

PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

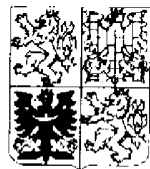
zveřejněná podle § 31 zákona č. 527/1990 Sb.

(21) Číslo dokumentu:

3824-97

(19)

ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **07. 06. 95**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **07.06.95**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **95JP/9501127**

(33) Země priority: **WO**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **17. 03. 99**
(Věstník č. 3/99)

(86) PCT číslo: **PCT/JP95/01127**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO 96/40659**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl.⁶:

C 07 D 263/10
C 07 D 263/14
C 07 D 277/10
C 07 D 413/04
C 07 D 417/04
A 61 K 31/42
A 61 K 31/425
A 61 K 31/44

(71) Přihlášovatel:

PFIZER INC., New York, NY, US;

(72) Původce:

Ando Akemi, Handa-shi, JP;

Stevens Rodney W., Handa-shi, JP;

(74) Zástupce:

Hořejš Milan Dr. Ing., Národní 32, Praha 1,
11000;

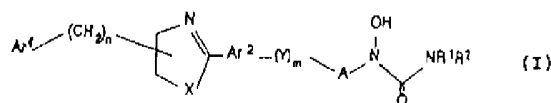
(54) Název přihlášky vynálezu:

**N-hydroxymočoviny a farmaceutické
prostředky na jejich bázi**

(57) Anotace:

N-Hydroxymočoviny obecného vzorce I, kde A je alkylskupina s 1 až 4 atomy uhlíku, skupina CH/R/, CH/R/CH₂ nebo CH/R/CH₂CH₂, kde R je methylskupina nebo ethylskupina; m a n jsou každé číslo 0 nebo 1; R¹ a R² představuje každý atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku; X představuje atom kyslíku nebo síry; Y představuje atom kyslíku nebo síry nebo skupina CH=CH nebo C...C; Ar¹ je fenylskupina nebo fenylskupina mono- substituovaná halogenem, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogensubstituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; a Ar² je fenylskupina, pyridylskupina nebo fenylskupina mono- nebo disubstituovaná halogenem, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogensubstituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli. Farmaceutic-

ké prostředky na jejich bázi pro léčení
alergických a zánětlivých chorob savců.



CZ 3824-97 A3

01-2865-97-Ho

N-hydroxymočoviny a farmaceutické prostředky na jejich bázi

Oblast techniky

Vynález se týká derivátů N-hydroxymočovín. Sloučeniny podle vynálezu inhibují působení enzymu lipoxxygenasy a jsou užitečné při léčbě nebo zmírňování zánětlivých chorob, alergie a kardiovaskulárních chorob u savců. Dále se vynález také týká farmaceutických prostředků, které obsahují tyto sloučeniny.

Dosavadní stav techniky

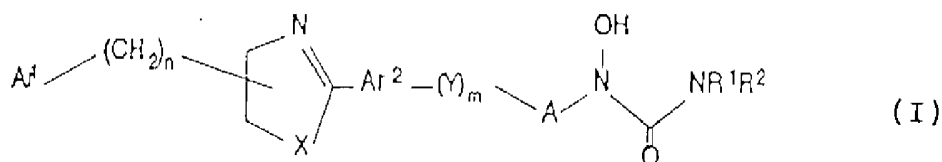
Je známo, že kyselina arachidonová je biologickým prekursorem několika skupin endogenních metabolitů, prostaglandinů, včetně prostacyklinů, thromboxanů a leukotrienů. Prvním stupněm metabolismu kyseliny arachidonové je uvolňování této kyseliny a podobných nenasycených mastných kyselin z membránových fosfolipidů působením fosfolipasy A2. Kyselina arachidonová se potom metabolizuje buď působením cyklooxygenasy za vzniku prostaglandinů a thromboxanů, nebo působením lipoxxygenasy za vzniku hydroperoxomastných kyselin, které se mohou dále metabolizovat na leukotrieny. O leukotrienech se předpokládá, že se uplatňují při patofyziologii zánětlivých chorob, včetně rheumatoidní arthritidy, dny, asthma, ischemického reperfusního poškození, psoriasis a zánětlivé choroby střev. Od každého léčiva, které inhibuje lipoxxygenasu, se očekává, že bude představovat nové významné léčivo jak pro akutní, tak pro chronické zánětlivé stavy. Přehled leukotrienů je možno nalézt například v člancích H. Masamune a L. S. Melvin, Sr.: Annual Reports in Medicinal Chemistry, 24 (1989), strana 71 až 80 (Academic), B. J. Fitzsimmons a J. Rokach, Leukotrienes

and Lipoxygenases (1989) strana 427 až 502 (Elsevier) a D. G. Batt, Progress in Med. Chem. 29 (1992) strana 1.

V mezinárodní patentové přihlášce WO 92/22543 (1992) jsou popsány N-hydroxymočoviny a sloučeniny hydroxamové kyseliny, jako inhibitory enzymu lipoxygenasy.

Podstata vynálezu

Předmětem vynálezu jsou N-hydroxymočoviny obecného vzorce I



kde

- A představuje alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu CH(R), CH(R)CH₂ nebo CH(R)CH₂CH₂, kde R představuje methylskupinu nebo ethylskupinu;
- m a n představuje každé číslo 0 nebo 1;
- R¹ a R² představuje každý atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku;
- X představuje atom kyslíku nebo síry;
- Y představuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu CH=CH nebo C≡C;
- Ar¹ představuje fenylyskupinu nebo fenylyskupinu mono-substituovanou halogenem, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku,

halogensubstituovanou alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogensubstituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; a

Ar² představuje fenylenskupinu, pyridylenskupinu nebo fenylenskupinu mono- nebo disubstituovanou halogenem, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogensubstituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

Sloučeniny obecného vzorce I inhibují enzym 5-lipoxigenasu, a jsou proto užitečné při léčbě stavu, při němž je třeba inhibovat 5-lipoxigenasu, u savčích subjektů, například lidí. Tyto sloučeniny jsou obzvláště užitečné při léčbě alergických a zánětlivých stavů. Předmětem vynálezu je dále též farmaceutický prostředek, jehož podstata spočívá v tom, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce I a farmaceuticky vhodný nosič.

Skupinu sloučenin podle vynálezu, kterým se dává přednost, tvoří sloučeniny obecného vzorce I, kde n představuje číslo 0; R¹ a R² představuje každý atom vodíku; X představuje atom kyslíku; Ar¹ představuje fenylskupinu nebo 4-fluorfenylskupinu; a Ar² představuje 1,3-fenylenskupinu nebo 1,3-fenylenskupinu substituovanou jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a halogensubstituovanou alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku.

Z této skupiny přednostních sloučenin se zvláštní přednost dává sloučeninám obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CH_2 , CH_2CH_2 , $\text{CH}(\text{CH}_3)$ nebo $\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2$; Ar^2 představuje 1,3-fenylenskupinu nebo 1,3-fenylenskupinu substituovanou jedním atomem fluoru; m představuje číslo 1; a Y představuje atom kyslíku. Z této podskupiny zvláště přednostních sloučenin se dává přednost sloučeninám obecného vzorce I, kde Ar^1 je přednostně připojen v poloze 4 oxazolinového kruhu a uhlíkový atom, k němuž je připojen zbytek Ar^1 má přednostně (R)-konfiguraci.

Zvláštní přednost se dává sloučeninám podle vynálezu zvoleným ze souboru zahrnujícího:

(+)-N-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxy-N'-methylmočovinu;

(+)-N-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-(4-fluorfenyl)oxazol-2-yl)-fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovinu;

(-)-N-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-fluorfenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovinu;

N-[4-[3-(4,5-dihydro-5-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-3-butin-2-yl]-N-hydroxymočovinu;

(-)-N-1-[2-[3-(4,5-dihydro-(4R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]ethyl]-N-hydroxymočovinu;

(+)-N-1-[2-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-5-fluorfenoxy]ethyl]-N-hydroxymočovinu; a

N-1-[2-[3-[4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl]-2-fluorfenoxy]ethyl]-N-hydroxymočovinu.

Následuje podrobnější popis vynálezu.

V tomto textu se pod pojmem "halogen" rozumí zbytky odvozené od prvků fluoru, chloru, bromu nebo jodu.

Pod pojmem "farmaceuticky vhodné soli" se rozumí:

(1) soli sloučenin podle vynálezu s bázemi, které obsahují netoxický kation. Jako neomezující příklady takových kationtů je možno uvést kationty odvozené od alkalických kovů a kovů alkalických zemin, jako je sodík, lithium, draslík, vápník a hořčík apod., jakož i netoxické amoniové soli nebo soli substituovaného amonia či kvaterní amoniové kationty. Jako takových kationtů je možno uvést amonium, tetramethylamonium, tetraethylamonium, methylamonium, diethylamonium, trimethylamonium, triethylamonium apod; nebo

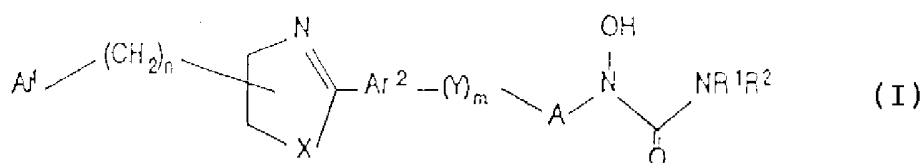
(2) adiční soli sloučenin podle vynálezu s kyselinami, které obsahují netoxický zbytek kyseliny. Jako neomezující příklady takových solí je možno uvést hydrochloridové, sulfátové nebo hydrogensulfátové, fosfátové nebo hydrogenfosfátové, acetátové, fumarátové, glukonátové, laktátové, maleátové, sukcinátové, tartrátové, methansulfonátové, benzensulfonátové, toluensulfonátové a formiátové soli

Pod pojmem "halogensubstituovaná alkylskupina" se rozumí alkylová skupina popsaná výše, která je substituována jedním nebo více halogeny. Jako neomezující příklady takových skupin je možno uvést chlormethylskupinu, 1-fluorethylskupinu, trifluormethylskupinu apod. Přednostní halogensubstituovanou alkylskupinou je trifluormethylskupina.

Pod pojmem "halogensubstituovaná alkoxykupina" se rozumí alkoxykupina popsaná výše, která je substituována

jedním nebo více halogeny. Jako neomezující příklady takových skupin je možno uvést chlormethoxyskupinu, 2-chlorethoxyskupinu, difluormethoxyskupinu, trifluormethoxyskupinu apod. Přednostní halogensubstituovanou alkokyskupinou je trifluormethoxyskupina.

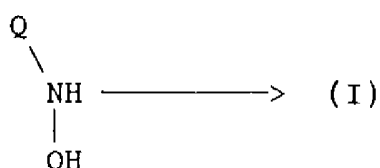
Hydroxymočoviny obecného vzorce I



je možno připravovat řadou různých syntetických postupů, které jsou dobře známy v tomto oboru.

Podle jednoho provedení je sloučeniny obecného vzorce I možno připravovat v reakčním stupni znázorněném ve schematu I.

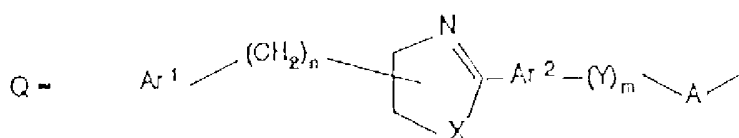
S c h e m a 1



(II)

kde

Q představuje skupinu obecného vzorce



a R^1 , R^2 , Ar^1 , Ar^2 , X , Y , A , n a m mají výše uvedený význam.

V reakčním stupni znázorněném ve schematu I se sloučeniny obecného vzorce I získají reakcí hydroxylaminu vzorce II s trialkylsilylisokyanátem, jako trimethylsilylisokyanátem, nebo alkyl- nebo alkenylisokyanátem obecného vzorce $R^6-N=C=O$ v rozpouštědle inertním vůči této reakci. Vhodným rozpouštědlem, které nereaguje s reakčními činidly a/nebo reakčními produkty, je například tetrahydrofuran (THF), dioxan, dichlormethan (CH_2Cl_2) nebo benzen. Reakce se přednostně provádí při teplotách v rozmezí od teploty okolí do teploty zpětného toku rozpouštědla, například od 15 do 80°C. Pokud je to nezbytné, je však možno zvolit teplotu nižší nebo vyšší. Reakci lze snadno monitorovat technikami chromatografie na tenké vrstvě (TLC). Reakční doba je obecně několik minut až několik hodin.

Při alternativním postupu je možno využít reakce sloučeniny vzorce II s plynným chlorovodíkem v rozpouštědle inertním vůči reakci, jako je benzen nebo toluen, a následné reakce s fosgenem. Při této reakci se obvykle pracuje při teplotách od teploty místnosti do teploty varu rozpouštědla, např. 15 až 100°C. Pokud je to nezbytné, je však možno zvolit teplotu nižší nebo vyšší. Intermediární chlorformamid se neizoluje, nýbrž podrobí (tj. in situ) reakci s vhodným aminem vzorce HNR^1R^2 , jako je amoniak nebo methylamin. Průběh reakce je možno snadno monitorovat chromatografií na tenké vrstvě a reakční doba je obvykle několik minut až několik hodin.

Adiční sůl hydroxylaminu vzorce II je tedy možno nechat reagovat s kyanátem alkalického kovu, jako kyanátem draselným, například ve vodě, čímž se získá sloučenina obecného vzorce I, kde R^1 a R^2 představují atomy vodíku.

Výše uvedený hydroxylamin vzorce II je možno snadno připravit za použití standardních postupů syntézy z odpovídající karbonylové sloučeniny, tj. ketonu nebo aldehydu, alkoholu nebo halogenované sloučeniny. Tak se například vhodná karbonylová sloučenina převede na svůj oxim, který se poté redukuje na požadovaný hydroxylamin vzorce II za použití vhodného redukčního činidla (viz například R. F. Borch et al., J. Amer. Chem. Soc. 1971, 93, str. 2897). Jako neomezující příklady redukčních činidel je možno uvést natriumkyanborhydrid a komplexy boranu, jako boran-pyridin, boran-triethylamin a boran-dimethylsulfid. Také je však možno použít trimethylsilanu v kyselině trifluoroctové (TFA).

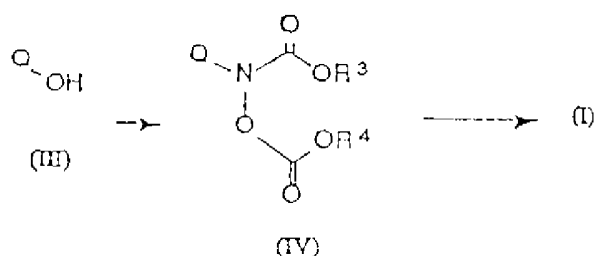
Alternativně je hydroxylamin vzorce II možno snadno připravit reakcí odpovídajícího alkoholu obecného vzorce Q-OH například s N,O-bis(terc.butoxykarbonyl)hydroxylaminem za podmínek reakce Mitsunobuho typu a následnou kyselé katalyzovanou (například za použití trifluoroctové kyseliny nebo roztoku chlorovodíku v methanolu) hydrolýzou N,O-chráněného meziproduktu (viz JP (KOKAI) 45344/1989). Vhodným kondenzačním činidlem pro Mitsunobuho reakci je dialkylazodikarboxylát s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí za přítomnosti triarylfosfinu, například diethylazodikarboxylát za přítomnosti trifenylyfosfinu. Rozpouštědla inertní vůči reakci se volí ze souboru zahrnujícího dichlormethan, tetrahydrofuran, dimethylformamid a toluen. Reakce se provádí při teplotě přednostně od 0°C do teploty zpětného toku rozpouštědla, například od 0 do 100°C. Pokud je to nezbytné, je však možno zvolit teplotu nižší nebo vyšší. Reakce se snadno monitoruje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční doba je obvykle v rozmezí od několika minut do několika hodin.

Výše uvedený hydroxylamin vzorce II je možno také připravovat z vhodné halogenidové sloučeniny, například obecného vzorce Q-Cl, reakcí s O-chráněným hydroxylaminem a následnou deprotekci (viz W. P. Jackson et al., J. Med. Chem., 1989, 31, str. 499).

Hydroxylamin obecného vzorce II získaný výše popsányi reprezentativními postupy se izoluje standardními způsoby a čistit je ho možno za použití obvyklých metod, jako je překrystalování a chromatografie.

Podle jiného provedení se sloučeniny obecného vzorce I připravují postupem znázorněným ve schématu 2.

S c h e m a 2



kde

Q má výše uvedený význam;

R³ představuje fenylskupinu, monosubstituovanou fenylskupinu nebo alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a

R⁴ představuje fenylskupinu nebo monosubstituovanou fenylskupinu.

Při reakci podle schématu 2 se sloučenina obecného vzorce I získá reakcí alkoholu obecného vzorce III za podmínek Mitsunobuho reakce s vhodným N,O-bis(karboxy)-

hydroxylaminem, přednostně N,O-bis(fenoxykarbonyl)hydroxylaminem a následnou konverzí získané sloučeniny obecného vzorce IV na sloučeninu obecného vzorce I reakcí s vhodným aminem obecného vzorce HNR^1R^2 , jako amoniakem, methylaminem nebo dimethylaminem (A. O. Steward a D. W. Brooks, J. Org. Chem., 1992, 57, strana 5020) za nepřítomnosti nebo za přítomnosti rozpouštědla inertního vůči této reakci. Rozpouštědlo inertní vůči reakci se volí ze souboru zahrnujícího vodu, methanol, ethanol, tetrahydrofuran a benzen. Reakce se provádí přednostně při teplotách v rozmezí od -78°C do teploty zpětného toku rozpouštědla. Pokud je to nezbytné, je však možno zvolit teplotu nižší nebo vyšší. Reakce se snadno monitoruje chromatografií na tenké vrstvě. Reakční doba je obecně v rozmezí od několika minut do několika hodin. Kondenzačním činidlem vhodným pro Mitsunobuho reakci je dialkylazodikarboxylát s 1 až 4 atomy uhlíku v každé z alkylových částí za přítomnosti triarylfosfinu, například diethylazodikarboxylát za přítomnosti trifenylofosfinu.

V případě, že $(Y)_m$ představuje skupinu $\text{C}=\text{C}$, je hydroxylaminový meziprodukt obecného vzorce II možno připravit z vhodné arylhalogenidové sloučeniny obecného vzorce VI, kde Z představuje brom nebo jod, nebo trifluormethansulfonátového derivátu obecného vzorce VI, zde Z představuje skupinu OSO_2CF_3 a odpovídajícího N,O-chráněného alkynylhydroxylaminu (například N,O-bis(terc.butoxykarbonyl)prop-2-in-1-ylhydroxylaminu apod.) kopulační reakcí za přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia, jako je například chlorid bis(trifenylofosfin)palladnatý, tetrakis(trifenylofosfin)palladium(0), chlorid bis(trifenylofosfin)palladnatý-jodid měďný atd.), po níž následuje deprotektace. Alternativně je hydroxylaminový meziprodukt obecného vzorce II možno připravit z vhodného arylhalogenidu (tj. bromarylového nebo jodarylového derivátu apod.) nebo trifluor-

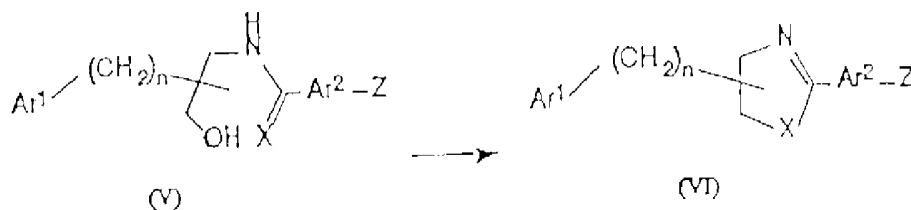
methansulfonátového derivátu kopulační reakcí s odpovídajícím alkinylalkoholem (například propargylalkoholem apod.) za přítomnosti katalyzátoru na bázi palladia, jako je například chlorid bis(trifenylfosfin)palladnatý, tetrakis(trifenylfosfin)palladium(0) a chlorid bis(trifenylfosfin)palladnatý-jodid mědný atd.). Získaný alkohol je možno převést na sloučeninu obecného vzorce II výše popsaným způsobem.

Pokud $(Y)_m$ představuje atom kyslíku nebo síry, je hydroxylaminový meziprodukt obecného vzorce II možno připravit alkylační reakcí vhodné fenolové nebo thiofenolové sloučeniny obecného vzorce VI, kde Z představuje skupinu OH nebo SH, vhodným alkylhalogenidem nebo alkylsulfonyloxysloučeninou (například 2-(chráněná hydroxy)-ethylbromidem), po níž následuje odstranění chránicí skupiny za vzniku sloučeniny obecného vzorce III. Získaný alkohol je na sloučeninu obecného vzorce II možno převést výše popsaným postupem. Při reakci alkylhalogenidu nebo alkylsulfonyloxysloučeniny s fenolem nebo thiofenolem, se obvykle používá uhličitanu, hydroxidu nebo hydridu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin, jako je uhličitán sodný, uhličitán draselný, hydroxid sodný, hydroxid draselný, hydrid sodný nebo hydrid draselný. Jako rozpouštědla, která nereagují s reakčními činidly a/nebo reakčními produkty je možno například uvést N,N-dimethylformamid, dimethylsulfoxid, aceton nebo tetrahydrofuran. Reakční teplota leží přednostně v rozmezí od teploty okolí do teploty zpětného toku rozpouštědla, například v rozmezí 15 až 150°C. Pokud je to nezbytné, je však možno zvolit teplotu nižší nebo vyšší. Reakce se snadno monitoruje chromatografií na tenké vrstvě. Reakce se obvykle provádí po dobu několika minut až několika hodin.

Farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I s bázemi se připravují postupy dobře známými odborníkům v tomto oboru, například tak, že se výchozí sloučeniny uvedou do styku se stechiometrickým množstvím vhodného hydroxidu nebo alkoxidu alkalického kovu nebo kovu alkalických zemin (sodíku, lithia, draslíku, vápníku a hořčíku) ve vodě nebo vhodném organickém rozpouštědle, jako ethanolu, isopropylalkoholu nebo podobném rozpouštědle. Některé sloučeniny obecného vzorce I mohou tvořit netoxické adiční soli s kyselinami. Tyto soli se připravují tak, že se výchozí sloučeniny uvedou do styku s příslušnou netoxickou kyselinou. Jako příklady takových solí je možno uvést sulfátové nebo hydrogensulfátové, fosfátové nebo hydrogenfosfátové, acetátové, fumarátové, glukonátové, laktátové, maleátové, sukcinátové, tartrátové, methansulfonátové, benzensulfonátové, toluensulfonátové a formiátové soli. Farmaceuticky vhodné soli sloučenin obecného vzorce I lze potom izolovat vysrážením nebo odpařením rozpouštědla.

Pro přípravu sloučenin obecného vzorce I, kde Ar^1 , Ar^2 , X a n mají výše uvedený význam a Z představuje halogen (přednostně brom nebo jod), skupinu OH, SH, SR^5 , OR^5 nebo CH_2OR^5 , kde R^5 představuje vhodnou chránicí skupinu, přednostně benzylskupinu, 4-methoxyfenylskupinu nebo terc.butyldimethylsilylskupinu se může použít meziproductů obecného vzorce VI.

S c h e m a 3



Tyto meziprodukty obecného vzorce VI, kde Z představuje halogen, skupinu SR^5 , OR^5 nebo CH_2OR^5 , je možno připravovat reakcí sloučeniny obecného vzorce V s dehydratačním činidlem, jako dialkylazodikarboxylátem s 1 až 4 atomy uhlíku v alkylové části za přítomnosti triarylfosfinu, například diethylazodikarboxylátem za přítomnosti trifenylofosfinu nebo alternativně thionylchloridem. Jako vhodná rozpouštědla, která nereagují s reakčními činidly a/nebo produkty, je možno například uvést tetrahydrofuran, dichlormethan a benzen. Reakce se provádí přednostně při teplotě v rozmezí od $0^\circ C$ do teploty zpětného toku rozpouštědla, například od $0^\circ C$ do $80^\circ C$. Pokud je to nezbytné, je však možno zvolit teplotu nižší nebo vyšší. Reakce se snadno monitoruje chromatografií na tenké vrstvě. Reakce se obvykle provádí po dobu několika minut až několika hodin.

Vhodnou chránicí skupinu R^5 je možno odštěpovat za použití různých postupů v závislosti na zvolené chránicí skupině. Tak je například arylmethylskupinu, jako benzylskupinu, možno odstraňovat hydrogenolýzou katalyzovanou palladiem na aktivním uhlí. Alternativně je chránicí skupinu, jakou je 4-methoxyfenylskupina, možno odstraňovat oxidací, například za použití dusičnanu ceričitoamonného. Trialkylsilylskupiny nebo arylalkylsilylskupiny, jako je terc.butyldimethylsilylskupina nebo dimethylfenylsilylskupina, lze odstraňovat například působením kyseliny, jako kyseliny chlorovodíkové, sírové nebo trifluoroctové, nebo alkalického kovu nebo fluoridu amonného, jako například fluoridu sodného nebo přednostně tetrabutylamoniumfluoridu.

Sloučeniny obecného vzorce I a různé meziprodukty pro jejich přípravu se izolují standardními metodami, a také jejich čištění se může provádět konvenčními postupy, jako je rekrystalizace a chromatografie.

Sloučeniny obecného vzorce I obsahují jedno nebo více asymetrických center, a mohou se tedy vyskytovat v různých stereoisomerických formách. Do rozsahu tohoto vynálezu spadají všechny možné formy takových stereoisomerů jak v čisté formě, tak ve formě jejich směsí.

Sloučeniny podle vynálezu obecného vzorce I inhibují působení enzymu 5-lipoxygenasy. Jejich inhibiční schopnost je možno demonstrovat in vitro zkouškou za použití heparinizované lidské plné krve, která se provádí způsobem popsaným v British Journal of Pharmacology: (1990) 99, 113 až 118. Při této zkoušce se stanovuje účinek zkoušených sloučenin na metabolismus arachidonové kyseliny. Při této zkoušce některé přednostní sloučeniny vykazují hodnoty IC_{50} 0,1 až 5 μ M vzhledem k aktivitě lipoxygenasy.

Účinnost zkoušených sloučenin in vivo po orálním podání samcům myši ICR se může stanovit pomocí zkoušky lethality indukované PAF podobným způsobem, jaký je popsán v následujících člancích J. M. Young, P. J. Maloney, S. N. Jubb a J. S. Clark, Prostaglandins, 30, 545 (1985); M. Criscuoli a A. Subissi, Br. J. Pharmac., 90, 203 (1987) a H. Tsunoda, S. Abe, Y. Sakuma, S. Katayama a K. Katayama, Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids, 39, 291 (1990). Při této zkoušce některé přednostní sloučeniny vykazují hodnoty ED_{50} v rozmezí od 1 do 10 mg/kg.

Schopnost sloučenin obecného vzorce I inhibovat enzym 5-lipoxygenasu je činí užitečnými pro potlačování symptomů vyvolaných endogenními metabolity kyseliny arachidonové u savčích subjektů. Sloučeniny podle vynálezu jsou tedy cenné při prevenci a léčbě takových chorobných stavů, u nichž je kauzativním faktorem akumulace metabolitů kyseliny arachidonové, jako jsou například alergické bronchiální asthma, kožní choroby, rheumatoidní arthritida

a osteoarthritis. Sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodné soli nalézají tedy použití zejména při léčbě nebo prevenci zánětlivých chorob člověka.

Při léčbě nebo prevenci různých chorob popsaných výše se sloučeniny obecného vzorce I podle vynálezu mohou podávat člověku buď samotné nebo přednostně v kombinaci s farmaceuticky vhodnými nosiči nebo ředidly, v podobě farmaceutických prostředků, jak je to obvyklé ve standardní farmaceutické praxi.

Sloučeniny podle vynálezu je možno člověku podávat různými konvenčními způsoby, jako je orální a parenterální podávání. Pokud se sloučeniny podle vynálezu podávají orálně pro léčbu nebo prevenci zánětlivých chorob člověka, leží jejich denní dávka v rozmezí od asi 0,1 do 20, přednostně od asi 0,5 do 15 mg/kg tělesné hmotnosti léčeného pacienta. Tato dávka může být podávána najednou nebo v podobě několika dílčích dávek za den. Pokud se používá parenterálního podávání, leží vhodná denní dávka v rozmezí od asi 0,05 do 5 mg/kg tělesné hmotnosti pacienta. V některých případech může být potřebné používat dávkování vně výše uvedených rozmezí, vzhledem k tomu, že dávkování nutně závisí na takových faktorech, jako je věk, hmotnost a odpověď individuálního pacienta, typ a závažnost symptomů a účinnost konkrétně podávané sloučeniny.

Při orálním podávání se mohou sloučeniny podle vynálezu a jejich farmaceuticky vhodné soli používat například ve formě tablet, prášků, pastilek, sirupů nebo kapslí, nebo ve formě vodných roztoků nebo suspenzí. Jako vhodné nosiče, kterých se obvykle používá v tabletách pro orální podávání, je možno uvést laktosu a kukuřičný škrob. Dále se k takovým tabletám přidávají obvykle lubrikační činidla, jako je stearan hořečnatý. Jako vhodná ředidla pro

přípravky v podobě kapslí je možno uvést laktosu a sušený kukuřičný škrob. Pokud se mají vyrobit vodné suspenze pro orální podávání, míchá se účinná přísada s emulgačními a suspenzními činidly. Je-li to žádoucí, mohou se též přidávat určitá sladidla a/nebo aromatizační látky. Pro intramuskulární, intraperitoneální, subkutánní a intravenosní podávání se mohou vyrábět sterilní roztoky účinných přísad. Hodnota pH těchto roztoků se účelně nastavuje nebo pufruje. U roztoků určených pro intravenosní podávání je třeba dbát na nastavení celkové koncentrace rozpuštěných látek, aby byl přípravek isotonický.

Vynález je blíže objasněn v následujících příkladech provedení. Tyto příklady mají výhradně ilustrativní charakter a rozsah vynálezu v žádném ohledu neomezují.

Spektra nukleární magnetické resonance (NMR) se měří při 270 MHz, pokud není uvedeno jinak a polohy píků jsou vyjádřeny v dílech na milion dílů (ppm) směrem dolů od tetramethylsilanu. Tvary píků jsou označeny následujícími zkratkami: s = singlet, d = dublet, t = triplet, m = multiplet a br = široký.

Příklady provedení vynálezu

P ř í k l a d 1

(+)-N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

A. (+)-2-(3-Jodbenzamido)-2(R)-fenylethan-1-ol

K intenzivně míchanému roztoku 3-jodbenzoylchloridu (16,79 g, 63 mmol) v dichlormethanu (300 ml) se rychle přidá roztok (R)-(-)-2-fenylglycinolu (8,64 g, 63 mmol) v

dichlormethanu (50 ml). Reakční směs se míchá 3 hodiny, načež se filtrací shromáždí surový produkt. Po překrystalování z isopropylalkoholu se získá (+)-2-(3-jodbenzamido)-2(R)-fenylethan-1-ol ve formě bílých jehliček (14,74 g, 64 %).

teplota tání: 154 až 156°C

IR (KBr) ν : 3400, 3300, 1635, 1538, 700 cm^{-1} ,

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,14 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,85 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,77 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,4 - 7,3 (m, 5H), 7,19 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 6,78 (br. s, 1H), 5,3 - 5,2 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 5$ Hz, 2H), 2,35 (br. s, 1H).

$[\alpha]_D = +52,3^\circ$ ($c = 0,44$, DMF)

B. (+)-4,5-Dihydro-2-(3-jodfenyl)-4-(R)-fenyloxazol

Ke směsi (+)-2-(3-jodbenzamido)-2(R)-fenylethan-1-olu (14,70 g, 40 mmol) a trifenylyfosfinu (13,64 g, 52 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (350 ml) se přikape roztok diethylazodikarboxylátu (10,52 g, 52 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (15 ml). Reakční směs se 18 hodin míchá a odpaří se z ní těkavé látky. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 8, jako elučního činidla. Získá se (+)-4,5-dihydro-2-(3-jodfenyl)-4-(R)-fenyloxazol (7,81 g, 56 %) ve formě kapaliny.

IR(film) ν : 3080, 3020, 2960, 2900, 1645, 1560, 1355, 955, 820, 800 cm^{-1} .

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,41 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,98 (dd, $J = 8, 1,5$ Hz, 1H), 7,83 (dd, $J = 8, 1,5$ Hz, 1H), 7,42 - 7,24 (m, 5H), 7,18 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 5,39 (dd, $J = 10,8$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 10, 8,5$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H).

$[\alpha]_D = +11,42^\circ$ ($c = 0,42$, CH_2Cl_2)

C. N,O-Di(terc.butoxykarbonyl)-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]hydroxylamin

Směs (+)-4,5-dihydro-2-(3-jodfenyl)-4-(R)-fenyl-oxazolu (7,76 g, 22,2 mmol), [N,O-di(terc.butoxykarbonyl)-2-propin-1-yl]hydroxylaminu (9,03 g, 33,3 mmol) a chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého (780 mg, 1,1 mmol) v triethylaminu (30 ml) se pod atmosférou dusíku 1 hodinu míchá a přidá se k němu jodid měďný (420 mg, 2,2 mmol). Reakční směs se míchá dalších 16 hodin a filtrací se z ní odstraní nerozpustné látky. Filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 7, jako elučního činidla. Získá se N,O-di(terc.butoxykarbonyl)-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]hydroxylamin (7,6 g, 70 %) ve formě křehkých špinavě bílých vloček.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,11 (t, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,99 (dd, $J = 1,5$ Hz, 1H), 7,55 (dd, $J = 8, 1,5$ Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 6H), 5,39 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 10, 7$ Hz, 1H), 4,56 (br.s, 2H), 4,28 (T, $J = 10$ Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,51 (s, 9H).

D. (+)-N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4-(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

K roztoku N,O-di(terc.butoxykarbonyl)-[3-[3-(4,5-dihydro-4-(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]hydroxylaminu (1,99 g, 4 mmol) v dichlormethanu (30 ml) ochlazenému na 0°C se pomalu přidá trifluoroctová kyselina (10 ml). Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, míchá dalších 30 minut a poté nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného (100 ml). Vzniklá směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 30 ml). Organická fáze se promyje vodným roztokem chloridu sodného (20 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se rozpustí v tetrahydrofuranu (20 ml) a k výslednému roztoku se přidá trimethylsilyliso-kyanát (0,84 ml, 6,3 mmol). Po 10 minutách míchání je

pozorováno srážení produktu. Ke vzniklé suspenzi se přidá methanol (1 ml) a rozpouštědlo se odpaří. Pevný zbytek se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,98 g, 72 %) ve formě bílé pevné látky.

teplota tání: 182 až 183,5°C (za rozkladu)

IR (KBr) ν : 3800, 3500, 1640, 1440, 1100, 995, 950, 700 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,65 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,46 - 7,28 (m, 5H), 6,58 (s, 2H), 5,42 (dd, $J = 8,5, 10$ Hz, 1H), 4,86 (dd, $J = 8,5, 10$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,21 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H).

$[\alpha]_D = +1,7^\circ$ ($c = 0,18$, DMF)

Elementární analýza

vypočteno: C: 67,33 %, H: 5,14 %, N: 12,4 %

nalezeno: C: 67,57 %, H: 5,17 %, N: 12,17 %

P ř í k l a d 2

(+)-N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxy-N'-methylmočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se za použití methylisokyanátu namísto trimethylsilylisokyanátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a methanolu).

teplota tání: 173,1 až 174,8°C

IR (KBr) ν : 3360, 3100, 2850, 1670, 1640, 1540, 1410, 1340, 1100, 990, 950 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,59 (s, 1H), 7,29 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,61 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,39 - 7,31 (m, 1H), 7,29 - 7,28 (m, 5H), 5,42 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H), 4,90 - 4,82 (m, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,25 - 4,18 (m, 1H), 2,61 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H).

$[\alpha]_D = +11,0^\circ$ ($c = 0,2$ methanol)

P ř í k l a d 3

(+)-N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N'-ethyl-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se za použití ethylisokyanátu namísto trimethylsilylisokyanátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu).

teplota tání: 141,2 až 143,0°C

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 3300, 3150-2850, 1670, 1660, 1530, 1440, 1340, 1240, 1100, 990, 950 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,59 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 9$ Hz, 2H), 7,62 - 7,17 (m, 8H), 5,42 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4,86 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,21 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,13 - 3,03 (m, 2H), 1,01 (t, 7,3 Hz, 3H).

$[\alpha]_D = +8,0^\circ$ ($c = 0,2$ methanol)

P ř í k l a d 4

(+)-N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxy-N'-isopropylmočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se za použití isopropylisokyanátu namísto trimethylsilylisokyanátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu).

teplota tání: 111,8 až 112,9°C (za rozkladu)

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 3420, 3250, 2970, 1670, 1640, 1510, 1350, 1230, 1100, 1000, 950 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,61 (s, 1H), 7,94 - 7,90 (m, 3H), 7,61 - 7,52 (m, 1H), 7,49 - 7,28 (m, 5H), 6,58 (d, $J = 8,4$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J = 8,4, 9,9$ Hz, 1H), 4,86 (dd, $J = 8,4, 9,90$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,20 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,81

- 3,73 (m, 1H), 1,08 (d, $J = 6,6$ Hz, 6H).

$[\alpha]_D = +12,0^\circ$ ($c = 0,2$, methanol)

P ř í k l a d 5

(-)-N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(S)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se za použití (S)-(+)-2-fenylglycinolu namísto (R)-(-)-2-fenylglycinolu vyrobí sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílé pevné látky (po překrystalování z ethanolu).

teplota tání: 186,7 až 188,0°C (za rozkladu.)

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 3800, 3500, 1640, 1440, 1100, 995, 950, 700 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,65 (s, 1H), 7,94 (s, 1H), 7,92 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,62 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,53 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,46 - 7,28 (m, 5H), 6,58 (s, 2H), 5,42 (dd, $J = 8,5, 10$ Hz, 1H), 4,86 (dd, $J = 8,5, 10$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,21 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H).

P ř í k l a d 6

(-)-N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(S)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxy-N'-methylmočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 5, se za použití methylisokyanátu namísto trimethylsilylisokyanátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpise ve formě bílých jehliček (po překrystalování z ethylacetátu).

teplota tání: 163 až 165°C

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 3400, 1670, 1640, 700 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,56 (s, 1H), 7,93 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,58 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,52 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 5H), 7,14 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 5,41 (dd, $J = 8,5, 10$ Hz,

1H), 4,89 (dd, $J = 8,5, 10$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,21 (t, $J = 8,5$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J = 5$ Hz, 3H).

P ř í k l a d 7

(+)-N-[3-[3-[4,5-Dihydro-4(R)-(4-fluorfenyl)oxazol-2-yl]fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se za použití (R)-(-)-2-(4-fluorfenyl)glycinolu namísto (R)-(-)-2-fenylglycinolu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a methanolu).

teplota tání: 180,9 až 181,4°C

IR (KBr): 3420, 3200 - 3300, 2850, 1640, 1510, 1440, 1240, 1100, 990, 950 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 9,64 (s, 1H), 7,94 - 7,91 (m, 2H), 7,63 - 7,61 (m, 1H), 7,52 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,35 (dd, $J = 5, 5, 8,8$ Hz, 2H), 7,19 (t, $J = 8,8$ Hz, 2H), 6,58 (s, 2H), 5,44 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,86 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,19 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H).

$[\alpha]_D = +6,5^\circ$ ($c = 0,2$ methanol)

P ř í k l a d 8

(-)-N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenylthiazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

A. N-(1-terc. Butyldimethylsilyloxy-2(R)-fenylethan-2-yl)-3-jodbenzamid

Ke směsi (+)-2-(3-jodbenzamido)-2(R)-fenylethan-1-olu (10 g, 27,2 mmol, připraveného podle příkladu 1) a imidazolu (4,6 g, 68 mmol) v N,N-dimethylformamidu (50 ml) se

přidá v jedné dávce terc.butyldimethylchlorsilan (6,2 g, 41 mmol). Reakční směs se 2 hodiny míchá při teplotě okolí a rozdělí mezi ethylacetát (100 ml) a vodu (100 ml). Vodná vrstva se oddělí a extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické fáze se promyjí 1M kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného (100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 8, jako elučního činidla. Získá se N-(1-terc.butyldimethylsilyloxy-2(R)-fenylethan-2-yl)-3-jodbenzamid (13,1 g, v kvantitativním výtěžku) ve formě světle žluté kapaliny. ^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,19 (s, 1H), 7,88 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,80 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,39 - 7,20 (m, 6H), 6,99 (br. s, 1H), 5,24 - 5,2 (m, 1H), 4,06 (dd, J = 4,4, 10 Hz, 1H), 3,94 (dd, J = 4,0, 10 Hz, 1H), 0,92 (s, 9H), 0,04 (s, 6H).

B. N-(1-terc.Butyldimethylsilyloxy-2(R)-fenylethan-2-yl)-3-jodbenzthiamid

K roztoku N-(1-terc.butyldimethylsilyloxy-2(R)-fenylethan-2-yl)-3-jodbenzamid (13,1 g, 27,2 mmol) v 1,2-dimethoxyethanu (80 ml) se přidá Lawessonovo reakční činidlo (8,2 g, 20 mmol). Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě okolí, poté 2 hodiny při 60°C, ochladí a nalije do vody (100 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 50 ml), promyje vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 7, jako elučního činidla. Získá se N-(1-terc.butyldimethylsilyloxy-2(R)-fenylethan-2-yl)-3-jodbenzthiamid (4,99 g, 50 %) ve formě žluté kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,30 (d, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,87 - 7,79 (m, 2H), 7,39 - 7,32 (m, 5H), 7,17 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 5,71 (t, $J = 9,1$ Hz, 1H), 3,87 - 3,79 (m, 2H), 3,35 (dd, $J = 9,5, 11$ Hz, 1H), 0,9 (s, 6H), 0,3 (s, 9H).

C. 4,5-Dihydro-2-(3-jodfenyl)-4(R)-fenylthiazol

K roztoku N-(1-terc.butyldimethylsilyloxy-2(R)-fenylethan-2-yl)-3-jodbenzthiamidu (8,1 g, 16 mmol) v tetrahydrofuranu (70 ml) se přikape tetrabutylamoniumfluorid (1M v tetrahydrofuranu, 21 ml). Reakční směs se 4 hodiny míchá při teplotě místnosti, načež se z ní odpaří rozpouštědlo. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1 : 7, jako elučního činidla. Získá se 4,5-dihydro-2-(3-jodfenyl)-4(R)-fenylthiazol (2,46 g, 41 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,30 (s, 1H), 7,88 - 7,80 (m, 2H), 7,39 - 7,31 (m, 5H), 7,17 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 5,70 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 3,83 (dd, $J = 9,11$ Hz, 1H), 3,34 (dd, $J = 9,5, 11$ Hz, 1H).

Další elucí směsí ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1 : 1 se získá 2-amino-N-(3-jodbenzthiazolyl)-2(R)-fenylethan-1-ol (0,75 g, 12 %).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,28 (br. s, 1H), 8,12 (t, $J = 1,8$ Hz), 7,82 - 7,72 (m, 2H), 7,44 - 7,30 (m, 5H), 7,14 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 5,86 - 5,80 (m, 1H), 4,17 - 4,07 (m, 3H).

D. (-)-N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenylthiazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se z 4,5-dihydro-2-(3-jodfenyl)-4(R)-fenylthiazolu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu).

teplota tání: 154,6 až 156,8°C

IR (KBr) ν : 3400, 3300, 1640, 1440, 1090, 940 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,65 (s, 1H), 7,84 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,62 - 7,46 (m, 2H), 7,39 - 7,33 (m, 5H), 6,59 (s, 2H), 5,78 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,35 (s, 2H), 3,99 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 3,34 - 3,32 (m, 1H).

$[\alpha]_D = -79^\circ$ ($c = 0,2$ methanol).

Elementární analýza:

vypočteno: C: 64,94 %, H: 4,88 %, N: 11,96 %

nalezeno: C: 65,04 %, H: 4,74 %, N: 11,98 %

P ř í k l a d 9

N'-Allyl-N-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenylthiazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 8, se za použití allylisokyanátu namísto trimethylsilylisokyanátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě amorfnní látky.

IR (KBr) ν : 3450, 3200, 1660, 1540, 1420, 910 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,66 (s, 1H), 7,85 - 7,82 (m, 2H), 7,61 - 7,30 (m, 8H), 5,85 - 5,74 (m, 2H), 5,14 - 4,98 (m, 2H), 4,35 (s, 2H), 3,99 (dd, $J = 9,11$ Hz, 1H), 3,68 (t, $J = 5$ Hz, 2H), 3,33 - 3,27 (m, 1H).

P ř í k l a d 10

(-)-N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-fluorfenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

A. 4,5-Dihydro-2-(2-fluor-3-jodfenyl)-4(R)-fenyloxazol

4,5-Dihydro-2-(2-fluor-3-jodfenyl)-4(R)-fenyloxazol se vyrobí z 2-fluor-3-jodbenzoylchloridu podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1 pro výrobu (+)-4,5-

dihydro-2-(3-jodfenyl)-4(R)-fenyloxazolu.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,96 - 7,85 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 6,97 (t, J = 8 Hz, 1H), 5,43 (t, J = 10 Hz, 1H), 4,80 (dd, J = 8, 10 Hz, 1H), 4,29 (t, J = 8 Hz, 1H).

B. 3-[3-[4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl]-2-fluorfenyl]-2-propin-1-ol

Směs 4,5-dihydro-2-(2-fluor-3-iodofenyl)-4(R)-fenyloxazolu (2,28 g, 6,2 mmol), propargylalkoholu (0,22 g, 12,4 mmol) a chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého (220 mg, 1,1 mmol) v triethylaminu (50 ml) se míchá 1 hodinu pod atmosférou dusíku a přidá se k ní jodid mědný (420 mg, 2,2 mmol). Reakční směs se míchá dalších 16 hodin, filtrací se z ní odstraní nerozpustné látky a filtrát se zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 14, jako elučního činidla. Získá se 3-[3-[4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl]-2-fluorfenyl]-2-propin-1-ol (1,41 g, 77 %) ve formě špinavě bílé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,92 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,55 (t, J = 7 Hz, 1H), 7,36 - 7,25 (m, 5H), 7,16 (t, J = 7 Hz, 1H), 5,43 (t, J = 10 Hz, 1H), 4,81 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,50 (d, J = 6 Hz, 2H), 4,32 (dd, J = 8, 10 Hz, 1H), 2,05 (t, J = 6 Hz, 1H).

C. N,O-Di(terc.butoxykarbonyl)-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-fluorfenyl]-2-propin-1-yl]hydroxylamin

Ke směsi 3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-fluorfenyl]-2-propin-1-olu (1,41 g, 4,8 mmol), N,O-bis(terc.butoxykarbonyl)hydroxylaminu (1,11 g, 4,8 mmol) a trifenylfosfinu (1,63 g, 6,2 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (350 ml) se přikape roztok diethylazodikarboxylátu (1,08 g, 6,2 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (15 ml).

Reakční směs se 2 hodiny míchá a odpaří se z ní těkavé látky. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 10, jako elučního činidla. Získá se N,O-di(terc.butoxykarbonyl)-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-fluor-fenyl]-2-propin-1-yl]hydroxylamin (1,64 g, 67 %) ve formě světle žlutých destiček.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,89 (dt, $J = 2, 6$ Hz, 1H), 7,55 (dt, $J = 2, 6$ Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 5H), 7,14 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 5,42 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H), 4,59 (br. s, 2H), 4,28 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 1,53 (s, 9H), 1,51 (s, 9H).

D. (-)-N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-fluor-fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

N,O-Di(terc.butoxycarbonyl)-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-fluorfenyl]-2-propin-1-yl]hydroxylamin se zpracuje podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě světle žluté pevné látky (po překrystalování z ethylacetátu).
teplota tání: 165,5 až 167,2°C

IR (KBr) ν : 3400, 3250, 1640, 1000, 740, 700 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,64 (s, 1H), 7,91 (dt, $J = 7, 2$ Hz, 1H), 7,67 (dt, $J = 7, 2$ Hz, 1H), 7,41 - 7,30 (m, 6H), 6,58 (s, 2H), 5,44 (dd, $J = 10, 8$ Hz, 1H), 4,84 (dd, $J = 10, 8$ Hz, 1H), 4,38 (s, 2H), 4,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

$[\alpha]_D$: -18° ($c = 0,2$ methanol)

Elementární analýza:

vypočteno: C: 64,58 %, H: 4,56 %, N: 11,89 %

nalezeno: C: 64,37 %, H: 4,47 %, N: 11,49 %

P ř í k l a d 1 1

N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-4-fluorfenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 10, se za použití 2-fluor-5-jodbenzoylchloridu namísto 2-fluor-3-jodbenzoylchloridu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování z ethylacetátu).
teplota tání: 172,6 až 173,8°C

IR (KBr) ν : 3400, 3200 (br.), 1640 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,63 (s, 1H), 7,95 (dd, $J = 7, 2$ Hz, 1H), 7,69 - 7,63 (m, 1H), 7,44 - 7,30 (m, 6H), 6,56 (s, 2H), 5,43 (dd, $J = 10, 8$ Hz, 1H), 4,84 (dd, $J = 10, 8$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,20 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

P ř í k l a d 1 2

N-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-4-fluorfenyl-2-propin-1-yl]-N-hydroxy-N'-methylmočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 10, se za použití methylisokyanátu namísto trimethylsilylisokyanátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování z ethylacetátu).

teplota tání: 164,5 až 166°C (za rozkladu)

IR (KBr) ν : 3360, 3100, 2850, 1670, 1635, 1495 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,57 (s, 1H), 7,93 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,66 - 7,62 (m, 1H), 7,43 - 7,25 (m, 6H), 7,10 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 5,43 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H), 4,8 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H), 4,32 (s, 2H), 4,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2,61 (d, $J = 5$ Hz, 3H).

P ř í k l a d 1 3

N-[3-[5-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-methoxyfenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 10, se za použití 3-jod-4-methoxybenzoylchloridu namísto 2-fluor-3-

jodbenzoylchloridu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování z ethylacetátu).
teplota tání: 189,5 až 192,0°C

IR (KBr) ν : 3470, 2850, 1660, 1640, 1610, 1550, 1280, 1150, 1090, 950 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 9,54 (s, 1H), 7,92 - 7,88 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 7,17 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 7,10 (d, $J = 4,4$ Hz, 1H), 5,37 (dd, $J = 8, 9,5$ Hz, 1H), 4,82 (dd, $J = 8,4, 9,9$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,88 (s, 3H), 2,61 (d, $J = 5$ Hz, 3H).

P ř í k l a d 1 4

N-[3-[5-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-methoxyfenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxy-N'-methylmočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 13, se za použití methylisokyanátu namísto trimethylsilylisokyanátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování z ethylacetátu).

teplota tání: 168,5 až 170,0°C

IR (KBr) ν : 3000 - 3500, 2850, 1650, 1510, 1350, 1280, 1040, 950 cm^{-1} .

^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 9,59 (s, 1H), 7,91 - 7,88 (m, 2H), 7,39 - 7,28 (m, 5H), 7,17 (d, $J = 9$ Hz, 1H), 6,55 (s, 2H), 5,38 (dd, $J = 8, 9,9$ Hz, 1H), 4,78 (dd, $J = 8,4, 9,9$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,17 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,89 (s, 3H).

P ř í k l a d 1 5

N-[3-[5-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-methylfenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 10, se za použití 3-jod-4-methylbenzoylchloridu namísto 2-fluor-3-

jodbenzoylchloridu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování z ethylacetátu).

teplota tání: 169,0 až 169,5°C

IR (KBr) ν : 3480, 3350, 3200, 2900, 1640, 1580 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,61 (s, 1H), 7,90 (s, 1H), 7,81 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 6H), 6,58 (s, 2H), 5,39 (dd, $J = 10, 8$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2,43 (s, 3H).

P ř í k l a d 1 6

N-[3-[5-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-methylfenyl-2-propin-1-yl]-N-hydroxy-N'-methylmočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 15, se za použití methylisokyanátu namísto trimethylsilylisokyanátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování z ethylacetátu).

teplota tání: 175,8 až 176,4°C (za rozkladu)

IR (KBr) ν : 3350, 3100, 2800, 1675, 1640, 1515, 1370 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,56 (s, 1H), 7,89 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,81 (dd, $J = 8, 2$ Hz, 1H), 7,43 - 7,26 (m, 6H), 7,14 (q, $J = 5$ Hz, 1H), 5,40 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H), 4,84 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H), 4,36 (s, 2H), 4,19 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2,62 (d, $J = 5$ Hz, 3H), 2,42 (s, 3H).

P ř í k l a d 1 7

N-[3-[3-(4(S)-Benzyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se za použití (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu namísto (R)-(-)-2-fenylglycinolu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování z ethanolu).

teplota tání: 167,5 až 168,9°C (za rozkladu)

IR (KBr) $\tilde{\nu}$: 3400, 3250, 2850, 1630, 1440, 1350, 1100, 1000, 960, 800 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,64 (s, 1H), 7,83 (d, $J = 7,7$ Hz, 2H), 7,58 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,30 (d, $J = 4,4$ Hz, 4H), 7,24 - 7,21 (m, 1H), 6,59 (s, 2H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 4,43 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,11 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 6, 13,5$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 7, 13,5$ Hz, 1H).

P ř í k l a d 1 8

N-[3-[3-(4(S)-Benzyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxy-N'-methylmočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 17, se za použití methylisokyanátu namísto trimethylsilylisokyanátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a methanolu).
teplota tání: 169,6 až 170,9°C

IR (KBr) $\tilde{\nu}$: 3420, 3250, 1660, 1540, 1360, 1240, 1100, 990, 800 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,59 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 7$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,29 (d, $J = 4$ Hz, 4H), 7,23 - 7,20 (m, 1H), 7,13 (d, $J = 4,8$ Hz, 1H), 4,56 - 4,53 (m, 1H), 4,43 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,11 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,16 (dd, $J = 6, 13,5$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 7, 13,5$ Hz, 1H), 2,62 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H).

P ř í k l a d 1 9

N-[3-[3-(4(R)-Benzyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1, se za použití (R)-(+)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu namísto (R)-(-)-2-fenylglycinolu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování z ethanolu).

teplota tání: 164,3 až 166,0°C

IR (KBr) ν : 3400, 3250, 2850, 1630, 1440, 1250, 1100, 1000, 960 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,65 (s, 1H), 7,84 - 7,80 (m, 2H), 7,57 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,30 - 7,20 (m, 5H), 6,58 (s, 2H), 4,59 - 4,53 (m, 1H), 4,43 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4,33 (s, 2H), 4,11 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 6, 13,5$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 7, 13,5$ Hz, 1H).

P ř í k l a d 2 0

N-[3-[3-(4(R)-Benzyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxy-N'-methylmočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 19, se za použití methylisokyanátu namísto trimethylsilylisokyanátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

teplota tání: 160,2 až 161,2°C

IR (KBr) ν : 3450, 3200, 2850, 1660, 1530, 1360, 1230, 1100, 990, 960 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,60 (s, 1H), 7,82 (d, $J = 6,6$ Hz, 2H), 7,57 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,48 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,31 - 7,12 (m, 6H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,43 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4,34 (s, 2H), 4,4 (t, $J = 7,7$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 6, 13,5$ Hz, 1H), 2,80 (dd, $J = 7, 13,5$ Hz, 1H), 2,62 (d, $J = 4,8$ Hz, 3H).

P ř í k l a d 2 1

N-[4-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl-3-butin-2-yl]-N-hydroxymočovina

A. 2-(3-Brombenzamido)-2(R)-fenylethan-1-ol

K intenzivně míchanému roztoku 3-brombenzoylchloridu (13 g, 58 mmol) v dichlormethanu (500 ml) se rychle přidá roztok (R)-(-)-2-fenylglycinolu (10,5 g, 76 mmol) v dichlormethanu (50 ml). Reakční směs se 3 hodiny míchá, načež se z ní filtrací odstraní nerozpustné látky. Filtrát se zkoncentruje. Získá se 2-(3-brombenzamido)-2(R)-fenylethan-1-ol ve formě bezbarvé pevné látky (18,5 g, kvantitativní výtěžek).

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,95 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,74 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,65 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,39 - 7,29 (m, 7H), 6,83 (br. s, 1H), 5,28 - 5,23 (m, 1H), 4,02 (d, $J = 4,4$ Hz, 2H).

B. 2-(3-Bromfenyl)-4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol

Ke směsi 2-(3-brombenzamido)-2(R)-fenylethan-1-olu (18 g, 56 mmol) a trifenylyfosfinu (19,2 g, 73 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (350 ml) ochlazené na -60°C se přikape diethylazodikarboxylát (12 ml, 73 mmol). Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti a 18 hodin míchá, načež se z ní odpaří těkavé látky. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 7, jako elučního činidla, čímž se získá 2-(3-bromfenyl)-4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol (10,9 g, 65 %) ve formě růžové kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,21 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H), 7,98 - 7,94 (m, 1H), 7,66 - 7,61 (m, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 6H), 5,39 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H), 4,81 (dd, $J = 8, 10$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

C. N-[4-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-3-butin-2-yl]hydroxylamin

Směs 2-(3-bromfenyl)-4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazolu (4,5 g, 15 mmol), [N,O-di(terc.butoxykarbonyl)-3-butin-2-yl]hydroxylaminu (6,4 g, 22 mmol) a chloridu bis(trifenylfosfin)palladnatého (522 mg, 0,75 mmol) v triethylaminu (15 ml) se 3 hodiny míchá pod atmosférou dusíku při 75°C. Reakční směs se ochladí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml) a promyje 1M kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), vodným 4% roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml). Organická fáze se vysuší síranem hořečnatým a zkoncentruje za sníženého tlaku. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 7, jako elučního činidla. Získá se surový N,O-di(terc.butoxykarbonyl)-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-3-butin-2-yl]hydroxylamin (4,1 g).

K roztoku chráněného hydroxylaminu získaného výše popsaným způsobem v dichlormethanu (40 ml) ochlazenému na 0°C se pomalu přidá trifluoroctová kyselina (6,1 ml, 79 mmol). Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, míchá dalších 30 minut a poté nalije do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného (100 ml). Vzniklá směs se extrahuje dichlormethanem (2 x 50 ml). Organická fáze se promyje vodou (100 ml), vodným roztokem chloridu sodného (120 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 1, jako elučního činidla. Získá se N-[4-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-3-butin-2-yl]hydroxylamin (1,4 g, 58 %) ve formě oranžového oleje.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 8,14 (s, 1H), 7,97 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,56 (d, J = 8 Hz, 1H), 7,40 - 7,28 (m, 7H), 5,42 - 5,35 (m, 1H), 5,25 (br. s, 1H), 4,80 (t, J = 8,5 Hz, 1H), 4,31 - 4,25 (m, 1H), 4,13 - 4,02 (m, 1H), 1,43 (d, J = 7 Hz, 3H).

D. N-[4-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-3-butin-2-yl]-N-hydroxymočovina

K roztoku N-[4-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-3-butin-2-yl]hydroxylaminu (1,3 g, 4,2 mmol) v tetrahydrofuranu (13 ml) se přidá trimethylsilylisokyanát (0,84 ml, 6,3 mmol). Výsledná směs se 2 hodiny míchá při teplotě místnosti a přidá se k ní methanol (10 ml). Po dalších 10 minutách se ze směsi odpaří rozpouštědlo. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití ethylacetátu, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé amorfnní pevné látky (0,9 g, 64 %).

IR (KBr) ν : 3500, 3400, 2900, 1650, 1360, 960 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,36 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,39 - 9,29 (m, 5H), 6,57 (s, 2H), 5,42 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 5,14 (dd, $J = 5,5, 14$ Hz, 1H), 4,86 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

P ř í k l a d 2 2

N-[4-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-3-butin-2-yl]-N-hydroxymočovina (enantiomer 1)

N-[4-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-3-butin-2-yl]-N-hydroxymočovina (z příkladu 21) se rozdělí na chirálním stacionárním nosiči (CHIRALPAK OJ, Daicel Chemical Industries, 0,46 x 25 cm, za použití směsi ethanolu a hexanu v poměru 20 : 80, jako mobilní fáze, rychlosti eluce 1 ml/min při teplotě místnosti, $\lambda = 230$ nm. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu příkladu 22 (s retenční dobou 21,4 min).

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,36 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,39



- 9,29 (m, 5H), 6,57 (s, 2H), 5,42 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 5,14 (dd, $J = 6,6, 14$ Hz, 1H), 4,86 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

P ř í k l a d 2 3

N-[4-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl-3-butin-2-yl]-N-hydroxymočovina (enantiomer 2)

N-[4-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl-3-butin-2-yl]-N-hydroxymočovina (z příkladu 21) se rozdělí na chirálním stacionárním nosiči (CHIRALPAK OJ, Daicel Chemical Industries, 0,46 x 25 cm, za použití směsi ethanolu a hexanu v poměru 20 : 80, jako mobilní fáze, rychlosti eluce 1 ml/min při teplotě místnosti, $\lambda = 230$ nm. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu příkladu 23 (s retenční dobou 36,5 min).

^1H NMR (DMSO- d_6) δ : 9,36 (s, 1H), 7,91 (d, $J = 1,4$ Hz, 2H), 7,59 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 7,51 (t, $J = 7,3$ Hz, 1H), 7,39 - 9,29 (m, 5H), 6,57 (s, 2H), 5,42 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 5,14 (dd, $J = 6,6, 14$ Hz, 1H), 4,86 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 4,21 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

P ř í k l a d 2 4

N-[4-[3-(4,5-Dihydro-5-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-3-butin-2-yl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 21 se za použití 2-amino-1-fenylethanolu namísto (R)-(-)-2-fenylglycinolu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování z ethylacetátu).

teplota tání: 145,1 až 146,4°C

IR (KBr) $\sqrt$: 3400, 3200, 2900, 1640, 1590, 1420, 1080, 1000, 960 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,38 (s, 1H), 7,93 - 7,89 (m, 2H), 7,60, - 7,35 (m, 7H), 6,56 (s, 2H), 5,79 (t, $J = 6,7$ Hz, 1H), 5,13 (m, 1H), 4,45 (dd, $J = 10, 15$ Hz, 1H), 3,84 (dd, $J = 7, 15$ Hz, 1H), 1,37 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

P ř í k l a d 2 5

N-[4-[3-(4(S)-Benzyl-4,5-dihydrooxazol-2-yl)fenyl]-3-butin-2-yl]-N-hydroxy-N'-methylmočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 21 se za použití (S)-(-)-2-amino-3-fenyl-1-propanolu namísto (R)-(-)-2-fenylglycinolu a methylisokyanátu místo trimethylsilylisokyanátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování z ethylacetátu).

teplota tání: 153,8 až 155,0°C

IR (KBr) $\sqrt$: 3390, 2900, 1660, 1540, 1360, 1210, 1070, 960, 910 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,32 (s, 1H), 7,81 (d, $J = 6$ Hz, 2H), 7,54 - 7,46 (m, 2H), 7,30 - 7,13 (m, 6H), 5,12 (q, $J = 7$ Hz, 1H), 4,59 - 4,51 (m, 1H), 4,43 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4,10 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 2,99 (dd, $J = 6, 13,5$ Hz, 1H), 2,79 (dd, $J = 7, 13,5$ Hz, 1H), 2,63 (d, $J = 4$ Hz, 3H), 1,37 (d, $J = 7$ Hz, 3H).

P ř í k l a d 2 6

N-[4-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)pyridyl-5-yl]-3-butin-2-yl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 21 se za použití 5-bromnikotinoylchloridhydrochloridu namísto 3-brombenzoylchloridu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě amorfnní látky.

IR (KBr) $\sqrt$: 3000 - 3500, 2950, 1650, 1500, 1420, 1160 cm^{-1} .



^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,40 (s, 1H), 9,20 (s, 1H), 8,76 (s, 1H), 8,23 (s, 1H), 7,40 - 7,31 (m, 5H), 6,60 (s, 2H), 5,45 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 5,18 (dd, $J = 7, 13,5$ Hz, 1H), 4,90 (t, $J = 9,5$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 1,38 (d, $J = 6,6$ Hz, 3H).

P ř í k l a d 2 7

N-[4-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)pyridyl-5-yl]-3-butin-2-yl]-N-hydroxy-N'-methyльмоčovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 26, se za použití methylisokyanátu namísto trimethylsilylisokyanátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé amorfni pevné látky (po překrystalování z ethylacetátu).

IR (KBr) ν : 3000 - 3400, 2900, 1650, 1530, 1360, 1080 cm^{-1} .

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,35 (s, 1H), 9,20 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,76 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 8,22 (s, 1H), 7,38 - 7,31 (m, 5H), 7,14 - 7,13 (m, 1H), 5,46 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 5,17 - 5,14 (m, 1H), 4,90 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 2,62 (d, $J = 4,7$ Hz, 3H), 1,38 (d, $J = 6,8$ Hz, 3H).

P ř í k l a d 2 8

(-)-N-1-[2-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]-ethyl]-N-hydroxymočovina

A. 2-(3-Benzyloxybenzamido)-2(R)-fenylethan-1-ol

K roztoku 3-benzyloxybenzoové kyseliny (22 g, 96 mmol) v toluenu (200 ml) se přikape thionylchlorid (14,1 ml, 19 mmol). Reakční směs se 2 hodiny zahřívá na 90°C, ochladí na teplotu okolí a za sníženého tlaku se z ní odpaří těkavé látky. Získá se surový 3-benzyloxybenzoylchlorid (32 g, v kvantitativním výtěžku), který se rozpustí v dichlormethanu.

Dichlormethanový roztok se během 30 minut přikape k intenzivně míchanému roztoku (R)-(-)-2-fenylglycinolu (15,8 g, 115 mmol) a triethylaminu (16 ml, 15 mmol) v dichlormethanu (200 ml) ochlazenému na 0°C. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu okolí, přes noc míchá a za sníženého tlaku se z ní odstraní rozpouštědlo. Zbytek se rozdělí mezi ethylacetát (1 litr) a vodu (1 litr). Vodná vrstva se oddělí a extrahuje ethylacetátem (2 x 500 ml). Spojené organické fáze se promyjí 1M kyselinou chlorovodíkovou (500 ml), 4 % vodným roztokem hydrogenuhlíčitanu sodného (500 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (500 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se 2-(3-benzyloxybenzamido)-2(R)-fenylethan-1-ol (29 g, 88 %) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,46 - 7,29 (m, 9H), 7,04 - 7,01 (m, 1H), 5,34 (t, J = 8,8 Hz, 1H), 4,89 - 4,79 (m, 1H), 4,31 (t, J = 8 Hz, 1H).

B. 2-(3-Benzyloxyfenyl)-4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol

Ke směsi 2-(3-benzyloxybenzamido)-2(R)-fenylethan-1-olu (29 g, 83 mmol) a trifenylofosfinu (28,4 g, 108 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (200 ml) se přikape roztok diisopropylazodikarboxylátu (19,6 ml, 108 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (30 ml). Reakční směs se 4 hodiny míchá a odpaří se z ní těkavé látky. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 9, jako elučního činidla. Získá se 2-(3-benzyloxyfenyl)-4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol (23,5 g, 85 %) ve formě světle žluté pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,70 - 7,63 (m, 2H), 7,46 - 7,28 (m, 11H), 7,15 - 7,11 (m, 1H), 5,39 (dd, J = 8, 9,9 Hz, 1H), 5,11 (s, 2H), 4,80 (dd, J = 8,4, 9,9 Hz, 1H), 4,27 (t, J = 8 Hz, 1H).

C. 4,5-Dihydro-2-(3-hydroxyfenyl)-4(R)-fenyloxazol

2-(3-Benzylloxyfenyl)-4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol (3 g, 8,9 mmol) se rozpustí v ethylacetátu (15 ml). Vzniklý roztok se hydrogenolyzuje za přítomnosti 10% palladia na uhlíku (300 mg). Po překrystalování ze směsi ethylacetátu a n-hexanu se získá 4,5-dihydro-2-(3-hydroxyfenyl)-4(R)-fenyloxazol (1,03 g, 48 %) ve formě bezbarvých jehliček.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,56 - 7,53 (m, 2H), 7,38 - 7,28 (m, 6H), 6,98 - 6,95 (m, 1H), 6,37 (br. s, 1H), 5,38 (dd, $J = 8, 9,9$ Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 8,4, 9,9$ Hz, 1H), 4,29 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

D. 1-(terc. Butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-fenoxy]ethan

K míchanému roztoku 4,5-dihydro-2-(3-hydroxyfenyl)-4(R)-fenyloxazolu (3,3 g, 13,8 mmol) v N,N-dimethylformamidu (30 ml) se po částech během 5 minut při teplotě okolí přidá hydrid sodný (60% v minerálním oleji, 0,62 g, 16 mmol). Vzniklá směs se 1 hodinu míchá, načež se k ní během 5 minut přikape roztok 2-brom-1-(terc. butyldimethylsilyloxy)ethanu (4,94 g, 21 mmol) v N,N-dimethylformamidu (5 ml). Reakční směs se přes noc nechá stát a rozdělí mezi ethylacetát (50 ml) a vodu (50 ml). Vodná vrstva se oddělí a extrahuje ethylacetátem (2 x 50 ml). Spojené organické fáze se promyjí 1M kyselinou chlorovodíkovou (100 ml), 4% vodným roztokem hydrogenuhlitanu sodného (100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a n-hexanu v poměru 1 : 6, jako elučního činidla. Získá se 1-(terc. butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-fenoxy]ethan (4,7 g, 86 %) ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,45 (d, $J = 1,1$ Hz, 1H), 7,54 - 7,29 (m, 8H), 7,18 - 7,15 (m, 1H), 6,37 (s, 2H), 5,41 (t, $J = 9$ Hz, 1H), 4,85 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 4,23 - 4,14 (m, 3H), 3,72 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H).

$[\alpha]_D$: -1° ($c = 0,2$ methanol)

Elementární analýza:

vypočteno: C: 63,33 %, H: 5,61 %, N: 12,31 %

nalezeno: C: 63,29 %, H: 5,54 %, N: 12,27 %

P ř í k l a d 2 9

N-1-[3-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]propyl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 28, se za použití 3-brom-1-(terc.butyldimethylsilyloxy)propanu namísto 2-brom-1-(terc.butyldimethylsilyloxy)ethanu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu).

teplota tání: 149,5 až 150,8°C

IR (KBr) $\sqrt$: 3500, 3350, 3200, 1640, 1580, 1450, 1100, 980 cm^{-1}

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,29 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,44 - 7,28 (m, 7H), 7,16 - 7,12 (m, 1H), 6,29 (s, 2H), 5,40 (dd, $J = 8,4, 10$ Hz, 1H), 4,84 (dd, $J = 8,4, 10$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,05 (t, $J = 6,6$ Hz, 2H), 3,49 (t, $J = 7$ Hz, 2H), 1,98 - 1,93 (m, 2H).

P ř í k l a d 3 0

N-1-[2-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]ethyl]-N-hydroxy-N'-methylmočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 28, se za použití methylisokyanátu namísto trimethylsilylisokyaná-

tu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu).

teplota tání: 132,5 až 133,6°C

IR (KBr) $\tilde{\nu}$: 3390, 3100, 2900, 1660, 1530, 1450, 1320, 1090, 1000, 950 cm^{-1}

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,39 (s, 1H), 7,54 - 7,29 (m, 8H), 7,17 - 7,14 (m, 1H), 6,93 - 6,92 (m, 1H), 5,41 (t, J = 8 Hz, 1H), 4,84 (dd, J = 8,4, 10 Hz, 1H), 4,34 - 4,13 (m, 3H), 3,71 (t, J = 5,5 Hz, 2H), 2,60 (d, J = 5 Hz, 3H).

P ř í k l a d 3 1

(+)-N-1-[2-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-5-fluorfenoxy]ethyl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 28, se za použití 3-benzyloxy-5-fluorbenzoové kyseliny namísto 3-benzyloxybenzoové kyseliny vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu).

teplota tání: 122,4 až 123,7°C

IR (KBr) $\tilde{\nu}$: 3500, 3400, 3200, 1660, 1580, 1440, 1150, 1030, 930 cm^{-1}

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,45 (s, 1H), 7,40 - 7,25 (m, 7H), 7,12 - 7,07 (m, 1H), 6,38 (s, 2H), 5,42 (dd, J = 8,4, 9,9 Hz, 1H), 4,86 (dd, J = 8,4, 9,9 Hz, 1H), 4,25 - 4,16 (m, 3H), 3,70 (t, J = 5,5 Hz, 2H).

$[\alpha]_D$: = +3,5° (c = 0,2, methanol)

P ř í k l a d 3 2

(+)-N-1-[2-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-(4-fluorfenyl)oxazol-2-yl)-fenoxy]ethyl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 28, se za použití (R)-(-)-2-(4-fluorfenyl)glycinolu namísto (R)-(-)-2-fenylglycinolu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování ze směsi methanolu a ethylacetátu).

teplota tání: 150,3 až 151,9°C

IR (KBr) ν : 3500, 3320, 2900, 1630, 1510, 1210, 1070, 990 cm^{-1}

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,45 (s, 1H), 7,52 (d, $J = 7,7$ Hz, 1H), 7,45 - 7,32 (m, 4H), 7,22 - 7,16 (m, 3H), 6,38 (s, 2H), 5,42 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,84 (t, $J = 9,2$ Hz, 1H), 4,21 - 4,13 (m, 3H), 3,71 (t, $J = 6$ Hz, 2H).

$[\alpha]_D = +0,5^\circ$ ($c = 0,2$, methanol)

P ř í k l a d 3 3

N-1-[2-(R)-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]-propyl]-N-hydroxymočovina

A. 1-(terc. Butyldimethylsilyloxy)-2(R)-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]propan

Ke směsi 4,5-dihydro-2-(3-hydroxyfenyl)-4(R)-fenyloxazolu (5,0 g, 20,9 mmol), 1-(terc. butyldimethylsilyloxy)propan-2-(S)-olu (4,76 g, 25 mmol) a trifenylofosfinu (6,58 g, 25 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (30 ml) se přikape roztok diethylazodikarboxylátu (3,9 ml, 25 mmol) v suchém tetrahydrofuranu (5 ml). Reakční směs se míchá 1 hodinu při teplotě okolí a poté 5 hodin při 50°C, načež se z ní odpaří těkavé látky. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi ethylacetátu a hexanu v poměru 1 : 6, jako elučního činidla. Získá se 1-(terc. butyldimethylsilyloxy)-2(R)-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]propan (8,7 g, v kvantitativním výtěžku) ve formě bezbarvého oleje.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,62 - 7,59 (m, 2H), 7,38 - 7,29 (m, 6H), 7,08 - 7,05 (m, 1H), 5,38 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 4,78 (dd, $J = 8,4, 10$ Hz, 1H), 4,55 - 4,8 (m, 1H), 4,26 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 3,80 (dd, $J = 5,9, 10,6$ Hz, 1H), 3,65 (dd, $J = 5,1, 10,6$ Hz, 1H), 1,57 (d, $J = 8$ Hz, 3H), 0,88 (s, 9H), 0,06 (s, 3H), 0,04 (s, 3H).

B. N-1-[2-(R)-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]-propyl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 28, se za použití 1-(terc.butyldimethylsilyloxy)-2(R)-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]propanu namísto 1-(terc.-butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]ethanu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě amorfni pevné látky.

IR (Nujol) ν : 3200, 2900, 1650, 1580, 1450, 980 cm^{-1}

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,47 (s, 1H), 7,52 - 7,28 (m, 8H), 7,16 (d, $J = 8$ Hz, 1H), 6,31 (s, 2H), 5,40 (T, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,84 (t, $J = 8,8$ Hz, 1H), 4,72 - 4,66 (m, 1H), 4,19 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,71 (dd, $J = 6, 14$ Hz, 1H), 3,38 (dd, $J = 6, 14$ Hz, 1H), 1,25 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Elementární analýza:

vypočteno: C: 63,32 %, H: 5,96 %, N: 11,82 %

nalezeno: C: 63,11 %, H: 6,11 %, N: 11,47 %

P ř í k l a d 3 4

N-1-[2(S)-[3-(4,5-Dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]propyl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 28, se za použití 1-(terc.butyldimethylsilyloxy)-2(S)-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]propanu namísto 1-(terc.-butyldimethylsilyloxy)-2-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-

2-yl]fenoxy]ethanu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky (po překrystalování ze směsi ethylacetátu a hexanu).

teplota tání: 163,4 až 164,7°C

IR (Nujol) ν : 3450, 3200, 2850, 1620, 1580, 1450, 1210, 1080, 980 cm^{-1}

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,47 (s, 1H), 7,53 – 7,14 (m, 9H), 6,32 (s, 2H), 5,40 (t, $J = 9,9$ Hz, 1H), 4,84 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 4,70 (q, $J = 5,8$ Hz, 1H), 4,19 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,70 (dd, $J = 6, 14$ Hz, 1H), 3,41 (dd, $J = 6, 14$ Hz, 1H), 1,26 (d, $J = 6$ Hz, 3H).

Elementární analýza:

vypočteno: C: 63,32 %, H: 5,96 %, N: 11,82 %

nalezeno: C: 64,42 %, H: 6,09 %, N: 11,80 %

P ř í k l a d 3 5

(+)-N-1-[2-[3-(4,5-Dihydro-4(S)-fenyloxazol-2-yl]fenoxy]-ethyl]-N-hydroxymočovina

A. 4,5-Dihydro-2-(3-hydroxyfenyl)-4(S)-fenyloxazol

4,5-Dihydro-2-(3-hydroxyfenyl)-4(S)-fenyloxazol se vyrobí podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 28 za použití (S)-(+)-fenylglycinolu namísto (R)-(-)-fenylglycinolu.

^1H NMR (CDCl_3 + 2 kapky $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,8 (s, 1H), 7,53 – 7,50 (m, 2H), 7,36 – 7,18 (m, 6H), 7,00 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 5,33 (t, $J \approx 8$ Hz, 1H), 4,77 (t, $J = 10$ Hz, 1H), 4,24 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

B. Ethyl-3-(4,5-dihydro-4(S)-fenyloxazol-2-yl)fenoxyacetát

K intenzivně míchané směsi 4,5-dihydro-2-(3-hydroxyfenyl)-4(S)-fenyloxazolu (2,04 g, 8,5 mmol) a uhliči-

tanu draselného (2,36 g, 17 mmol) v dimethylformamidu (40 ml) se během 5 minut při teplotě okolí přikape roztok ethylbromacetátu (1,71 g, 10,2 mmol) v dimethylformamidu. Reakční směs se 12 hodin míchá a poté nalije do vody (100 ml). Vodná směs se extrahuje diethyletherem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného (50 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (2,77 g, kvantitativní výtěžek) ve formě světle žluté kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,68 (d, $J = 7$ Hz, 1H), 7,57 (d, $J = 2$ Hz, 1H), 7,39 - 7,28 (m, 6H), 7,12 (dd, $J = 7$ a 2 Hz, 1H), 5,37 (dd, $J = 8$ a 10 Hz, 1H), 4,79 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4,67 (s, 2H), 4,31 - 4,23 (m, 3H), 1,29 (t, $J = 7$ Hz, 3H).

C. 2-[3-[4,5-Dihydro-4(S)-fenyloxazol-2-yl]fenoxy]ethan-1-ol

K roztoku ethyl-3-(4,5-dihydro-4(S)-fenyloxazol-2-yl)fenoxyacetátu (2,77 g, 8,5 mmol) v tetrahydrofuranu (40 ml) se v jedné dávce přidá tetrahydroboritan lithný (0,37 g, 17 mmol). Vzniklá směs se 4 hodiny míchá a přidá se k ní voda (40 ml). Vodná směs se zředí diethyletherem (40 ml). Vodná vrstva se oddělí a extrahuje ethylacetátem (3 x 20 ml). Spojené organické extrakty se promyjí 0,5M vodnou kyselinou chlorovodíkovou (20 ml), vodným roztokem chloridu sodného (20 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,95 g, 40 %) ve formě bezbarvé kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,66 - 7,59 (m, 2H), 7,39 - 7,26 (m, 6H), 7,06 (dd, $J = 2$ a 7 Hz, 1H), 5,39 (dd, $J = 10$ a 8 Hz, 1H), 4,80 (dd, $J = 10$ a 8 Hz, 1H), 4,28 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4,16 - 4,12 (m, 2H), 3,98 - 3,92 (m, 2H), 2,18 (brs, 1H)

Elementární analýza:

vypočteno: C: 60,16 %, H: 5,05 %, N: 11,69 %

nalezeno: C: 57,92 %, H: 5,10 %, N: 11,36 %

Výchozí 4,5-dihydro-2-(2-fluor-3-hydroxyfenyl)-4(R)-fenyloxazol se připraví následujícím postupem:

A. 3-terc. Butyldimethylsilyloxy-2-fluorfenol

K roztoku 2-fluorfenolu (10,35 g, 9,2 mmol) a terc. butyldimethylsilylchloridu (101 mmol) v dimethylformamidu (180 ml) se v jedné dávce přidá imidazol (7,54 g, 110 mmol). Reakční směs se 3 hodiny míchá a nalije do vody (300 ml). Vodná směs se extrahuje diethyletherem (3 x 100 ml). Spojené extrakty se promyjí 10% vodným roztokem kyseliny citronové (100 ml) a vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (20,63 g, kvantitativní výtěžek) ve formě bezbarvé kapaliny.
 ^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,10 - 6,84 (m, 4H), 0,98 (s, 9H), 0,20 (s, 6H)

B. 3-terc. Butyldimethylsilyloxy-2-fluorbenzoová kyselina

K roztoku 3-terc. butyldimethylsilyloxy-2-fluorfenolu (10,59 g, 46,8 mmol) v tetrahydrofuranu (150 ml) ochlazenému na -70°C se během 5 minut přikape sek. butyllithium (42 ml, 1,12M v cyklohexanu). Reakční směs se 1 hodinu míchá při -70°C a poté nalije do suspenze suchého ledu a diethyletheru. Ke vzniklé směsi se opatrně přidá voda (200 ml). Organická vrstva se zahodí a vodná vrstva se zalkalizuje koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou na pH 2 a extrahuje ethylacetátem (3 x 100 ml). Spojené organické extrakty se vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se

sloučenina uvedená v nadpisu (7,90 g, 70 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 7,45 - 7,37 (m, 1H), 7,25 - 7,11 (m, 2H), 0,98 (s, 9H), 0,20 (s, 6H)

C. Benzyl-3-benzyloxy-2-fluorbenzoát

Ke směsi 3-terc.butyldimethylsilyloxy-2-fluorbenzoové kyseliny (7,74 g, 29 mmol), uhličitanu draselného (24,0 g, 174 mmol) a jodidu sodného (25,9 g, 174 mmol) v dimethylformamidu (180 ml) se během 5 minut přikape benzylchlorid (8,33 ml, 72,4 mmol). Reakční směs se 2 dny míchá a nalije do vody (400 ml). Vodná směs se extrahuje diethyletherem (3 x 200 ml). Spojené extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného (100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Takto připravený surový produkt se překrystaluje z 2-propanolu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (7,19 g, 74 %) ve formě bílých vloček.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,51 - 7,32 (m, 11H), 7,16 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 7,05 (t, $H = 7$ Hz, 1H), 5,38 (s, 2H), 5,15 (s, 2H).

D. 3-Benzyloxy-2-fluorbenzoová kyselina

K roztoku benzyl-3-benzyloxy-2-fluorbenzoátu (7,13 g, 21 mmol) v methanolu (40 ml) se přidá vodný roztok hydroxidu draselného (2,38 g, 42 mmol ve 40 ml vody). Výsledná směs se 30 minut zahřívá ke zpětnému toku, ochladí a promyje diethyletherem (20 ml). Etherová vrstva se zahodí. Vodná vrstva se koncentrovanou kyselinou chlorovodíkovou okyslí na 2 a extrahuje ethylacetátem (3 x 40 ml). Spojené organické extrakty se promyjí vodným roztokem chloridu sodného (20 ml), vysuší síranem hořečnatým a odpaří. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (4,83 g, 85 %) ve formě bílé pevné látky.

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 13,2 (br. s, 1H), 7,50 - 7,30 (m, 7H), 7,18 (t, $J = 7$ Hz, 1H), 5,21 (s, 2H).

E. 4,5-Dihydro-2-(2-fluor-3-hydroxyfenyl)-4(R)-fenyloxazol

3-Benzylloxy-2-fluorbenzoová kyselina se zpracuje postupem popsaným v příkladu 28, čímž se získá sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3 + 1 kapka $\text{DMSO}-d_6$) δ : 8,40 (br. s, 1H), 7,45 - 7,18 (m, 6H), 7,10 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 7,02 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 5,39 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4,75 (t, $J = 8$ Hz, 1H), 4,22 (t, $J = 8$ Hz, 1H).

P ř í k l a d 3 7

(-)-N-1-[2-[3-[4,5-Dihydro-5(R)-fenyloxazol-2-yl]-2-fluorfenoxylethyl]-N-hydroxymočovina

A. 2-(3-terc. Butyldimethylsilyloxy-2-fluorbenzamido)-1(S)-fenylethanol

K roztoku 3-terc. butyldimethylsilyloxy-2-fluorbenzoové kyseliny (3,3 g, 12 mmol, z příkladu 36B) v toluenu (30 ml) se opatrně při teplotě místnosti přidá thionylchlorid (1,3 ml, 18 mmol). Po dokončení přidavku se reakční směs 40 minut zahřívá ke zpětnému toku, poté ochladí a zkoncentruje za sníženého tlaku. Olejovitý zbytek se rozpustí v dichlormethanu (20 ml) a přikape k roztoku (+)-2-amino-1(S)-fenylethanolu (1,7 g, 12 mmol, viz A. I. Meyers a J. Slade, J. Org. Chem., 1980, 45, 2785) a triethylaminu (2,0 ml, 15 mmol) v dichlormethanu (20 ml) ochlazenému na 0°C. Reakční směs se nechá zahřát na teplotu místnosti, míchá dalších 30 minut a nalije do vody (100 ml). Vodná směs se extrahuje dichlormethanem (3 x 10 ml). Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného

(100 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku. Surový produkt se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 2, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (4,6 g, 97 %) ve formě světle žluté kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,70 - 7,01 (m, 8H), 5,00 (m, 1H), 4,00 - 3,85 (m, 1H), 3,70 - 3,55 (m, 1H), 3,25 (br. s, 1H), 1,02 (s, 9H), 0,22 (s, 6H).

B. 2-(3-terc. Butyldimethylsilyloxy-2-fluorfenyl)-4,5-dihydro-5(R)-fenyloxazol

K roztoku 2-(3-terc. butyldimethylsilyloxy-2-fluorbenzamido)-1(S)-fenylethanolu (4,6 g, 12 mmol) a trifenylfosfinu (3,7 g, 14 mmol) v tetrahydrofuranu (50 ml) se přikape roztok diethylazodikarboxylátu (2,2 ml, 42 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml). Reakční směs se 1 hodinu míchá a odpaří se z ní těkavé látky. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 13 : 1 až 9 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (2,2 g, 50 %) ve formě světle žluté kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,60 - 6,98 (m, 8H), 5,63 (dd, J = 10 a 8 Hz, 1H), 4,53 (dd, J = 15,0 a 8 Hz, 1H), 1,01 (s, 9H), 0,21 (s, 6H).

C. 4,5-Dihydro-2-(2-fluor-3-hydroxyfenyl)-5(R)-fenyloxazol

K roztoku 2-(3-terc. butyldimethylsilyloxy-2-fluorfenyl)-4,5-dihydro-5(R)-fenyloxazolu (2,2 g, 5,8 mmol) v tetrahydrofuranu (20 ml) se přikape tetrabutylamoniumfluorid (1M v tetrahydrofuranu, 7 ml). Reakční směs se 10 minut míchá při teplotě okolí a odpaří se z ní těkavé látky. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu

za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 3 : 2, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,3 g, 86 %) ve formě bezbarvé pevné látky.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 10,70 - 9,50 (br, 1H), 7,58 - 7,03 (m, 8H), 5,74 (m, 1H), 4,43 (m, 1H), 3,78 (m, 1H).

D. 2-[3-(4,5-Dihydro-5(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-fluorfenoxy]-ethylmethakrylát

K roztoku 4,5-dihydro-2-(2-fluor-3-hydroxyfenyl)-5(R)-fenyloxazol (0,97 g, 3,8 mmol), trifenylfosfinu (1,0 g, 4,0 mmol) a 2-hydroxyethylmethakrylátu (0,50 ml, 4,0 mmol) v tetrahydrofuranu (30 ml) se přikape roztok diethylazodi-karboxylátu (0,65 ml, 4,0 mmol) v tetrahydrofuranu (15 ml). Reakční směs se 1 den míchá a odpaří se z ní těkavé látky. Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 2 : 1, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (1,2 g, 86 %) ve formě světle žluté kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,58 - 7,00 (m, 8H, m), 6,15 (dd, J = 4,4 a 3,7 Hz, 1H), 4,58 - 4,45 (m, 2H), 4,32 (m, 2H), 4,08 (dd, J = 15,0 a 7,7 Hz, 1H), 3,85 (t, J = 4,8 Hz, 1H), 1,94 (t, J = 3,3 Hz, 3H).

E. 2-[3-[4,5-Dihydro-5(R)-fenyloxazol-2-yl]-2-fluorfenoxy]-ethan-1-ol

K roztoku 1-[3-(4,5-dihydro-5(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-fluorfenoxy]ethylmethakrylátu (1,2 g, 3,3 mmol) v tetrahydrofuranu (40 ml) a vodě (50 ml) se přidá monohydrát hydroxidu lithného (0,41 g, 9,8 mmol). Reakční směs se 2 hodiny míchá a extrahuje ethylacetátem (3 x 50 ml). Spojené organické extrakty se promyjí nasyceným vodným hydrogenuhlitanem sodným (30 ml) a vodným chloridem sodným (30 ml), vysuší síranem hořečnatým a zkoncentrují za sníženého tlaku.

Zbytek se přečistí sloupcovou chromatografií na silikagelu za použití směsi hexanu a ethylacetátu v poměru 1 : 2, jako elučního činidla. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu (0,76 g, 78 %) ve formě bezbarvé kapaliny.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,70 - 7,02 (m, 8H), 5,68 (dd, J = 10 a 8 Hz, 1H), 4,55 (dd, J = 10 a 15,0 Hz, 1H), 4,19 (t, J = 4,4 Hz, 2H), 4,10 (dd, J = 8,1 Hz, 1H), 4,02 (t, J = 3,7 Hz, 2H), 2,54 (br. s, 1H).

F. N,O-Di(terc.butoxykarbonyl)-2-[3-(4,5-dihydro-5(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-fluorfenoxylethylhydroxylamin

2-(3-[4,5-Dihydro-5(R)-fenyloxazol-2-yl]-2-fluorfenoxylethan-1-ol se zpracuje podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 10C. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu.

^1H NMR (CDCl_3) δ : 7,70 - 7,04 (m, 8H), 5,69 (m, 1H), 4,54 (m, 1H), 4,40 - 4,22 (m, 2H), 4,20 - 3,90 (m, 3H), 1,58 (s, 18H).

G. (-)-N-1-[2-[3-[4,5-Dihydro-5(R)-fenyloxazol-2-yl]-2-fluorfenoxylethyl]-N-hydroxymočovina

N,O-Di(terc.butoxykarbonyl)-2-[3-(4,5-dihydro-5(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-fluorfenoxylethylhydroxylamin se zpracuje podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 1D. Výsledný produkt se překrystaluje z ethylacetátu. Získá se sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bezbarvé pevné látky. teplota tání: 107 až 108°C

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 3400, 1740, 1650, 1360, 1050, 740 cm^{-1}

^1H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 9,50 (s, 1H), 7,60 - 7,15 (m, 8H), 6,38 (s, 2H), 5,79 (t, J = 10 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 10 Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 15 a 8 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 5,5 Hz, 18H).

$[\alpha]_D = -71,4^\circ$ (c = 0,098, methanol)

Elementární analýza:

vypočteno: C: 60,16 %, H: 5,05 %, N: 11,69 %

nalezeno: C: 59,67 %, H: 5,36 %, N: 10,77 %

P ř í k l a d 3 8

(+)-N-1-[2-[3-[4,5-Dihydro-5(S)-fenyloxazol-2-yl]-2-fluorfenoxylethyl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 37 se za použití (-)-2-amino-1(R)-fenylethanolu (A. I. Meyers a J. Slade, J. Org. Chem., 1980, 45, 2785) namísto (+)-2-amino-1(S)-fenylethanolu a po překrystalování z ethylacetátu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu ve formě bílé pevné látky.

teplota tání: 106 až 107°C

IR (KBr) $\bar{\nu}$: 3400, 1740, 1650, 1360, 1050, 720 cm⁻¹

¹H NMR (DMSO-d₆) δ : 9,50 (s, 1H), 7,60 - 7,15 (m, 8H), 6,38 (s, 2H), 5,79 (t, J = 10 Hz, 1H), 4,45 (t, J = 10 Hz, 1H), 4,23 (m, 2H), 3,83 (dd, J = 15 a 8 Hz, 1H), 3,75 (t, J = 5,5 Hz, 18H).

$[\alpha]_D$: = +87,8 (c = 0,11, methanol)

Elementární analýza:

vypočteno: C: 60,16 %, H: 5,05 %, N: 11,69 %

nalezeno: C: 59,57 %, H: 5,35 %, N: 10,71 %

P ř í k l a d 3 9

(+)-N-1-[2-[5-chlor-3-[4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl]-2-fluorfenoxy]ethyl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 37 se za použití (R)-(-)-2-fenylglycinolu namísto (-)-2-amino-1(R)-fenylethanolu a 4-chlor-2-fluorfenolu namísto 2-fluorfenolu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu.

teplota tání: 71 až 73°C

IR (KBr) $\tilde{\nu}$: 3500, 1650, 1580, 1500, 1360, 1280, 1050,
700 cm^{-1}

^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 7,51 (dd, $J = 7,0, 2,6$ Hz, 1H), 7,48
- 7,23 (m, 6H), 6,36 (s, 2H), 5,41 (t, $J = 1,8$ Hz, 1H),
4,81 (dd, $J = 10,3$ a 8,4 Hz, 1H), 4,25 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H),
4,17 (t, $J = 8,4$ Hz, 1H), 3,70 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H).

$[\alpha]_D$: +7,0 ($c = 0,17$, methanol)

Elementární analýza:

vypočteno: C: 54,90 %, H: 4,35 %, N: 10,67 %

nalezeno: C: 54,35 %, H: 4,41 %, N: 10,72 %

P ř í k l a d 4 0

(+)-N-1-[2-[3-[4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl]-2-fluor-4-methylfenoxy]ethyl]-N-hydroxymočovina

Podobným postupem, jaký je popsán v příkladu 37 se za použití (R)-(-)-2-fenylglycinolu namísto (-)-2-amino-1-(R)-fenylethanolu a 2-fluor-4-methylfenolu namísto 2-fluorfenolu vyrobí sloučenina uvedená v nadpisu.

teplota tání: 53 až 55°C

IR (KBr) $\tilde{\nu}$: 3500, 1650, 1500, 1370, 1280, 1150, 1060, 980,
750, 700 cm^{-1}

^1H NMR (DMSO-d_6) δ : 9,48 (s, 1H), 7,50 - 7,20 (m, 7H), 6,41
(s, 2H), 5,42 (m, 1H), 4,82 (m, 1H), 4,30 - 4,12 (m, 3H),
3,72 (t, $J = 5,5$ Hz, 2H), 2,31 (s, 3H).

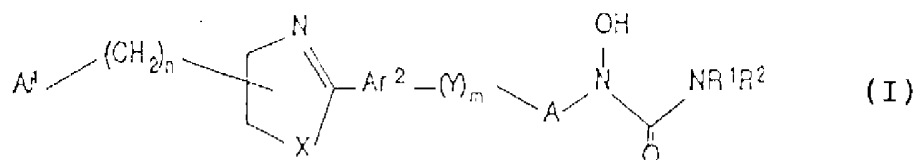
Elementární analýza:

vypočteno: C: 61,12 %, H: 5,40 %, N: 11,25 %

nalezeno: C: 59,85 %, H: 5,43 %, N: 11,11 %

P A T E N T O V É N Á R O K Y

1. N-Hydroxymočoviny obecného vzorce I



kde

- A představuje alkylenskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, skupinu CH(R), CH(R)CH₂ nebo CH(R)CH₂CH₂, kde R představuje methylskupinu nebo ethylskupinu;
- m a n představuje každé číslo 0 nebo 1;
- R¹ a R² představuje každý atom vodíku, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku nebo alkenylskupinu se 2 až 6 atomy uhlíku;
- X představuje atom kyslíku nebo síry;
- Y představuje atom kyslíku nebo síry nebo skupinu CH=CH nebo C≡C;
- Ar¹ představuje fenylskupinu nebo fenylskupinu mono-substituovanou halogenem, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogensubstituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku; a
- Ar² představuje fenylenskupinu, pyridylenskupinu nebo fenylenskupinu mono- nebo disubstituovanou halogenem, alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy-

skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkylskupinou s 1 až 4 atomy uhlíku nebo halogensubstituovanou alkoxy skupinou s 1 až 4 atomy uhlíku;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

2. N-Hydroxymočoviny podle nároku 1 obecného vzorce I, kde n představuje číslo 0, R^1 představuje atom vodíku a R^2 představuje atom vodíku nebo methylskupinu; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

3. N-Hydroxymočoviny podle nároku 2 obecného vzorce I, kde R^2 představuje atom vodíku; X představuje atom kyslíku; Ar^1 představuje fenylskupinu nebo 4-fluorfenylskupinu; a Ar^2 představuje 1,3-fenylenskupinu nebo 1,3-fenylenskupinu substituovanou jedním substituentem zvoleným ze souboru zahrnujícího atom halogenu, alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku, halogensubstituovanou alkylskupinu s 1 až 4 atomy uhlíku a halogensubstituovanou alkoxy skupinu s 1 až 4 atomy uhlíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

4. N-Hydroxymočoviny podle nároku 3 obecného vzorce I, kde A představuje skupinu CH_2 , CH_2CH_2 , $CH(CH_3)$ nebo $CH(CH_3)CH_2$; Ar^2 představuje 1,3-fenylenskupinu nebo 1,3-fenylenskupinu substituovanou jedním atomem fluoru; m představuje číslo 1; a Y představuje atom kyslíku; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

5. N-Hydroxymočoviny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde Ar^1 je připojen do polohy 4 oxazolinového kruhu a uhlíkový atom, k němuž je připojen zbytek Ar^1 , má (R)-konfiguraci; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

6. N-Hydroxymočoviny podle nároku 5 zvolené ze souboru zahrnujícího:

(-)-N-1-[2-[3-(4,5-dihydro-(4R)-fenyloxazol-2-yl)fenoxy]-ethyl]-N-hydroxymočovinu;

(+)-N-1-[2-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-5-fluor-fenoxyl]ethyl]-N-hydroxymočovinu; a

N-1-[2-[3-[4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl]-2-fluor-fenoxyl]ethyl]-N-hydroxymočovinu;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

7. N-Hydroxymočoviny podle nároku 4 obecného vzorce I, kde A představuje skupinu vzorce CH_2 nebo $\text{CH}(\text{CH}_3)$, m představuje číslo 1 a Y představuje skupinu vzorce $\text{C}\equiv\text{C}$; a jejich farmaceuticky vhodné soli.

8. N-Hydroxymočoviny podle nároku 7 zvolené ze souboru zahrnujícího:

(+)-N-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxy-N'-methylmočovinu;

(+)-N-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-(4-fluorfenyl)oxazol-2-yl)-fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovinu;

(-)-N-[3-[3-(4,5-dihydro-4(R)-fenyloxazol-2-yl)-2-fluor-fenyl]-2-propin-1-yl]-N-hydroxymočovinu a

N-[4-[3-(4,5-dihydro-5-fenyloxazol-2-yl)fenyl]-3-butin-2-yl]-N-hydroxymočovinu;

a jejich farmaceuticky vhodné soli.

05.11.95

9. N-Hydroxymočoviny podle nároku 1 pro použití při léčení choroby savčího subjektu, při níž je zapotřebí inhibitoru 5-lipoxygenasy.

10. N-Hydroxymočoviny podle nároku 1 pro použití při léčení alergické nebo zánětlivé choroby savčího subjektu.

11. Farmaceutický prostředek pro léčení alergických nebo zánětlivých chorob savčího subjektu, v y z n a č u - j í c í s e t í m , že obsahuje terapeuticky účinné množství N-hydroxymočoviny nebo její farmaceuticky vhodné soli podle nároku 1 a farmaceuticky vhodný nosič.

01-2865-97-Ho