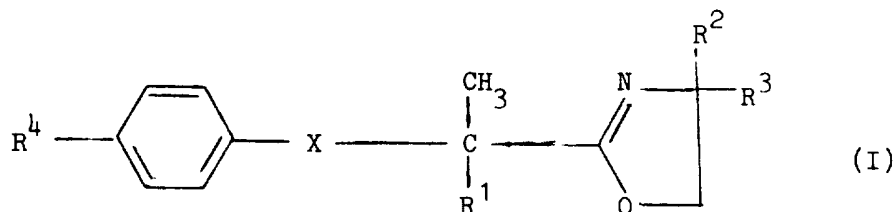
jossa R on nitrili- tai karboksyyli-ryhmä, ja ryhmillä R^1 , X ja R^4 on edellä annetut merkitykset, annetaan reagoida kaavan (III) mukaisen β -aminoalkoholin kanssa



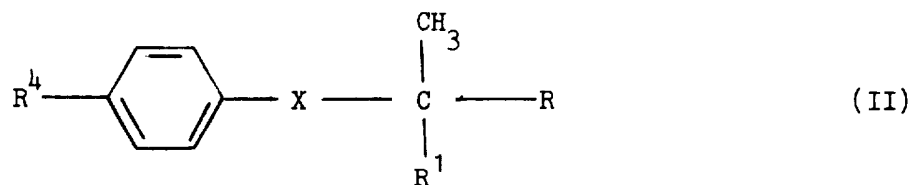
jossa R^2 ja R^3 merkitsevät samaa kuin edellä.

Patentkrav:

Förfarande för framställning av nya, kolesterol- och fetthalt sänkande 2-(substituerad isopropyl)- Δ^2 -oxazolinderivat med den allmänna formeln



vari R^1 är en väteatom eller en metylgrupp, och R^2 och R^3 är metyl-, etyl- eller hydroximetylgrupper, R^4 är en kloratom, en fenylgrupp eller en p-klor- eller p-bromfenylgrupp, och X är en syre- eller svavelatom, k ä n n e t e c k n a t därav, att man omsätter en förening med formeln (II)



vari R är en nitril- eller karboxylgrupp, och grupperna R^1 , X och R^4 har ovan angivna betydelser, med en β -aminoalkohol med formel (III)



vari R^2 och R^3 har ovan angivna betydelser.

Viitejulkaisuja-Anförda publikationer