

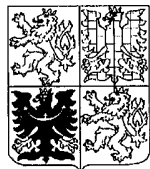
PŘIHLÁŠKA VYNÁLEZU

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

(21) Číslo dokumentu:

2000 - 4104

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLVÉHO
VLASTNICTVÍ

(22) Přihlášeno: **10.05.1999**

(32) Datum podání prioritní přihlášky: **11.05.1998 11.05.1998**

(31) Číslo prioritní přihlášky: **1998/127921 1998/127922**

(33) Země priority: **JP JP**

(40) Datum zveřejnění přihlášky vynálezu: **11.04.2001**
(Věstník č. 4/2001)

(86) PCT číslo: **PCT/JP99/02407**

(87) PCT číslo zveřejnění: **WO99/58510**

(13) Druh dokumentu: **A3**

(51) Int. Cl. ⁷:

C 07 D 263/32	C 07 D 215/14
C 07 D 213/74	C 07 D 271/06
C 07 D 413/12	C 07 C 251/54
C 07 D 239/42	A 61 K 31/42
C 07 D 471/04	A 61 P 3/10
C 07 D 413/04	A 61 P 3/06
C 07 D 261/08	A 61 P 29/00
C 07 D 277/24	A 61 P 9/10

(71) Přihlašovatel:

TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES, LTD., Osaka-shi, JP;

(72) Původce:

Momose Yu, Takarazuka-shi, JP;
Odaka Hiroyuki, Kobe-shi, JP;
Imoto Hiroshi, Kusatsu-shi, JP;
Kimura Hiroyuki, Sakai-shi, JP;
Sakamoto Junichi, Toyonaka-shi, JP;

(74) Zástupce:

Nowaková Naděžda RNDr. CSc., Nad Ohradou 3, Praha 3, 13000;

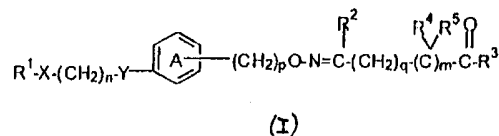
(54) Název přihlášky vynálezu:

Deriváty kyseliny oxyiminoalkanové

(57) Anotace:

Řešení se týká sloučeniny obecného vzorce I, v němž R¹ je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, -CO-, -CH(OH)- nebo skupina -NR⁶, kde R⁶ je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od jedné do tří; Y je kyslíkový atom, atom síry, -SO-, -SO₂- nebo skupina -NR⁷, kde R⁷ je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh popřípadě nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od jedné do osmi; R² je vodíkový atom, popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od nuly do šesti; m je 0 nebo 1; R³ je hydroxylová skupina, OR⁸, R⁸ je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina, nebo NR⁹R¹⁰, R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a popřípadě substituovanou acylovou skupinu nebo R⁹ a R¹⁰ spolu tvoří kruh; R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom a popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu,

příčemž R⁴ může tvořit kruh s R²; za předpokladu, že když R¹ je ethoxymethyl, C₁ až C₃ alkyl, fenyl nebo p-methoxyfenyl a q=m=0, R³ je NR⁹R¹⁰; a za předpokladu, že O-[2-chloro-4-(2-chinolylmethoxy)fenylmethyl]oxim methylpyruvátu a kyselina [2-chloro-4-(2-chinolylmethoxy)fenylmethyl]-2-iminoxypropionová jsou vyloučeny; nebo jejich soli.



Deriváty kyseliny oxyiminoalkanové

Oblast techniky

Předkládaný vynález se týká nových derivátů kyseliny oxyiminoalkanové majících hypoglykemický účinek a hypolipidemický účinek, nového farmaceutického prostředku a adjustoru funkce retinoidům příbuzného receptoru, který obsahuje kyselinu oxyiminoalkanovou. Tyto nové deriváty kyseliny oxyiminoalkanové, farmaceutické prostředky a adjustory funkce retinoidům příbuzného receptoru jsou užitečné jako činidlo pro prevenci a/nebo léčbu diabetu mellitus, hyperlipemie, narušené snášenlivosti vůči glukóze, zánětlivých onemocnění, arteriosklerózy apod.

Dosavadní stav techniky ,

Příkladem známých derivátů kyseliny oxyiminoalkanové jsou meziproducty použité při výrobě β -laktamových sloučenin (japonská patentová přihláška KOKAI č. 49382/1983, 167576/1984, 77391/1987, 192387/1987, 47186/1991) a sloučeniny mající inhibiční účinek na biosyntézu leukotrienu (například WO96/02507).

U těchto sloučenin však dosud nebyly popsány jejich hypoglykemické, hypolipidemické účinky, ani jejich aktivita jako adjustoru funkce retinoidům příbuzného receptoru.

Na druhé straně byly oximove deriváty popsány jako profylaktická a/nebo terapeutická činidla proti hyperlipemii a hyperglykemii (například japonská patentová přihláška KOKAI č. 48779/1997, 323929/1997), ale tyto deriváty nejsou deriváty kyseliny oxyiminoalkanové.

Navíc, zatímco derivát kyseliny fenylalkanoylové mající v poloze 4 substituovanou hydroxylovou skupinu je popsán (například ve WO97/31907, WO97/25042) jako agonista peroxisomového gama receptoru aktivovaného proliferátorem (v této specifikaci místy uváděného pod zkratkou agonista PPAR γ), který je jedním z adjustorů funkce retinoidům příbuzného receptoru, tento derivát není derivátem kyseliny oxyiminoalkanové.

Peroxisomový gama receptor aktivovaný proliferátorem (PPAR γ) patří do širší skupiny intranukleárních hormonových receptorů, jejichž zástupcem je receptor steroidních hormonů a receptor thyroideálních hormonů, je indukován pro expresi při velmi časně fázi diferenciaci tukových buněk a hraje důležitou roli jako řídicí regulátor diferenciaci tukových buněk. PPAR γ je navázán k adjustoru funkce za vzniku dimeru s receptorem retinoidu X (RXR), a je také

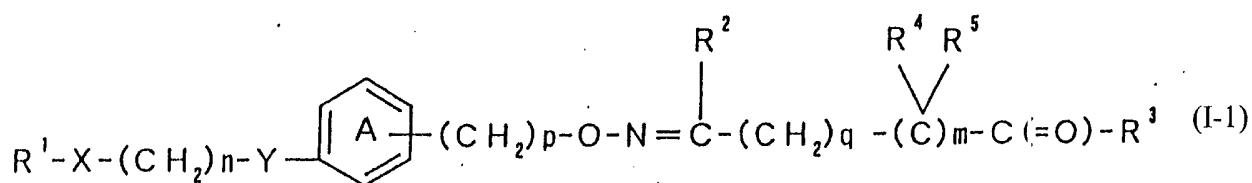
navázán k odpovídajícímu místu cílového genu v jádře, kde přímo ovládá (aktivuje) účinnost transkripce. Nedávno bylo prokázáno, že metabolit prostaglandinu D₂, totiž 15-deoxy-Δ^{12,14} prostaglandin J₂, je endogenním agonistou PPARγ, a že některá činidla zvyšující citlivost vůči insulinu, jako je derivát thiazolindionu, mají agonistickou aktivitu vůči PPARγ souběžně se schopností snižovat hladinu krevního cukru a podporovat diferenciaci tukových buněk [Cell, sv. 83, str. 803 (1995), The Journal of Biological Chemistry, sv. 270, str. 12953 (1995), Journal of Medicinal Chemistry, sv. 39, str. 655 (1996)]. Ještě později bylo zjištěno, že 1) PPARγ je exprimován v kulturách lidských, od sarkomu odvozených tukových buněk, jejichž růst je terminován přidavkem agonisty PPARγ [Proceedings of the National Academy of Science of Thwe United States of America, sv. 94, str. 237 (1997)], 2) nesteroidní protizánětlivé činidlo, jako je indomethacin a fenoprofen, má agonistickou aktivitu vůči PPARγ [The Journal of Biological Chemistry, sv. 272, str. 3406 (1997)], 3) PPARγ je vysoce exprimován v aktivovaném makrofágu, a přidavek jeho agonisty slouží k inhibici transkripce genu podílejícího se na zánětu [Nature, sv. 391, str. 79 (1998)] a 4) agonista PPARγ inhibuje tvorbu zánětlivých cytokinů (TNFα, IL-1β, IL-6) monocytem [Nature, sv. 391, str. 82 (1998)].

Podstata vynálezu

Předmětem předkládaného vynálezu je popsat nový derivát kyseliny oxyiminoalkanové a adjustor funkce retinoidům příbuzného receptoru, přičemž tento adjustor má vynikající hypoglykemický účinek a hypolipidemický účinek a je užitečný jako činidlo pro prevenci a/nebo léčbu diabetu mellitus, hyperlipemie, narušené snášenlivosti vůči glukóze, zánětlivých onemocnění a arteriosklerózy.

Předkládaný vynález se týká

1) sloučeniny znázorněné vzorcem (I-1)



v němž R¹ je volitelně/substituovaná uhlovodíková skupina nebo volitelně/substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, -CO-, -CH(OH)- nebo skupina znázorněná jako -NR⁶-, kde R⁶ je vodíkový atom nebo volitelně substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od jedné do

tří; Y je kyslíkový atom, atom síry, -SO-, -SO₂- nebo skupina znázorněná jako -NR⁷-, kde R⁷ je vodíkový atom nebo volitelně substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh volitelně nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od jedné do osmi; R² je vodíkový atom, volitelně substituovaná uhlovodíková skupina nebo volitelně substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od nuly do šesti; m je 0 nebo 1; R³ je hydroxylová skupina, OR⁸ (R⁸ je volitelně substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR⁹R¹⁰ (R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané z množiny obsahující vodíkový atom, volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinu, volitelně substituovanou heterocyklickou skupinu nebo volitelně substituovanou acylovou skupinu nebo R⁹ a R¹⁰ spojené dohromady za vzniku kruhu); R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané z množiny obsahující vodíkový atom nebo volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinu, přičemž R⁴ může tvořit kruh s R²; za předpokladu, že když R¹ je ethoxymethyl, C₁ až C₃ alkyl, fenyl nebo *p*-methoxyfenyl a q=m=0, R³ je NR⁹R¹⁰; a za předpokladu, že O-[2-chloro-4-(2-chinolylmethoxy)fenylmethyl]oxim methylpyruvátu a kyselina [2-chloro-4-(2-chinolylmethoxy)fenylmethyl]-2-iminoxypropionová jsou vyloučeny; nebo se týká jejich soli;

2) sloučeniny podle bodu 1), kde R¹ je volitelně substituovaná heterocyklická skupina nebo volitelně substituovaná cyklická uhlovodíková skupina;

3) sloučeniny podle bodu 1), kde X je vazba nebo skupina znázorněná jako -NR⁶-, kde R⁶ je volitelně substituovaná alkylová skupina;

4) sloučeniny podle bodu 1), kde n je 1 nebo 2;

5) sloučeniny podle bodu 1), kde Y je kyslíkový atom;

6) sloučeniny podle bodu 1), kde p je celé číslo od 1 do 3;

7) sloučeniny podle bodu 1), kde R³ je hydroxylová skupina nebo -OR⁸ nebo -NR⁹R^{10'}, kde R⁸ je volitelně substituovaná uhlovodíková skupina a R⁹ a R^{10'} jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané z množiny obsahující vodíkový atom, volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo kde R⁹ a R^{10'} jsou spojené za vzniku kruhu;

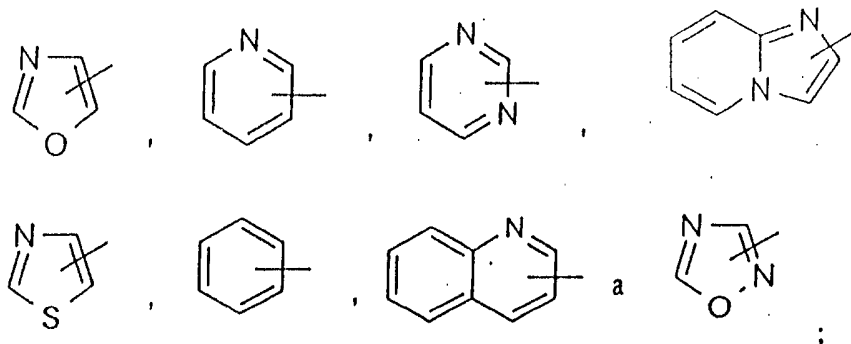
8) sloučeniny podle bodu 1), kde q je celé číslo od 0 do 4;

9) sloučeniny podle bodu 1), kde R² je volitelně substituovaná uhlovodíková skupina;

10) sloučeniny s názvem kyselina E-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmásečná nebo její soli;

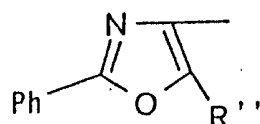
11) sloučeniny vybrané z množiny tvořené E-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyramidem a kyselinou E-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-8-fenylkaprylovou;

12) sloučeniny podle bodu 2), kde kruh volitelně substituované heterocyklické skupiny nebo volitelně substituované uhlovodíkové skupiny R^1 je vybrán z množiny znázorněné vzorci



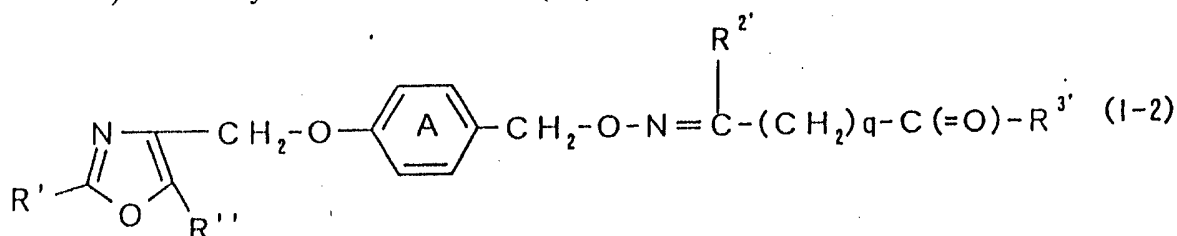
13) sloučeniny podle bodu 12), kde kruh má volitelně jeden nebo dva substituenty, vybrané z množiny tvořené volitelně substituovaným fenylem, volitelně substituovaným furylem, volitelně substituovaným thienylem a volitelně substituovaným C_1 až C_4 alkylem;

14) sloučeniny podle bodu 12), kde kruh má strukturu



v níž Ph je volitelně substituovaná fenylová skupina a R'' je vodík nebo volitelně substituovaná C_1 až C_6 alkylová skupina;

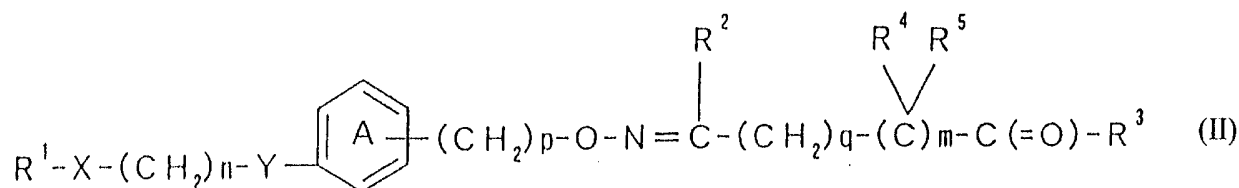
15) sloučeniny znázorněné vzorcem (I-2):



kde R^1 je volitelně substituovaná fenylová, furylová nebo thienylová skupina; R'' je vodík nebo C_1 až C_6 alkyl, který je volitelně substituován alespoň jedním substituentem vybraným z množiny tvořené C_1 až C_6 alkoxy skupinou a halogenem; $R^{2'}$ je fenyl, který je volitelně substituován alespoň jedním substituentem vybraným z množiny tvořené vodíkem, alkylem, alkoxykem a halogenem; q je celé číslo od 1 do 6; a $R^{3'}$ je hydroxyl, C_1 až C_6 alkoxy nebo $-NR^9R^{10}$, kde R^9 a R^{10} jsou nezávisle vybrány z množiny tvořené vodíkovým atomem, volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinou, volitelně substituovanou heterocyklickou skupinou nebo volitelně substituovanou acylovou skupinou nebo kde R^9 a R^{10} jsou spojeny za vzniku

kruhu; kruh A je benzenový kruh, volitelně nesoucí další jeden až tři substituenty; nebo se týká některé jejich soli;

16) farmaceutického prostředku obsahujícího sloučeninu znázorněnou vzorcem (II):



kde R^1 je volitelně substituovaná uhlovodíková skupina nebo volitelně substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, $-CO-$, $-CH(OH)-$ nebo skupina zastoupená symbolem $-NR^6-$, v němž R^6 je vodíkový atom nebo volitelně substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od 1 do 3; Y je kyslíkový atom, atom síry, $-SO-$, $-SO_2-$ nebo skupina zastoupená symbolem $-NR^7-$, v němž R^7 je vodíkový atom nebo volitelně substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh, volitelně nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od 1 do 8; R^2 je vodíkový atom, volitelně substituovaná uhlovodíková skupina nebo volitelně substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od 0 do 6; m je 0 nebo 1; R^3 je hydroxylová skupina, OR^8 (R^8 je volitelně substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR^9R^{10} (kde R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané z množiny tvořené vodíkovým atomem, volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinou, volitelně substituovanou heterocyklickou skupinou nebo volitelně substituovanou acylovou skupinou nebo kde R^9 a R^{10} jsou spojeny za vzniku kruhu); R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané z množiny tvořené vodíkovým atomem a volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinou, přičemž R^4 může tvořit kruh s R^2 ; nebo se týká některé jejich soli;

17) farmaceutického prostředku podle bodu 16), který je prostředkem pro prevenci nebo léčbu diabetu mellitus;

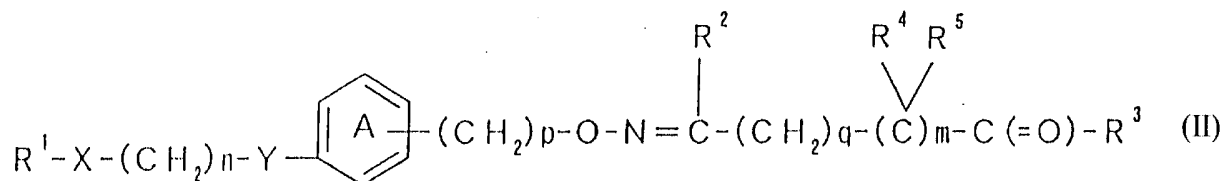
18) farmaceutického prostředku podle bodu 16), který je prostředkem pro prevenci nebo léčbu hyperlipémie;

19) farmaceutického prostředku podle bodu 16), který je prostředkem pro prevenci nebo léčbu narušené snášenlivosti vůči glukóze;

20) farmaceutického prostředku podle bodu 16), který je prostředkem pro prevenci nebo léčbu zánětlivých onemocnění; a

21) farmaceutického prostředku podle bodu 16), který je prostředkem pro prevenci a léčbu arteriosklerózy;

22) činidla pro ovládání a adjustování retinoidům příbuzného receptoru, přičemž toto činidlo obsahuje sloučeninu znázorněnou vzorcem (II)



kde R^1 je volitelně substituovaná uhlovodíková skupina nebo volitelně substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, $-CO-$, $-CH(OH)-$ nebo skupina zastoupená symbolem $-NR^6-$, v němž R^6 je vodíkový atom nebo volitelně substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od 1 do 3; Y je kyslíkový atom, atom síry, $-SO-$, $-SO_2-$ nebo skupina zastoupená symbolem $-NR^7-$, v němž R^7 je vodíkový atom nebo volitelně substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh, volitelně nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od 1 do 8; R^2 je vodíkový atom, volitelně substituovaná uhlovodíková skupina nebo volitelně substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od 0 do 6; m je 0 nebo 1; R^3 je hydroxylová skupina, OR^8 (R^8 je volitelně substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR^9R^{10} (kde R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané z množiny tvořené vodíkovým atomem, volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinou, volitelně substituovanou heterocyklickou skupinou nebo volitelně substituovanou acylovou skupinou nebo kde R^9 a R^{10} jsou spojeny za vzniku kruhu); R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané z množiny tvořené vodíkovým atomem a volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinou, přičemž R^4 může tvořit kruh s R^2 ; nebo se týká některé jejich soli;

23) činidla podle bodu 22), které je ligandem peroxisomového receptoru aktivovaného proliferátorem;

24) činidla podle bodu 22), které je ligandem receptoru retinoidu X;

25) činidla podle bodu 22), které je činidlem zvyšujícím insulinovou citlivost;

26) činidla podle bodu 22), které je činidlem zvyšujícím insulinovou odolnost.

1) Definice R^1

Uhlovodíková skupina ve „volitelně substituované uhlovodíkové skupině“, znázorněné symbolem R^1 ve vzorcích (I-1) a (II), zahrnuje alifatickou uhlovodíkovou skupinu, alicyklickou uhlovodíkovou skupinu, alicyklicko-alifatickou uhlovodíkovou skupinu, aromaticko-alifatickou

uhlovodíkovou skupinu a aromatickou uhlovodíkovou skupinu. Počet uhlíkových atomů v každé z těchto uhlovodíkových skupin je s výhodou 1 až 14.

1-1) Definice uhlovodíkové skupiny pro R^1

Jako alifatická uhlovodíková skupina je výhodná ta, která má 1 až 8 uhlíkových atomů. Takováto alifatická uhlovodíková skupina zahrnuje nasycenou alifatickou uhlovodíkovou skupinu mající 1 až 8 uhlíkových atomů (například alkylovou skupinu), jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, hexyl, isohexyl, heptyl, oktyl apod., nenasycenou alifatickou uhlovodíkovou skupinu mající 2 až 8 uhlíkových atomů (například alkenylovou skupinu, alkadienylovou skupinu, alkinylovou skupinu, alkadiinylovou skupinu apod.), jako je ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, 2,4-hexadienyl, 5-hexenyl, 1-heptenyl, 1-oktenyl, ethinyl, 1-propinyl, 2-propinyl, 2-butinyl, 3-butinyl, 1-pentinyl, 2-pentinyl, 3-pentinyl, 4-pentinyl, 1-hexinyl, 3-hexinyl, 2,4-hexadiinyl, 5-hexinyl, 1-heptinyl, 1-oktinyl apod.

Jako alicyklická uhlovodíková skupina je výhodná ta, která má 3 až 7 uhlíkových atomů. Takováto alicyklická uhlovodíková skupina zahrnuje nasycenou alicyklickou uhlovodíkovou skupinu (například cykloalkylovou skupinu apod.), jako je cyklopropyl, cyklobutyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl apod., nenasycenou alicyklickou uhlovodíkovou skupinu (například cykloalkenylovou skupinu, cykloalkadienylovou skupinu apod.), jako je 1-cyklopentenyl, 2-cyklopentenyl, 3-cyklopentenyl, 1-cyklohexenyl, 2-cyklohexenyl, 3-cyklohexenyl, 2,4-cykloheptadienyl apod.

Jako příklad alicyklicko-alifatické uhlovodíkové skupiny lze uvést některou z výše uvedených alicyklických uhlovodíkových skupin připojenou k některé z výše uvedených alifatických uhlovodíkových skupin (např. cykloalkylalkylovou skupinu, cykloalkenylalkylovou skupinu apod.), přičemž výhodná je alicyklicko-alifatická uhlovodíková skupina mající 4 až 9 uhlíkových atomů. Takováto alicyklicko-alifatická uhlovodíková skupina zahrnuje cyklopropylmethyl, cyklopropylethyl, cyklobutylmethyl, cyklopentylmethyl, 2-cyklopentenylmethyl, 3-cyklopentenylmethyl, cyklohexylmethyl, 2-cyklohexenylmethyl, 3-cyklohexenylmethyl, cyklohexenylethyl, cyklohexylpropyl, cykloheptylmethyl, cykloheptylethyl apod.

Jako aromaticko-alifatická uhlovodíková skupina je výhodná ta, která má 7 až 13 uhlíkových atomů (např. aralkylová skupina, arylalkenylová skupina apod.). Takováto aralifatická uhlovodíková skupina **zahrnuje fenylalkyl** mající 7 až 9 uhlíkových atomů, jako je benzyl, fenetyl, 1-fenylethyl, 1-fenylpropyl, 2-fenylpropyl, 3-fenylpropyl apod., naftylalkyl mající 11 až 13 uhlíkových atomů, jako je α -naftylethyl, β -naftylmethyl, β -naftylethyl apod., fenylalkenyl mající 8 až 10 uhlíkových atomů, jako je styryl apod., naftylalkenyl mající 12 až 13 uhlíkových atomů, jako je 2-(2-naftylvinyl) apod.

Jako aromatická uhlovodíková skupina je výhodná ta, která má 6 až 14 uhlíkových atomů (např. aryllová skupina apod.). Takováto aromatická skupina zahrnuje fenyl, naftyl, antryl, fenantryl, acenaftylenyl, bifenylyl apod., z nichž výhodné jsou fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl aj.

1-2) Definice heterocyklické skupiny pro R^1

Heterocyklická skupina ve „volitelně substituované heterocyklické skupině“, znázorněná symbolem R^1 ve vzorcích (I-1) a (II), zahrnuje pěti- až sedmičlenné monocyklické nebo kondenzované heterocyklické skupiny obsahující vedle uhlíkových atomů 1 až 4 heteroatomy vybrané z množiny tvořené atomem kyslíku, atomem síry a atomem dusíku. Jako příklad kondenzovaného heterocyklického kruhu lze uvést pěti- až sedmičlenný monocyklický heterocyklický kruh kondenzovaný s šestičlenným kruhem obsahujícím 1 až 2 dusíkové atomy, s benzenovou skupinou nebo s pětičlenným kruhem obsahujícím jeden atom síry.

Příklady heterocyklické skupiny jsou aromatická heterocyklická skupina, jako je 2-pyridyl, 3-pyridyl, 4-pyridyl, 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl, 5-pyrimidinyl, 6-pyrimidinyl, 3-pyridazinyl, 2-pyrazinyl, 1-pyrrolyl, 2-pyrrolyl, 3-pyrrolyl, 1-imidazolyl, 2-imidazolyl, 4-imidazolyl, 5-imidazolyl, 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl, 4-pyrazolyl, isoxazolyl, isothiazolyl, 2-thiazolyl, 4-thiazolyl, 5-thiazolyl, 2-oxazolyl, 4-oxazolyl, 5-oxazolyl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,3,4-thiaziazol-2-yl, 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazol-3-yl, 1,2,3-triazol-1-yl, 1,2,3-triazol-2-yl, 1,2,3-triazol-4-yl, tetrazol-1-yl, tetrazol-5-yl, 2-chinolyl, 3-chinolyl, 4-chinolyl, 2-chinazolyl, 4-chinazolyl, 2-chinoxalyl, 2-benzoxazolyl, 2-benzothiazolyl, benzimidazol-1-yl, benzimidazol-2-yl, indol-1-yl, indol-3-yl, 1H-indazol-3-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyrazin-2-yl, 1H-pyrrolo[2,3-b]pyridin-6-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-c]pyridin-2-yl, 1H-imidazo[4,5-b]pyrazin-2-yl aj., jakož i nearomatická heterocyklická skupina, jako je 1-pyrrolidinyl, piperidino, morfolino, thiomorfolino, 1-piperazinyl, 1-hexamethyleniminyl,

oxazolidin-3-yl, thiazolidin-3-yl, imidazolidin-3-yl, 2-oxoimidazolidin-1-yl, 2,4-dioxoimidazolidin-3-yl, 2,4-dioxooxazolidin-3-yl, 2,4-dioxothiazolidin-3-yl aj.

Výhodnými heterocyklickými skupinami jsou pyridyl, oxazolyl, thiazolyl, benzoxazolyl nebo benzothiazolyl.

1-3) Definice substituentů uhlovodíkové a/nebo heterocyklické skupiny pro R^1

Každá z uhlovodíkových skupin a heterocyklických skupin znázorněných symbolem R^1 ve vzorcích (I-1) a (II) mají na svých volných polohách volitelně 1 až 5, s výhodou 1 až 3 substituenty. Tyto substituenty zahrnují volitelně substituovanou alifatickou uhlovodíkovou skupinu, volitelně substituovanou alicyklickou uhlovodíkovou skupinu, volitelně substituovanou aromatickou uhlovodíkovou skupinu, volitelně substituovanou aromatickou heterocyklickou skupinu, volitelně substituovanou nearomatickou heterocyklickou skupinu, halogenový atom, nitroskupinu, volitelně substituovanou aminoskupinu, volitelně substituovanou acylovou skupinu, volitelně substituovanou hydroxylovou skupinu, volitelně substituovanou thiolovou skupinu, volitelně esterifikovanou nebo derivatizovanou amidizovanou karboxylovou skupinu. Substituenty, kterými se „volitelně substituuje“, jsou C_1 až C_6 alkylová skupina, C_1 až C_6 alkoxylová skupina, halogen (např. fluor, chlor, brom, jód aj.), nitroskupina, C_1 až C_6 haloalkylová skupina, C_1 až C_6 haloalkoxylová skupina.

Příkladem alifatické uhlovodíkové skupiny je lineární nebo větvená alifatická uhlovodíková skupina mající 1 až 15 uhlíkových atomů, jako je alkylová skupina, alkenylová skupina, alkinylová skupina apod.

Mezi výhodné alkylové skupiny patří alkylová skupina mající 1 až 10 uhlíkových atomů, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, pentyl, isopentyl, neopentyl, 1-ethylpropyl, hexyl, isohexyl, 1,1-dimethylbutyl, 2,2-dimethylbutyl, 3,3-dimethylbutyl, 2-ethylbutyl, heptyl, oktyl, nonyl, decyl aj.

Mezi výhodné alkenylové skupiny patří alkenylová skupina mající 2 až 10 uhlíkových atomů, jako je ethenyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 2-methyl-1-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 3-methyl-2-butenyl, 1-pentenyl, 2-pentenyl, 3-pentenyl, 4-pentenyl, 4-methyl-3-pentenyl, 1-hexenyl, 3-hexenyl, 5-hexenyl, 1-heptenyl, 1-oktenyl aj.

Mezi výhodné alkinylové skupiny patří ethinyl, 1-propinyl, 2-propinyl, 1-butinyl, 2-butinyl, 3-butinyl, 1-pentinyl, 2-pentinyl, 3-pentinyl, 4-pentinyl, 1-hexinyl, 2-hexinyl, 3-hexinyl, 4-hexinyl, 5-hexinyl, 1-heptinyl, 1-oktinyl aj.

Jako příklad alicyklické uhlovodíkové skupiny může být uvedena nasycená nebo nenasyčená alicyklická uhlovodíková skupina mající 3 až 12 uhlíkových atomů, jako je cykloalkylová skupina, cykloalkenylová skupina, cykloalkadienylová skupina.

Příkladem výhodné cykloalkylové skupiny je cykloalkylová skupina mající 3 až 10 uhlíkových atomů, jako je cyklopropyl, cyklopentyl, cyklohexyl, cykloheptyl, cyklooktyl, bicyklo[2.2.1]heptyl, bicyklo[2.2.2]oktyl, bicyklo[3.2.1]oktyl, bicyklo[3.2.2]nonyl, bicyklo[3.1.1]nonyl, bicyklo[4.2.1]nonyl, bicyklo[4.3.1]decyl apod.

Příkladem výhodné cykloalkenylové skupiny je cykloalkenylová skupina mající 3 až 10 uhlíkových atomů, jako je 2-cyklopenten-1-yl, 3-cyklopenten-1-yl, 2-cyklohexen-1-yl, 3-cyklohexen-1-yl apod.

Příkladem výhodné cykloalkadienylové skupiny je cykloalkadienylová skupina mající 4 až 10 uhlíkových atomů, jako je 2,4-cyklopentadien-1-yl, 2,4-cyklohexadien-1-yl, 2,5-cyklohexadien-1-yl apod.

Příkladem výhodné aromatické uhlovodíkové skupiny je aromatická uhlovodíková skupina mající 6 až 14 uhlíkových atomů (např. arylová skupina apod.), jako je fenyl, naftyl, antryl, fenantryl, acenaftylenyl, bifenylyl aj., a z nich výhodné jsou fenyl, 1-naftyl, 2-naftyl apod.

Příkladem výhodné aromatické heterocyklické skupiny je pěti- až šestičlenná aromatická monocyklická skupina nesoucí ve svém kruhu vedle atomů uhlíku též 1 až 4 heteroatomy vybrané z množiny obsahující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, jako je furyl, thienyl, pyrrolyl, oxazolyl, isoxazolyl, thiazolyl, isothiazolyl, imidazolyl, pyrazolyl, 1,2,3-oxadiazolyl, 1,2,4-oxadiazolyl, 1,3,4-oxadiazolyl, furazanyl, 1,2,3-thiadiazolyl, 1,2,4-thiadiazolyl, 1,3,4-thiadiazolyl, 1,2,3-triazolyl, 1,2,4-triazolyl, tetrazolyl, pyridyl, pyrimidinyl, pyridazinyl, pyrazinyl, triazinyl aj., dále bicyklický nebo tricyklický aromatický kondenzovaný heterocyklický kruh nesoucí ve svém kruhu vedle atomů uhlíku též 1 až 5 heteroatomů vybraných z množiny obsahující atom kyslíku, atom síry a atom dusíku, jako je benzofuranyl, isobenzofuranyl, benzo[b]thienyl, indolyl, isoindolyl, 1H-indazolyl, benzimidazolyl, benzoxazolyl, benzothiazolyl, 1H-benzotriazolyl, chinolyl, isochinolyl, cinnolyl, chinazolyl, chinoxaliny, ftalazinyl, naftylidinyl, purinyl, puteridinyl, karbazolyl, α -karbonylyl, β -karbonylyl, γ -karbonylyl, akrydinyl, fenoxadinyl, fenothiazinyl, fenazinyl, fenoxathiinyl, thiantrenyl, indolidinyl, pyrrolo[1,2-*b*]pyridazinyl, pyrazolo[1,5-*a*]pyridyl, imidazo[1,2-*a*]pyridyl, imidazo[1,5-*a*]pyridyl, imidazo[1,2-*b*]pyridazinyl, imidazo[1,2-*a*]pyrimidinyl, 1,2,4-triazolo[4,3-*a*]pyridyl, 1,2,4-triazolo[4,3-*b*]pyridazinyl apod.

Příkladem výhodné nearomatické heterocyklické skupiny je oxylanyl, azethiziny, oxethanyl, thiethanyl, pyrrolidiny, tetrahydrofuryl, tetrahydropyranyl, morfoliny, thiomorfoliny, piperaziny, pyrrolidiny, piperidiny, morfolino, thiomorfolino apod.

Příkladem halogenového atomu je fluor, chlor, brom a jód, přičemž výhodné jsou fluor a chlor.

Volitelně substituovaná aminoskupina je aminoskupina volitelně mono- nebo disubstituovaná například alkylovou skupinou mající 1 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinou mající 3 až 10 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinou mající 2 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkenylovou skupinou mající 3 až 10 uhlíkových atomů, acylovou skupinou mající 3 až 10 uhlíkových atomů (například alkanoylovou skupinou mající 2 až 10 uhlíkových atomů, arylkarbonylovou skupinou mající 7 až 13 uhlíkových atomů apod.) nebo arylovou skupinou mající 6 až 12 uhlíkových atomů. Acylová skupina má tutéž definici, jaká je uvedena níže pro acylovou skupinu pro volitelně substituovanou acylovou skupinu.

Substituovaná aminoskupina zahrnuje methylamino, dimethylamino, ethylamino, diethylamino, propylamino, dibutylamino, diallylamino, cyklohexylamino, acetylamino, propionylamino, benzoylamino, fenylamino, *N*-methyl-*N*-fenylamino apod.

Acylová skupina ve volitelně substituované acylové skupině je acylová skupina mající 1 až 13 uhlíkových atomů, jako je formyl, jakož i karbonylová skupina vázaná na alkylové skupině mající 1 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkylové skupině mající 3 až 10 uhlíkových atomů, alkenylové skupině mající 2 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkenylové skupině mající 3 až 10 uhlíkových atomů, arylové skupině mající 6 až 12 uhlíkových atomů a aromatické heterocyklické skupině (například thienylu, furylu, pyridylu apod.).

Příkladem výhodné acylové skupiny je acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, heptanoyl, oktanoyl, cyklobutankarbonyl, cyklopentankarbonyl, cyklohexankarbonyl, cykloheptankarbonyl, krotonyl, 2-cyklohexenkarbonyl, benzoyl, nikotinoyl, isonikotinoyl apod.

Takováto acylová skupina má na svých volných polohách volitelně jeden až tři substituenty, které zahrnují alkylovou skupinu mající 1° až 3 uhlíkové atomy, alkoxyskupinu mající 1° až 3 uhlíkové atomy, halogen (např. fluor, chlor, jód apod.), nitroskupinu, hydroxylovou skupinu, aminoskupinu aj.

Jiné typy acylové skupiny jsou znázorněny množinou obecných vzorců $-\text{COR}^{11}$, $-\text{SO}_2\text{R}^{14}$, $-\text{SOR}^{15}$ nebo $-\text{PO}_3\text{R}^{16}\text{R}^{17}$, v nichž R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} a R^{17} jsou nezávislé a volitelně substituovaná uhlovodíková skupina.

Jako příklady „volitelně substituované uhlovodíkové skupiny“ znázorněné R^{11} , R^{14} , R^{15} , R^{16} a R^{17} lze uvést alkylovou skupinu mající 1 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu mající 3 až 10 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu mající 2 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkenylovou skupinu mající 3 až 10 uhlíkových atomů, arylovou skupinu mající 6 až 12 uhlíkových atomů.

Volitelně substituovaná hydroxyskupina zahrnuje hydroxylovou skupinu, alkoxykupinu, alkenyloxykupinu, aralkyloxykupinu, acyloxykupinu, aryloxykupinu aj., z nichž každá může být volitelně substituována.

Příkladem výhodné alkoxykupiny je alkoxykupina mající 1 až 10 uhlíkových atomů, jako je methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, *sek*-butoxy, *t*-butoxy, pentyloxy, isopentyloxy, neopentyloxy, hexyloxy, heptyloxy, nonyloxy, cyklobutoxy, cyklopentyloxy, cyklohexyloxy apod.

Příkladem výhodné alkenyloxykupiny je alkenyloxykupina mající 2 až 10 uhlíkových atomů, jako je allyloxy, krotlyloxy, 2-pentyloxy, 3-hexenyloxy, 2-cyklopentenylmethoxy, 2-cyklohexenylmethoxy apod.

Příkladem výhodné aralkyloxykupiny je aralkyloxykupina mající 7 až 10 uhlíkových atomů, jako je fenyl- C_1 až C_4 alkyloxy (například benzyloxy, fenetyloxy apod.) aj.

Příkladem výhodné acyloxykupiny je acyloxykupina mající 2 až 13 uhlíkových atomů, s výhodou alkanoyloxykupina mající 2 až 4 uhlíkové atomy (například acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy apod.) aj.

Příkladem výhodné aryloxykupiny je aryloxykupina mající 6 až 14 uhlíkových atomů, jako je fenoxi, naftyloxy apod.

Každá z výše uvedených alkoxykupin, alkenyloxykupin, aralkyloxykupin, acyloxykupin a aryloxykupin může mít 1 až 2 substituenty na svých volných polohách, a tyto substituenty zahrnují halogen (například fluor, chlor, brom apod.) a alkoxykupinu mající 1 až 3 uhlíkové atomy. Například substituovanou aryloxykupinou může být 4-chlorfenoxi, 2-methoxyfenoxi apod.

Volitelně substituovaná thiolová skupina zahrnuje thiol, alkylthio, cykloalkylthio, aralkylthio, acylthio, arylthio, heteroarylthio apod.

Příkladem výhodné alkylthioskupiny je alkylthioskupina mající 1 až 19 uhlíkových atomů, jako je methylthio, ethylthio, propylthio, isopropylthio, butylthio, isobutylthio, *sek*-butylthio, *t*-butylthio, pentylthio, isopentylthio, neopentylthio, hexylthio, heptylthio, nonylthio apod.

Příkladem výhodné cykloalkylthioskupiny je cykloalkylthioskupina mající 3 až 10 uhlíkových atomů, jako je cyklobutylthio, cyklopentylthio, cyklohexylthio apod.

Příkladem výhodné aralkylthioskupiny je aralkylthioskupina mající 7 až 10 uhlíkových atomů, jako je fenyl- C_1 až C_4 alkylthio (např. benzylthio, fenetylthio apod.) aj.

Příkladem výhodné acylthioskupiny je acylthioskupina mající 2 až 13 uhlíkových atomů, s výhodou alkanoylthioskupina mající 2 až 4 uhlíkové atomy (například acetylthio, propionylthio, butyrylthio, isobutyrylthio apod.) aj.

Příkladem výhodné arylthioskupiny je arylthioskupina mající 6 až 14 uhlíkových atomů, jako je fenylthio, naftylthio apod.

Příklady výhodné heteroarylthioskupiny jsou 2-pyridylthio, 3-pyridylthio, jakož i 2-imidazolylthio, 1,2,4-triazol-5-ylthio aj.

Volitelně esterifikovaná karboxylová skupina zahrnuje karboxylovou skupinu, alkoxykarboxylovou skupinu mající 2 až 5 uhlíkových atomů (například methoxykarboxyl, ethoxykarboxyl, propoxykarboxyl, butoxykarboxyl apod.), aralkyloxykarboxylovou skupinu mající 8 až 10 uhlíkových atomů (například benzoyloxykarboxyl apod.), aryloxykarboxylovou skupinu mající 7 až 15 uhlíkových atomů a volitelně substituovanou jednou nebo dvěma alkylovými skupinami (například fenoxykarboxyl, *p*-tolylloxykarboxyl apod.) a další.

Volitelně substituovaná amidizovaná karboxylová skupina zahrnuje množinu znázorněnou vzorcem $-CON(R^{12})(R^{13})$, kde R^{12} a R^{13} mohou být stejné nebo různé, a to vodík, volitelně substituovaná uhlovodíková skupina nebo volitelně substituovaná heterocyklická skupina.

Uhlovodíková skupina a heterocyklická skupina ve „volitelně substituované uhlovodíkové skupině“ a „volitelně substituované heterocyklické skupině“ znázorněné symboly R^{12} a R^{13} zahrnují alifatickou uhlovodíkovou skupinu, alicyklickou uhlovodíkovou skupinu, aromatickou uhlovodíkovou skupinu a heterocyklickou skupinu, pro něž platí tytéž příklady jako pro stejné skupiny popsané v oddílech 1-1), resp. 1-2). Takovéto uhlovodíkové skupiny mají na svých volných polohách volitelně 1 až 3 substituenty, přičemž tyto substituenty zahrnují halogen (například fluor, chlor, brom, jód aj.), alkylovou skupinu mající 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxykupinu mající 1 až 4 uhlíkové atomy apod.

Substituentem v uhlovodíkové skupině a heterocyklické skupině, znázorněný ve vzorcích (I-1) a (II) symbolem R^1 , je s výhodou alkylová skupina mající 1 až 10 uhlíkových atomů, cykloalkylová skupina mající 1 až 10 uhlíkových atomů, aromatická heterocyklická skupina, arylová skupina mající 6 až 14 uhlíkových atomů, přednostně pak alkylová skupina mající 1 až 3

uhlíkové atomy, cykloalkylová skupina mající 3 až 7 uhlíkových atomů, furyl, thienyl, fenyl a naftyl.

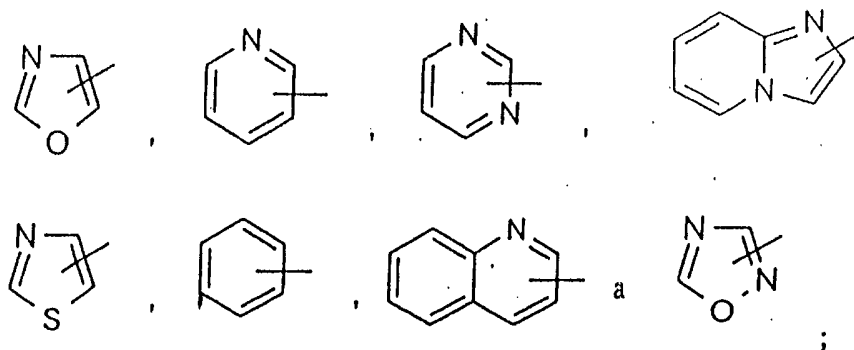
Substituent v uhlovodíkové skupině a v heterocyklické skupině znázorněné symbolem R^1 - pokud R^1 je alicyklická uhlovodíková skupina, aromatická uhlovodíková skupina, aromatická heterocyklická skupina a nearomatická heterocyklická skupina - volitelně nese jeden nebo více, s výhodou 1 až 3 vhodné substituenty, a tyto substituenty zahrnují alkylovou skupinu mající 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenylovou skupinu mající 2 až 6 uhlíkových atomů, cykloalkylovou skupinu mající 3 až 10 uhlíkových atomů, arylovou skupinu mající 6 až 14 uhlíkových atomů (například fenyl, naftyl aj.), aromatickou heterocyklickou skupinu (například thienyl, furyl, pyridyl, oxazolyl, thiazolyl aj.), nearomatickou heterocyklickou skupinu (například tetrahydrofuryl, morfolino, thiomorfolino, piperidino, pyrrolidinyl, piperazinyl aj.), aralkylovou skupinu mající 7 až 9 uhlíkových atomů, aminoskupinu, aminoskupinu mono- či disubstituovanou pomocí alkylové skupiny mající 1 až 4 uhlíkové atomy nebo pomocí acylové skupiny mající 2 až 8 uhlíkových atomů (například pomocí alkanoylové skupiny apod.), amidinovou skupinu, acylovou skupinu mající 2 až 8 uhlíkových atomů (například alkanoylovou skupinu apod.), karbamoylovou skupinu, karbamoylovou skupinu mono- či disubstituovanou pomocí alkylové skupiny mající 1 až 4 uhlíkové atomy, sulfamoylovou skupinu, sulfamoylovou skupinu mono- či disubstituovanou pomocí alkylové skupiny mající 1 až 4 uhlíkové atomy, karboxylovou skupinu, alkoxykarbonylovou skupinu mající 2 až 8 uhlíkových atomů, hydroxylovou skupinu, alkoxyskupinu mající 1 až 6 uhlíkových atomů, alkenyloxyskupinu mající 2 až 5 uhlíkových atomů, cykloalkyloxyskupinu mající 3 až 7 uhlíkových atomů, aralkyloxyskupinu mající 7 až 9 uhlíkových atomů, aryloxyskupinu mající 6 až 14 uhlíkových atomů (například fenyloxy, naftyloxy aj.), thiolovou skupinu, alkylthioskupinu mající 1 až 6 uhlíkových atomů, aralkylthioskupinu mající 7 až 9 uhlíkových atomů, arylthioskupinu mající 6 až 14 uhlíkových atomů (například fenylthio, naftylthio apod.), sulfonylovou skupinu, kyanoskupinu, azidovou skupinu, nitroskupinu, nitrososkupinu, halogenový atom (například fluor, chlor, brom, jód) a další.

1-4) Výhodné příklady R^1

R^1 ve vzorcích (I-1) a (II) je s výhodou volitelně substituovaná heterocyklická skupina, přednostně pyridyl, oxazolyl, thiazolyl nebo triazolyl, z nichž každý je volitelně substituován. Zvláště výhodným R^1 jsou pyridyl, oxazolyl, thiazolyl nebo triazolyl, které volitelně mají 1 až 2

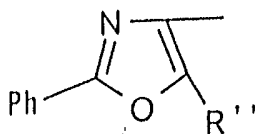
substituenty vybrané z množiny tvořené alkylem majícím 1 až 3 uhlíkové atomy, cykloalkylem majícím 3 až 7 uhlíkových atomů, furylem, thienylem, fenylem a naftylem. Furyl, thienyl, fenyl a naftyl mají volitelně substituenty vybrané z množiny tvořené alkylem majícím 1 až 3 uhlíkové atomy, alkoxykupinou mající 1 až 3 uhlíkové atomy, halogenem (například fluorem, chlorem, bromem, jódem apod.) a haloalkylem majícím 1 až 3 uhlíkové atomy.

Výhodný kruh volitelně substituované heterocyklické skupiny nebo volitelně substituované cyklické uhlovodíkové skupiny R^1 je vybrán z množiny znázorněné těmito vzorci:



Kruh nese volitelně jeden nebo dva substituenty, které jsou vybrány z množiny tvořené fenylem, furylem, thienylem a C_1 až C_4 alkylem. Fenylová, furylová a thienylová skupina volitelně nesou substituenty vybrané z množiny tvořené C_1 až C_6 alkylovou skupinou, C_1 až C_6 alkoxykupinou, halogenem (fluorem, chlorem, bromem, jódem apod.), nitroskupinou, C_1 až C_6 haloalkylovou skupinou, C_1 až C_6 haloalkoxylovou skupinou.

Další výhodná skupina pro R^1 má vzorec



v němž Ph je volitelně substituovaná fenylová skupina a R'' je vodík nebo volitelně substituovaná C_1 až C_6 alkylová skupina.

Substituenty na Ph a na C_1 až C_6 alkylové skupině R'' jsou C_1 až C_6 alkoxylová skupina, halogen (například fluor, chlor, brom, jód apod.), nitroskupina, C_1 až C_6 haloalkylová skupina nebo C_1 až C_6 haloalkoxykupina.

2) Definice X

Ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) označuje symbol X vazbu, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})$ nebo skupinu znázorněnou jako $-\text{NR}^6-$, kde R^6 je vodík nebo volitelně substituovaná alkylová skupina, přičemž výhodné jsou vazba, $-\text{CH}(\text{OH})$ nebo $-\text{NR}^6-$, a výhodnější je vazba nebo $-\text{NR}^6-$.

Alkylová skupina ve „volitelně substituované alkylové skupině“, znázorněná jako R^6 , zahrnuje alkylovou skupinu mající 1 až 4 uhlíkové atomy, jako je methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sek*-butyl, *t*-butyl apod. Takováto alkylová skupina volitelně nese na svých volných polohách 1 až 3 substituenty, a tyto substituenty zahrnují halogen (fluor, chlor, brom, jód), alkoxyskupinu mající 1 až 4 uhlíkové atomy (např. methoxy, ethoxy, propoxy, isopropoxy, butoxy, isobutoxy, *sek*-butoxy, *t*-butoxy apod.), hydroxyskupinu, nitroskupinu, acylovou skupinu mající 1 až 4 uhlíkové atomy (například alkanoylovou skupinu mající 1 až 4 uhlíkové atomy, jako je formyl, acetyl, propionyl apod.).

3) Definice n a Y

Ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) je n celé číslo od 1 do 3, s výhodou 1 až 2.

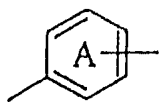
Ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) je Y skupina $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ nebo $-\text{NR}^7-$, kde R^7 je vodík nebo volitelně substituovaná alkylová skupina, a výhodné jsou skupiny $-\text{O}-$, $-\text{S}-$ nebo $-\text{NR}^7-$. „Volitelně substituovaná alkylová skupina“ znázorněná R^7 zahrnuje ty skupiny, které jsou výše uvedeny jako příklady „volitelně substituovaných alkylových skupin“ znázorněných jako R^6 .

4) Definice kruhu A

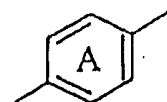
Kruh A ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) zastupuje benzenový kruh a volitelně nese na svých volných polohách další 1 až 3 substituenty. Tyto substituenty zahrnují alkylovou skupinu, volitelně substituovanou hydroxylovou skupinu, halogenový atom, volitelně substituovanou acylovou skupinu, nitroskupinu a volitelně substituovanou aminoskupinu, a pro každý z nich platí tytéž příklady, jako pro substituent na uhlovodíkové skupině a heterocyklické skupině znázorněné jako R^1 .

Takovýto substituent je s výhodou alkylová skupina mající 1 až 4 uhlíkové atomy, alkoxylová skupina mající 1 až 4 uhlíkové atomy nebo halogenový atom. Kruh A je s výhodou nesubstituovaný benzenový kruh.

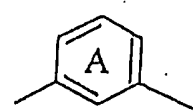
Ve vzorcích (I-1) a (II) je obecnou strukturou



s výhodou



nebo



5) Definice p

Ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) je p celé číslo od 1 do 8, s výhodou celé číslo od 1 do 3.

6) Definice R^2

Ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) může být „volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinou“, znázorněnou jako R^2 , ta, která je uvedena jako příklad „volitelně substituované uhlovodíkové skupiny“ znázorněné jako R^1 .

„Volitelně substituovaná heterocyklická skupina“, znázorněná jako R^2 , může být ta, která je uvedena jako příklad „volitelně substituované heterocyklické skupiny“ znázorněné jako R^1 .

Ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) je R^2 s výhodou volitelně substituovaná uhlovodíková skupina. Přednostně je R^2 alifatická uhlovodíková skupina, alicyklická uhlovodíková skupina, aromaticko-alifatická uhlovodíková skupina nebo aromatická uhlovodíková skupina, z nichž každá je volitelně substituovaná, a zvláště výhodná je alkylová skupina mající 1 až 4 uhlíkové atomy, fenylalkylová skupina mající 8 až 10 uhlíkových atomů a arylová skupina mající 6 až 14 uhlíkových atomů, z nichž každá je volitelně substituována.

Substituent, který je volitelně přítomen na každé z těchto výše popsaných uhlovodíkových skupin, je s výhodou halogenový atom, alkoxy skupina mající 1 až 4 uhlíkové atomy, aryloxy skupina mající 6 až 14 uhlíkových atomů a aromatická heterocyklická skupina (například furyl, thienyl).

7) Definice q a m

Ve vzorcích (I-1) a (I-2) je q celé číslo od 0 do 6, s výhodou 0 až 4, m je 0 nebo 1. Ve vzorci (I-1), kde R^1 je ethoxymethyl, C_1 až C_3 alkyl, fenyl nebo p -methoxyfenyl, je q celé číslo od 1 do 6.

Ve vzorci (II) je q celé číslo od 0 do 6, s výhodou od 0 do 4, m je 0 nebo 1.

8) Definice R^3

R^3 je hydroxyskupina, OR^8 (R^8 je volitelně substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR^9R^{10} (R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé a jsou vybrány z množiny tvořené vodíkovým atomem, volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinou, volitelně substituovanou heterocyklickou skupinou nebo volitelně substituovanou acylovou skupinou, anebo R^9 a R^{10} jsou spojeny za vzniku kruhu).

Ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) zahrnuje „volitelně substituovaná uhlovodíková skupina“, znázorněná jako R^8 , tu skupinu, která je uvedena jako příklad „volitelně substituované uhlovodíkové skupiny“, znázorněné jako R^1 . Zvláště výhodná skupina R^8 je hydroxyl.

Ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) zahrnuje „volitelně substituovaná uhlovodíková skupina“, znázorněná jako R^9 a R^{10} , tu skupinu, která je uvedena jako příklad „volitelně substituované uhlovodíkové skupiny“, znázorněné jako R^1 .

Ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) zahrnuje „volitelně substituovaná heterocyklická skupina“, znázorněná jako R^9 a R^{10} , tu skupinu, která je uvedena jako příklad „volitelně substituované heterocyklické skupiny“, znázorněné jako R^1 .

Ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) zahrnuje „volitelně substituovaná acylová skupina“, znázorněná jako R^9 a R^{10} , tu skupinu, která je uvedena jako příklad „volitelně substituované acylové skupiny“, znázorněné jako R^1 .

Ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) se substituenty R^9 a R^{10} volitelně spojují za vzniku kruhu, jako je 1-pyrrolidiny, 1-piperidiny, 1-hexamethyleniminy, 4-morfolino, 4-thiomorfolino.

9) Definice R^4 a R^5

„Volitelně substituovaná alkylová skupina“, znázorněná ve vzorcích (I-1) a (II) jako R^4 a R^5 , zahrnuje tytéž skupiny jako „volitelně substituovaná alkylová skupina“, znázorněná výše jako R^6 .

„Volitelně substituovaná uhlovodíková skupina“ a „volitelně substituovaná heterocyklická skupina“, znázorněná ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) jako R^9 , resp. R^{10} , zahrnuje tytéž skupiny jako „volitelně substituovaná uhlovodíková skupina“ a „volitelně substituovaná heterocyklická skupina“, znázorněná výše jako R^{12} , resp. R^{13} .

„Volitelně substituovaná uhlovodíková skupina“, znázorněná ve vzorcích (I-1), (I-2) a (II) jako R^{11} , zahrnuje alkylovou skupinu mající 1 až 4 uhlíkové atomy a arylovou skupinu mající 6 až 10 uhlíkových atomů, volitelně substituovanou pomocí alkylové skupiny mající 1 až

4 uhlíkové atomy nebo pomocí halogenového atomu. Tato alkylová skupina mající 1 až 4 uhlíkové atomy v „alkylové skupině mající 1 až 4 uhlíkové atomy“ a „arylové skupině mající 6 až 10 uhlíkových atomů, volitelně substituované alkylovou skupinou mající 1 až 4 uhlíkové atomy nebo halogenovým atomem“, znázorněná jako R^8 , zahrnuje methyl, ethyl, propyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *t*-butyl aj., přičemž výhodný je methyl a ethyl. Halogen v „arylové skupině mající 6 až 10 uhlíkových atomů, volitelně substituované alkylovou skupinou mající 1 až 4 uhlíkové atomy nebo halogenovým atomem“ zahrnuje fluor, chlor, brom, jód apod., přičemž výhodný je chlor, a arylová skupina mající 6 až 10 uhlíkových atomů může zahrnovat fenyl a naftyl, přičemž výhodný je fenyl.

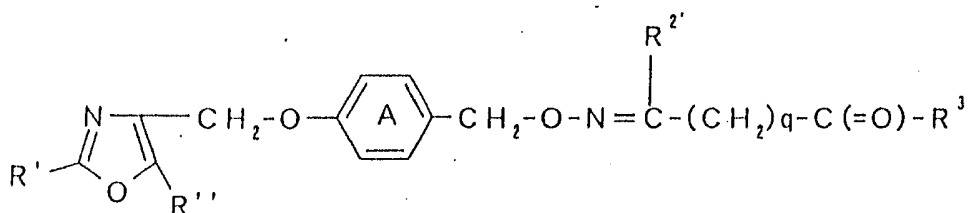
10) E-forma a/nebo Z-forma sloučeniny

Sloučenina znázorněná vzorci (I-1), (I-2) a (II) je přítomna jako E- a Z-isomer ve vztahu k iminové vazbě. Dotyčné sloučeniny mohou být buď čistá E- nebo Z-forma nebo směs obou.

O-[2-chloro-4-(2-chinolylmethoxy)fenylmethyl]oxim methylpyruvátu a kyselina [2-chloro-4-(2-chinolylmethoxy)fenylmethyl]-2-iminoxypionová jsou známé sloučeniny popsané v patentu WO96/02507 a jsou vyloučeny ze vzorce (I-1).

11) Výhodná provedení

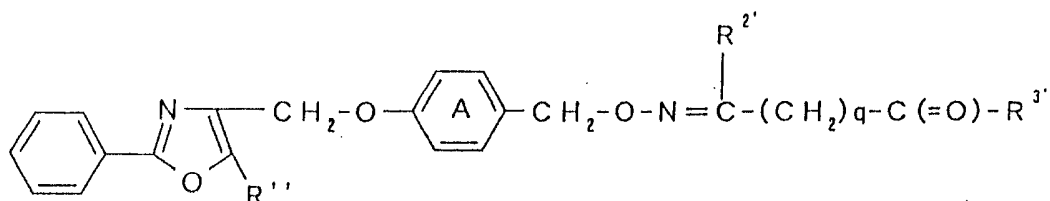
Jedna ze sloučenin vzorce (I-1), která je výhodným provedením předkládaného vynálezu, je sloučenina vzorce



kde R' je fenyl, furyl nebo thienyl, které volitelně nesou substituenty vybrané z množiny tvořené C_1 až C_6 alkylovou skupinou, C_1 až C_6 alkoxykupinou, halogenem (například fluorem, chlorem, bromem, jódem apod.), nitroskupinou, C_1 až C_6 haloalkylovou skupinou, C_1 až C_6 haloalkoxykupinou; R'' je vodík nebo volitelně substituovaný C_1 až C_6 alkyl (s výhodou vodík, methyl a ethyl); R'' je fenyl, který je volitelně substituován alespoň jedním substituentem vybraným z množiny tvořené vodíkem, C_1 až C_6 alkylem, C_1 až C_6 alkoxykupinou a halogenem; q je celé číslo od 1 do 6; a R' je hydroxyskupina, C_1 až C_6 alkoxykupina nebo $-NR^9R^{10}$, v níž

R^9 a R^{10} jsou nezávisle vybrány z množiny tvořené vodíkovým atomem, volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinou, volitelně substituovanou heterocyklickou skupinou nebo volitelně substituovanou acylovou skupinou, anebo v níž R^9 a R^{10} jsou spojeny za vzniku kruhu; kruh A je volitelně substituovaný benzenový kruh; nebo její sůl.

Dalším výhodným provedením předkládaného vynálezu je sloučenina znázorněná vzorcem



v němž všechny symboly mají tutéž definici, jaká je uvedena v předchozím případě; nebo její sůl.

Výhodnými konkrétními příklady sloučenin znázorněných vzorci (I-1), (I-2) a (II) jsou sloučeniny 1) až 10), uvedené níže.

- 1) kyselina Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyloxy)benzyloxyimino]-2-fenyl-octová
- 2) kyselina Z-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyloxy)benzyloxyimino]-4-fenylmásečná
- 3) kyselina Z-2-(4-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyloxy)benzyloxyimino]octová
- 4) kyselina Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyloxy)benzyloxyimino]-2-(4-fenoxifenyl)octová
- 5) kyselina Z-4-(4-fluorfenyl)-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyloxy)benzyloxyimino]másečná
- 6) kyselina Z-3-methyl-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyloxy)benzyloxyimino]másečná
- 7) kyselina E-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyloxy)benzyloxyimino]-4-fenylmásečná
- 8) kyselina E-4-(4-fluorfenyl)-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyloxy)benzyloxyimino]másečná
- 9) amid kyseliny E-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyloxy)benzyloxyimino]-4-fenylmásečné
- 10) kyselina E-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyloxy)benzyloxyimino]-8-fenylkaprylová.

V dalším textu mohou být tyto sloučeniny zkracovány jako sloučenina 1), sloučenina 2) apod.

12) Příklady soli

Sůl sloučeniny znázorněné vzorcem (I-1), (I-2) nebo (II) (která může být v dalším textu zkracována jako sloučenina (I-1), (I-2) nebo (II)) je s výhodou farmaceuticky snášitelná sůl, jako je sůl s anorganickou bází, sůl s organickou bází, sůl s anorganickou kyselinou, sůl s organickou kyselinou, sůl s bázeckou nebo kyselou aminokyselinou apod.

Příkladem výhodné soli s anorganickou bází je sůl alkalického kovu, jako je sodná sůl a draselná sůl, sůl kovu alkalických zemin, jako je hořečnatá sůl. Dále je to hlinitá sůl, amoniová sůl aj.

Příkladem výhodné soli s organickou bází jsou soli s trimethylaminem, triethylaminem, pyridinem, pikolinem, ethanolaminem, diethanolaminem, triethanolaminem, dicyklohexylaminem, *N,N*-dibenzylethylendiaminem apod.

Příkladem výhodné soli s anorganickou kyselinou jsou soli s kyselinou chlorovodíkovou, kyselinou bromovodíkovou, kyselinou dusičnou, kyselinou sírovou, kyselinou fosforečnou apod.

Příkladem výhodné soli s organickou kyselinou jsou soli s kyselinou mravenčí, kyselinou octovou, kyselinou trifluoroctovou, kyselinou fumarovou, kyselinou šťavelovou, kyselinou vinnou, kyselinou maleinovou, kyselinou citronovou, kyselinou jantarovou, kyselinou jablečnou, kyselinou methansulfonovou, kyselinou benzensulfonovou, kyselinou *p*-toluensulfonovou apod.

Příkladem výhodné soli s bázeckou aminokyselinou jsou soli s argininem, lysinem, ornithinem apod., zatímco příkladem výhodné soli s kyselou aminokyselinou jsou soli s kyselinou asparťovou, kyselinou glutamovou apod.

Ze solí uvedených výše jsou nejvýhodnější sodné soli, draselné soli, hydrochloridy apod.

13) Receptura

Sloučenina znázorněná vzorcem (I-1), (I-2) nebo (II) a její sůl (která může být v dalším textu zkracována jako sloučenina podle předkládaného vynálezu) má nízkou toxicitu a může být formulována spolu s farmaceuticky snášitelným nosičem do farmaceutického prostředku, který může být použit jako činidlo pro prevenci a/nebo léčbu různých chorob savců (například člověka, myši, krysy, králíka, psa, kočky, tura domácího, koně, prasete domácího, opice aj.), jak je popsáno níže.

Farmaceuticky snášelnivý nosič, který je zde použit, je vybrán z různých běžných organických i anorganických materiálů používaných jako materiály pro farmaceutické receptury, a může být v pevných prostředcích přidán jako inertní plnivo, glidant, pojivo a desintegrační činidlo, kdežto v kapalných prostředcích jako transportní látka, solubilizační činidlo, suspenzní činidlo, tonizační činidlo, pufr a analgetikum. Je-li to nezbytné, mohou být přidána také farmaceutická aditiva, jako jsou konzervační látky, antioxidanty, barviva a sladidla.

Příklady výhodných inertních plniv jsou laktosa, cukr, D-mannitol, D-sorbitol, škrob, α -škrob, dextrin, krystalická celulóza, nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, arabská guma, pullulan, lehký anhydrid kyseliny křemičité, syntetický křemičitan hlinitý, hlinitan-methakřemičitan hořečnatý apod.

Příklady výhodných glidantů jsou stearan hořečnatý, stearan vápenatý, klouzek, koloidní oxid křemičitý apod.

Příklady výhodných pojiv jsou α -škrob, sacharosa, želatina, arabská guma, methylcelulóza, karboxymethylcelulóza, sodná sůl karboxymethylcelulózy, krystalická celulóza, cukr, D-mannitol, trehalosa, dextrin, pullulan, hydroxypropylcelulóza, hydroxypropylmethylcelulóza, polyvinylpyrrolidon apod.

Příklady výhodných desintegračních činidel jsou cukr, škrob, karboxymethylcelulóza, draselná sůl karboxymethylcelulózy, sodná sůl kroskarmelosy, sodná sůl karboxymethylovaného škrobu, lehký anhydrid kyseliny křemičité, nízkosubstituovaná hydroxypropylcelulóza apod.

Příklady výhodných transportních činidel jsou voda pro injekce, fyziologický roztok, Lingerův roztok, alkoholy, propylenglykol, polyethylenglykol, sezamový olej, kukuřičný olej, olivový olej, bavlníkový olej apod.

Příklady výhodných solubilizátorů jsou polyethylenglykol, propylenglykol, D-mannitol, trehalosa, benzylbenzoát, ethanol, *tris*aminomethan, cholesterol, triethanolamin, uhličitan sodný, citran sodný, salicylát sodný, octan sodný apod.

Příklady výhodných suspenzních činidel jsou surfaktanty, jako je stearyltriethanolamin, laurylsulfát sodný, kyselina laurylaminopropionová, lecithin, benzalkonium chlorid, benzethonium chlorid, monosterát glycerolu apod., hydrofilní polymery, jako polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, sodná sůl karboxymethylcelulózy, methylcelulóza, hydroxymethylcelulóza, hydroxyethylcelulóza, hydroxypropylcelulóza apod., a polysorbáty, polyoxyethylen/hydrogenovaný ricinový olej apod.

Příklady výhodných tonizačních činidel jsou chlorid sodný, glycerol, D-mannitol, D-sorbitol, glukosa apod.

Příklady výhodných pufovacích roztoků jsou roztoky fosfátů, acetátů, uhličitanů, citrátů apod.

Příklady výhodných analgetik zahrnují benzylalkohol apod.

Příklady výhodných konzervačních látek jsou *p*-oxybenzoáty, chlorbutanol, benzylalkohol, fenetylalkohol, kyselina dehydrooctová, kyselina sorbová apod.

Příklady výhodných antioxidantů jsou siřičitany, askorbáty apod.

Příklady výhodných barviv jsou vodorozpustné dehtové pigmenty (např. jedlé pigmenty, jako je jedlá červeň č. 2 a č. 3, jedlá žlut' č. 4 a č. 5, jedlá modř č. 1 a č. 2), ve vodě nerozpustné pigmenty z přírodního asfaltu (např. hlinité soli vodorozpustných jedlých dehtových pigmentů, uvedených výše, apod.), přírodní pigmenty (například β -karoten, chlorofyl, červený oxid železitý apod.) a další.

Příklady výhodných sladidel jsou sodná sůl sacharinu, draselná sůl glycyrrhizinátu, aspartam, steviocidy apod.

14) Dávkovací forma

Dávkovací forma farmaceutického prostředku zahrnuje orální formulaci, jako je tobolka (tj. kapsule, včetně měkké kapsule a mikrokapsule), granule, prášek, sirup, emulze, suspenze apod., neorální formulaci, jako je formulace pro injekci (například podkožní injekční formulace, intravenózní injekční formulace, intramuskulární injekční formulace, intraperitoneální injekční formulace apod.), formulace pro infúzi, formulace pro zevní aplikaci (například nosní formulace, perkutánní formulace, masti aj.), čípek (například rektální čípek, poševní čípek apod.), pilulka apod., z nichž všechny mohou být bezpečně podávány perorálně nebo nonorálně.

Farmaceutický prostředek může být vyráběn způsobem obvyklým ve farmaceutické technice, například způsobem popsáným v japonských úředních předpisech o přípravě léčiv (pharmacopoeia). Způsob výroby a formulace je detailně popsán níže.

Orální formulace se připraví například smícháním aktivní složky s inertním plnivem (například laktosou, cukrem, škrobem, D-mannitolem aj.), desintegračním činidlem (například vápenatou solí karboxymethylcelulosy aj.), pojivem (například α -škrobem, arabskou gumou, karboxymethylcelulosou, hydroxypropylcelulosou, polyvinylpyrrolidonem aj.) nebo glidantem (například mastkem, stearátem hořečnatým, polyethylenglykolem 6000 aj.), přičemž po smíchání následuje lisování do formy, dále pak, pokud je potřeba, potahování pomocí báze známým

způsobem za účelem zakrytí chuti, rozpuštění ve střevě nebo vzniku formy s prodlouženým uvolňováním.

Potahovací báze zahrnuje cukernou potahovací bázi, potahovací bázi z vodorozpustného filmu, potahovací bázi pro střevní aplikaci, potahovací bázi pro film s prodlouženým uvolňováním apod.

Cukrová potahovací báze obsahuje cukr, který může být použit v kombinaci s jedním nebo více materiály vybranými z množiny tvořené mastkem, sedimentačním uhličitánem vápenatým, želatinou, arabskou gumou, pullulanem, karnaubským voskem apod.

Potahovací báze z vodorozpustného filmu obsahuje polymer na bázi celulosy, jako je hydroxypropylcelulosa, hydroxypropylmethylcelulosa, methylhydroxyethylcelulosa apod., syntetický polymer, jako je polyvinylacetát diethylaminoacetátu, aminoalkylmethakrylátový kopolymer E (obchodní název Eudragit E, od firmy Röhm Pharma), polyvinylpyrrolidon apod. a polysacharid, jako je pullulan.

Potahovací báze pro střevní aplikaci obsahuje polymer na bázi celulosy, jako je ftalát hydroxypropylmethylcelulosy, octanojantaran hydroxypropylmethylcelulosy, karboxymethylcelulosa, octanoftalát celulosy apod., polymer na bázi kyseliny akrylové, jako je kopolymer kyseliny methakrylové L (obchodní název Eudragit L, od firmy Röhm Pharma), kopolymer kyseliny methakrylové LD (obchodní název Eudragit L-30D55, od firmy Röhm Pharma), kopolymer kyseliny methakrylové S (obchodní název Eudragit S, od firmy Röhm Pharma), apod., přírodní materiál, jako je šelak.

Potahovací báze pro film s prodlouženým uvolňováním obsahuje polymer na bázi celulosy, jako je ethylcelulosa, polymer na bázi kyseliny akrylové, jako je kopolymer aminoalkylmethakrylátu RS (obchodní název Eudragit RS, od firmy Röhm Pharma), suspenzi kopolymeru ethylakrylátu a methylmethakrylátu (obchodní název Eudragit NE, od firmy Röhm Pharma) apod.

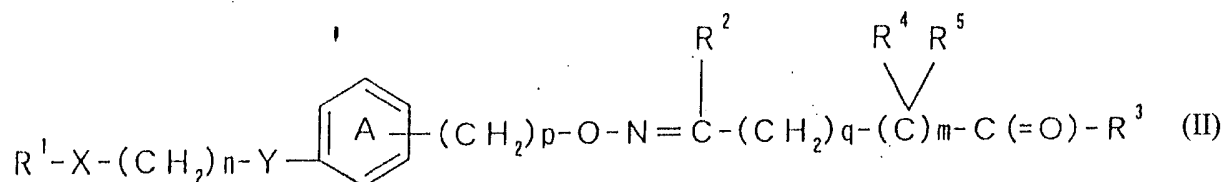
Může být také použita směs dvou nebo více potahovacíchází v určitém vhodném poměru. V potahu může být použit i materiál nepropouštějící světlo, jako je oxid titaničitý a oxid železnatý nebo železitý.

Injekční formulace mohou být připraveny rozpuštěním, suspendováním nebo emulgováním aktivní složky spolu s dispergačním činidlem (například polysorbátem 80, polyoxyethylen/ hydrogenovaným ricinovým olejem 60 apod.), polyethylenglykolem, karboxymethylcelulosou, alginátem sodným apod., konzervačním činidlem (například methylparabenem, propylparabenem, benzylalkoholem, chlorbutanolem, fenolem apod.),

tonizačním činidlem (např. chloridem sodným, glycerolem, D-mannitolem, D-sorbitolem, glukosou aj. ve vodném rozpouštědle (například destilované vodě, fyziologickém roztoku, Lingerově roztoku aj.) nebo lipofilním rozpouštědle (například rostlinném oleji, jako je olivový olej, sezamový olej, bavlníkový olej, kukuřičný olej aj. nebo propylenglykolu). Při této proceduře je možno, pokud je to nutné, přidat další aditivum, jako je solubilizační činidlo (například salicylát sodný, octan sodný aj.), stabilizátor (například albumin lidského séra apod.), analgetikum (například benzylalkohol aj.).

15) Prostředek

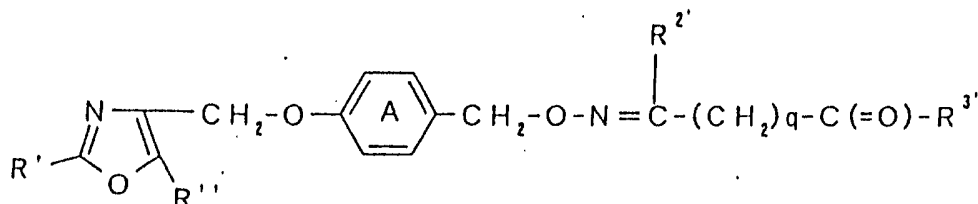
Dalším předmětem předkládaného vynálezu je farmaceutický prostředek obsahující sloučeninu znázorněnou vzorcem (II)



kde R^1 je volitelně substituovaná uhlovodíková skupina nebo volitelně substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, $-CO-$, $-CH(OH)-$ nebo skupina zastoupená symbolem $-NR^6-$, v němž R^6 je vodíkový atom nebo volitelně substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od 1 do 3; Y je kyslíkový atom, atom síry, $-SO-$, $-SO_2-$ nebo skupina zastoupená symbolem $-NR^7-$, v němž R^7 je vodíkový atom nebo volitelně substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh, volitelně nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od 1 do 8; R^2 je vodíkový atom, volitelně substituovaná uhlovodíková skupina nebo volitelně substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od 0 do 6; m je 0 nebo 1; R^3 je hydroxylová skupina, OR^8 (R^8 je volitelně substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR^9R^{10} (kde R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané z množiny tvořené vodíkovým atomem, volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinou, volitelně substituovanou heterocyklickou skupinou nebo volitelně substituovanou acylovou skupinou nebo kde R^9 a R^{10} jsou spojeny za vzniku kruhu); R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané z množiny tvořené vodíkovým atomem a volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinou, přičemž R^4 může tvořit kruh s R^2 ; nebo některá její sůl. Každý z výše zmíněných substituentů má tutéž detailní definici, jako odpovídající substituent definovaný pro vzorec (I-1).

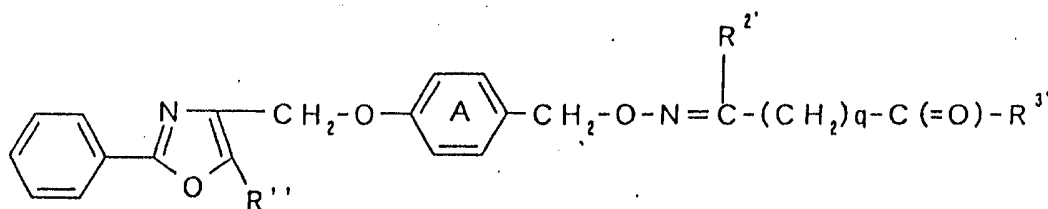
Tento farmaceutický prostředek může být použit zvláště pro prevenci nebo léčbu chorob jako je diabetes mellitus, hyperlipemie, narušená snášenlivost vůči glukose, zánětlivé onemocnění, arterioskleróza aj.

Z těchto prostředků je výhodný ten, který obsahuje sloučeninu znázorněnou vzorcem



kde R' je fenyl, furyl nebo thienyl, které volitelně nesou substituenty vybrané z množiny tvořené C₁ až C₆ alkylovou skupinou, C₁ až C₆ alkoxykupinou, halogenem (například fluorem, chlorem, bromem, jódem apod.), nitroskupinou, C₁ až C₆ haloalkylovou skupinou, C₁ až C₆ haloalkoxykupinou; R'' je vodík nebo volitelně substituovaný C₁ až C₆ alkyl (s výhodou vodík, methyl a ethyl); R''' je fenyl, který je volitelně substituován alespoň jedním substituentem vybraným z množiny tvořené vodíkem, C₁ až C₆ alkylem, C₁ až C₆ alkoxykupinou a halogenem; q je celé číslo od 1 do 6; a R''' je hydroxykupina, C₁ až C₆ alkoxykupina nebo -NR⁹R¹⁰, v níž R⁹ a R¹⁰ jsou nezávisle vybrány z množiny tvořené vodíkovým atomem, volitelně substituovanou uhlovodíkovou skupinou, volitelně substituovanou heterocyklickou skupinou nebo volitelně substituovanou acylovou skupinou, anebo v níž R⁹ a R¹⁰ jsou spojeny za vzniku kruhu; kruh A je volitelně substituovaný benzenový kruh; nebo její sůl.

Jiným výhodným prostředkem podle předkládaného vynálezu je prostředek obsahující sloučeninu znázorněnou vzorcem



v němž každý symbol má tutéž definici, jaká je uvedena výše; nebo její sůl.

16) Činidlo

Podle užitečné funkce sloučeniny z předkládaného vynálezu může být tato sloučenina použita jako činidlo zvyšující insulinovou citlivost, činidlo zlepšující insulinovou odolnost, činidlo pro ovládání a nastavení retinoidům příbuzného receptoru, ligand peroxisomového receptoru aktivovaného proliferátorem, ligand receptoru retinoidu X.

Sloučenina podle předkládaného vynálezu způsobuje snížení hladiny krevního cukru, snížení hladiny krevních lipidů, snížení hladiny krevního insulinu, zvýšení insulinové citlivosti, zlepšení insulinové odolnosti, a je aktivní při nastavení funkce retinoidům příbuzného receptoru. Retinoidům příbuzný receptor, který se zde používá, se řadí mezi jaderné receptory a je DNA-vázajícím přepisovým faktorem, majícím jako funkční adjustor signální molekulu, například vitamínu rozpustného v oleji, a může jím být kterýkoliv z monomerních receptorů, homodimerní receptor a heterodimerní receptor.

Jako příklad monomerního receptoru lze uvést receptor retinoidu O (v dalším textu místy zkracovaný jako ROR) α (GenBank Accession č. L14611), ROR β (GenBank Accession č. L14160), ROR γ (GenBank Accession č. U16997); Rev-erb α (GenBank Accession č. M24898), Rev-erb β (GenBank Accession č. L31785); ERR α (GenBank Accession č. X51416), ERR β (GenBank Accession č. X51417); Ftz-FI α (GenBank Accession č. S65876), Ftz-FI β (GenBank Accession č. M81385); Tlx (GenBank Accession č. S77482); GCNF (GenBank Accession č. U14666) apod.

Homodimerním receptorem může být například homodimer vzniklý z receptoru retinoidu X (v dalším textu místy zkracovaného jako RXR) α (GenBank Accession č. X52773), RXR β (GenBank Accession č. M84820), RXR γ (GenBank Accession č. U38480); COUP α (GenBank Accession č. X12795), COUP β (GenBank Accession č. M64497), COUP γ (GenBank Accession č. X12794); TR2 α (GenBank Accession č. M29960), TR2 β (GenBank Accession č. L27586) nebo HNF4 α (GenBank Accession č. X76930), HNF4 γ (GenBank Accession č. Z49826) apod.

Heterodimerním receptorem může být například heterodimer vzniklý z výše popsaného receptoru retinoidu X (RXR α , RXR β nebo RXR γ) a jednoho receptoru vybraného z množiny tvořené receptorem retinoidu A (v dalším textu místy zkracovaným jako RAR) α (GenBank Accession č. X06614), RAR β (GenBank Accession č. Y00291), RAR γ (GenBank Accession č. M24857), dále receptor thyroideálního hormonu (v dalším textu místy zkracovaný jako TR) α (GenBank Accession č. M24748), TR β (GenBank Accession č. M26747), receptor vitamínu D

(VDR) (GenBank Accession č. J03258), peroxisomový receptor aktivovaný proliferátorem (v dalším textu místy zkracovaný jako PPAR) α (GenBank Accession č. L02932), PPAR β (PPAR δ) (GenBank Accession č. U10375), PPAR γ (GenBank Accession č. L40904); LXR α (GenBank Accession č. U22662), LXR β (GenBank Accession č. U14534); FXR (GenBank Accession č. U18374); MB67 (GenBank Accession č. L29263); ONR (GenBank Accession č. X75163); a NUR α (GenBank Accession č. L13740), NUR β (GenBank Accession č. X75918), NUR γ (GenBank Accession č. U12767).

Ve srovnání s výše uvedenými retinoidům příbuznými receptory vykazuje sloučenina (I) a její soli vynikající aktivitu jako adjustor funkce zvláště vůči receptorům retinoidu X (RXR α , RXR β , RXR γ) a peroxisomovým receptorům aktivovaným proliferátorem (PPAR α , PPAR β (PPAR δ), PPAR γ).

Vedle toho sloučenina (II) nebo její soli vykazuje vynikající ligandovou aktivitu vůči heterodimernímu receptoru vzniklému z receptoru retinoidu X a peroxisomového receptoru aktivovaného proliferátorem, s výhodou z téhož peroxisomového receptoru aktivovaného proliferátorem, jako u heterodimerního receptoru vzniklého z RXR α a PPAR γ .

Ve shodě s tím se adjustor funkce retinoidům příbuzného receptoru podle předkládaného vynálezu s výhodou používá jako ligand peroxisomového receptoru aktivovaného proliferátorem nebo ligand receptoru retinoidu X.

17) Léčená onemocnění

Z toho vyplývá, že sloučenina nebo farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu může být použit pro prevenci nebo léčbu diabetu mellitus [například insulinově závislý diabetes mellitus (diabetes mellitus typu 1), insulinově nezávislý diabetes mellitus (diabetes mellitus typu 2), těhotenský diabetes mellitus apod.], hyperlipemie (například hypertriglycémie, hypercholesterolemie, hypoHDLemie aj.), insulinové necitlivosti, insulinové resistance a narušené snášenlivosti vůči glukóze (IGT).

Sloučenina nebo farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu může být také použita pro prevenci nebo léčbu diabetických komplikací (například neuropathie, nefropathie, retinopathie, šedého zákalu, velkých cévních poruch, osteopenie aj.), obezity, osteoporózy, kachexie (například karcinomatické kachexie, tuberkulózní kachexie, diabetické kachexie, hemopathické kachexie, endokrinopathické kachexie, infekční kachexie nebo kachexie vyvolané AIDS), ztučnění jater, hypertenze, polycystického ovariálního syndromu, ledvinových poruch

(například glomerulární nefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzní nefrosklerózy, terminálních renálních poruch apod.), svalové dystrofie, infarktu myokardu, anginy pectoris, mozkové mrtvice, syndromu insulinové resistance, syndromu X, hyperinsulinemicky vyvolaných smyslových poruch, nádorů (například leukémie, rakoviny prsu, rakoviny prostaty, rakoviny kůže aj.), zánětlivých onemocnění (například reumatické artritidy, deformující spondylózy, osteoartritidy, lumbaga, dny, zánětu chirurgických ran a otoků, neuralgie, faryngolaryngitidy, zánětu močového měchýře, zánětu jater, zápalu plic, zánětu slinivky břišní aj.), arteriální sklerózy (například atherosklerózy apod.).

Sloučenina podle předkládaného vynálezu může být využita také jako farmaceutikum pro ovlivňování chuti k jídlu, příjmu potravy, diety a anorexie.

I když dávka sloučeniny nebo farmaceutického prostředku podle předkládaného vynálezu se mění v závislosti na různých faktorech, jako je léčený subjekt, způsob podávání, léčená choroba nebo stav, lze jako příklad uvést, že sloučenina podle předkládaného vynálezu jakožto aktivní složka může být podávána perorálně dospělému člověku při jednotlivé dávce přibližně 0,05 až 100 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou přibližně 0,1 až 10 mg/kg tělesné hmotnosti, s výhodou jednou až třikrát denně.

18) Užití v kombinaci s jinými léky

Sloučenina podle předkládaného vynálezu může být použita v kombinaci s prostředkem pro léčbu diabetu mellitus, prostředkem pro léčbu diabetických komplikací, antihyperlipemickým prostředkem, prostředkem pro snížení krevního tlaku (hypotenzivním činidlem), prostředkem proti obezitě, diuretikem, chemoterapeutikem, imunoterapeutikem aj. (tedy prostředkem, v dalším textu označovaným jako konkomitant). V takovém případě nejsou doby léčby sloučeninou podle předkládaného vynálezu a konkomitantem jednotlivě omezeny a tyto prostředky mohou být pacientovi podávány současně nebo v určitém časovém intervalu. Vhodná dávka konkomitantního léčiva může být stanovena na základě obvyklé klinické dávky. Vhodný poměr mezi sloučeninou podle předkládaného vynálezu a konkomitantem může být stanoven na základě různých faktorů, jako je léčený subjekt, způsob podávání, léčená choroba nebo stav a kombinace léčiv. Například v humánní medicíně se 1 hmotnostní díl sloučeniny podle předkládaného vynálezu kombinuje s 0,01 až 100 hmotnostními díly konkomitantu.

Příkladem prostředku pro léčbu diabetu mellitus je insulinový preparát (například přípravky se zvířecím insulinem extrahované z pankreatu hovězího dobytka nebo vepřů,

přípravky s lidským insulinem syntetizované technikou genového inženýrství pomocí colibacillu a kvasinek), činidlo zvyšující citlivost k insulinu (například pioglitazon hydrochlorid, troglitazon, rosiglitazon a další), inhibitor α -glykosidasy (například voglibosa, akarbosa, miglitol, emiglitát aj.), biguanid (například fenformin, metoformin, buformin aj.) nebo sulfonylmočovina (například tolbutamid, glibenklamid, gliklazid, chlorpropamid, tolazamid, acetohexamid, glyklopyramid, glimepyrid aj.), jakož i jiná činidla povzbuzující sekreci insulinu (například repaglinid, senaglinid, nateglinid, mitiglinid, GLP-1 aj.), agonista amylinu (například pramlintid aj.), inhibitor fosfotyrosinofosfatasy (například kyselina vanadičná aj.) apod.

Příkladem prostředku pro léčbu diabetických komplikací je inhibitor aldoreduktasy (například tolrestat, epalrestat, zenarestat, zopolrestat, minalrestat, fidarestat, SK-860, CT-112 a další), neurotrofní faktor (například NGF, NT-3, BDNF aj.), inhibitor PKC (například LY-333531 aj.), inhibitor AGE [například ALT946, pimgedin, pyradoxamin, fenacylthiazolium bromid (ALT766) a další], aktivní lapač kyslíku (například kyselina thiooctic aj.), činidlo roztahující cerebrovaskulární systém (například tiaprid, mexileten apod.).

Antihyperlipemickým prostředkem může být například sloučenina na bázi statinu, která je inhibitorem syntézy cholesterolu (například pravastatin, simvastatin, lovastatin, atrovastatin, fluvastatin, cerivastatin aj.), inhibitor syntetasy skvalenu nebo fibrátová sloučenina snižující hladinu triglyceridů (například bezafibrát, clofibrát, sinigrát, clonofibrát aj.) apod.

Hypotenzivním prostředkem může být například inhibitor enzymu přeměňujícího angiotensin (například captopryl, enalapril, delapril aj.) nebo antagonistu angiotensinu II (například losartan, candesartan cilexetil, eprosartan, valsartan, telmisartan, irbesartan, tasosartan aj.) apod.

Antibezitním prostředkem může být například centrální antiobezitní činidlo (například dexfenfluramin, fenfluramin, fentermin, sibutramin, amfepramon, dexamfetamin, mazindol, fenylpropanolamin, clobenzorex aj.), inhibitor pankreatické lipasy (například orlistat aj.), β 3 agonista (například CL-316243, SR-58611-A, UL-TG-307, SB-226552, AJ-9677, BMS-196085 aj.), peptidické činidlo potlačující chuť k jídlu (například leptin, CNTF aj.), agosta cholecystokininu (například lintitript, FPL-15849 aj.) apod.

Diuretikem může být například derivát xanthinu (například theobromin salicylát sodný, theobromin salicylát vápenatý aj.), thiazidový přípravek (například ethiazid, cyklopentiazid, trichloromethiazid, hydrochlorothiazid, hydroflumethiazid, bentyhydrochlorothiazid, penflutizid, polythiazid, methyclothiazid aj.), antialdosteronový přípravek (například spironolakton, triamteren aj.), inhibitor dekarboxylasy (například acetazolamid aj.), chlorbensensulfonamidový

přípravek (například chlorthalidon, mefrusid, indapamid aj.), azosemid, isosorbid, kyselina ethakrynová, piretanid, bumetanid, furosemid apod.

Chemoterapeutickým prostředkem může být například alkylační činidlo (například cyklofosfamid, ifosfamid aj.), antagonist metabolismu (například methotrexát, 5-fluorouracil aj.), protirakovinné antibiotikum (například mitomycin, adriamycin aj.), rostlinný protirakovinný prostředek (například vincristin, vindesin, taxol aj.), cisplatina, karboplatina, etoposid apod. Z těchto látek jsou výhodné 5-fluorouracilové deriváty, jako je furtulon a neofurtulon.

Imunoterapeutickým prostředkem může být například mikroorganismus nebo bakteriální složka (například derivát muramylového dipeptidu, picibanyl aj.), polysacharid posilující imunitu (například lentinan, sizofilan, krestin aj.), cytokin získaný technikou genové manipulace [například interferon, interleukin (IL) aj.], faktor stimulující růst kolonií (například faktor stimulující růst kolonií granulocytů, erythropoetin aj.) apod. Z těchto látek jsou výhodné IL-1, IL-2, IL-12 a další.

Spolu se sloučeninou podle předkládaného vynálezu může být kromě toho konkominantně použito činidlo, jehož účinek pro zlepšení kachexie byl zjištěn na zvířecím modelu nebo v klinické fázi, jako je inhibitor cyklooxygenasy (například indomethacin apod.) [Cancer Research, sv. 49, str. 5935-5939 (1989)], derivát progesteronu (například acetát megestrolu) [Journal of Clinical Oncology, sv. 12, str. 213-225 (1994)], glukosteroid (například dexamethason apod.), činidlo na bázi metoclopramidu, činidlo na bázi tetrahydrokannabinolu (supra), činidlo zlepšující metabolismus lipidů (například kyselina eikosapentanová apod.) [British Journal of Cancer, sv. 68, str. 314-318 (1993)], růstový hormon, IGF-1, nebo protilátka proti TNF- α , LIF, IL-6, onkostatinu M, což jsou faktory navozující kachexii.

Možné výhodné kombinace činidel pro prevenci a/nebo léčbu výše uvedených chorob jsou tyto:

- 1) činidlo zvyšující insulinovou citlivost, insulinový přípravek a Biguanid,
- 2) činidlo zvyšující insulinovou citlivost, sulfonylmočovinové činidlo a Biguanid,
- 3) činidlo zvyšující insulinovou citlivost, sulfonylmočovinové činidlo a některý inhibitor α -glykosidasy,
- 4) činidlo zvyšující insulinovou citlivost, Biguanid a některý inhibitor α -glykosidasy,
- 5) činidlo zvyšující insulinovou citlivost, činidlo snižující hladinu krevního cukru a jiný druh činidla pro léčbu diabetických komplikací,
- 6) činidlo zvyšující insulinovou citlivost a kterékoliv jiné dva druhy činidel zmíněných výše.

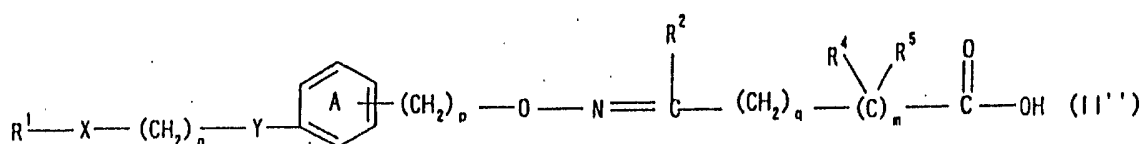
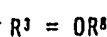
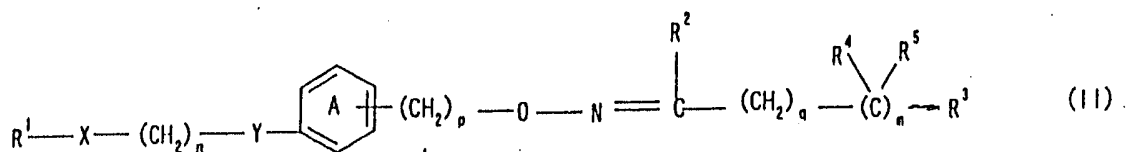
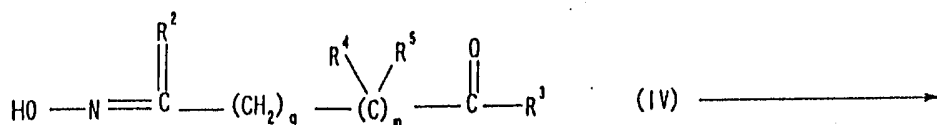
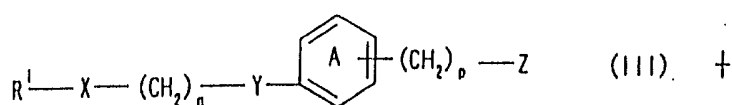
V případě, že sloučenina nebo prostředek podle předkládaného vynálezu se použije v kombinaci s jiným činidlem, množství každého z těchto jiných činidel může být sníženo v rozsahu, který zvýší bezpečnost z hlediska jeho nepříznivého účinku. Jmenovitě činidlo zvyšující insulinovou citlivost, Biguanid a sulfonylmočovinné činidlo mohou být použity v menších dávkách, než jsou obvyklé. Tak se lze bezpečně vyhnout nepříznivému účinku, který může být těmito činidly způsoben. Kromě toho také látky, jako je prostředek pro léčbu diabetických komplikací, antihyperlipemické činidlo a hypotenzivní činidlo, se mohou používat v menších dávkách, čímž se lze účinně vyhnout nepříznivému účinku, který jimi může být způsoben.

19) Způsoby přípravy

Způsob přípravy sloučeniny podle předkládaného vynálezu je popsán níže. Jelikož sloučeniny (I-1) a (I-2) jsou zahrnuty ve sloučenině (II), je popsán způsob přípravy sloučeniny (II).

Sloučenina (II) podle předkládaného vynálezu může být připravena běžně známými způsoby, jako je způsob A a způsob B, popsané níže, jakož i způsoby analogické.

Způsob A



kde Z je hydroxylová skupina, halogenový atom nebo skupina znázorněná jako $\text{OSO}_2\text{R}^{18}$, kde R^{18} je alkylová skupina mající 1 až 4 uhlíkové atomy, arylová skupina, která má 6 až 10 uhlíkových atomů a která může být substituována alkylovou skupinou mající 1 až 4 uhlíkové atomy. Ostatní symboly jsou definovány stejně jako výše.

V tomto schematu alkylovou skupinou mající 1 až 4 uhlíkové atomy v „alkylové skupině mající 1 až 4 uhlíkové atomy“ a v „arylové skupině, která má 6 až 10 uhlíkových atomů a která může být substituována alkylovou skupinou mající 1 až 4 uhlíkové atomy“, znázorněnou jako R^{18} může být například methyl, ethyl, propyl, isopropyl, butyl, isobutyl, *sec*-butyl, *t*-butyl, přičemž výhodný je methyl.

Arylovou skupinou mající 6 až 10 uhlíkových atomů v „arylové skupině, která má 6 až 10 uhlíkových atomů a která může být substituována alkylovou skupinou mající 1 až 4 uhlíkové atomy“, znázorněnou jako R^{18} může být například fenyl, naftyl, přičemž výhodný je fenyl.

U tohoto způsobu sloučenina (III) reaguje se sloučeninou (IV) za vzniku sloučeniny (II).

Je-li Z hydroxylová skupina, může být tato reakce provedena běžně známým způsobem, například způsobem popsaným v kompendiu Synthesis, str. 1 (1981) nebo analogickými způsoby. Tato reakce se obvykle provádí v přítomnosti organické sloučeniny fosforu nebo elektrofilního činidla v rozpouštědle, které na reakci nemá nepříznivý vliv.

Organickou sloučeninou fosforu může být například trifenyfosfin, tributylfosfin apod.

Elektrofilním činidlem může být například diethylazodikarboxylát, diisopropylazodikarboxylát, azodikarbonyldipiperazin apod.

Množství organické sloučeniny fosforu a elektrofilního činidla, které má být použito, je přibližně 1 až 5 molárních ekvivalentů vzhledem ke sloučenině (IV).

Rozpouštědlem nemajícím žádný nepříznivý vliv na reakci může být například některý ether, jako je diethylether, tetrahydrofuran, dioxan apod., halogenovaný uhlovodík, jako je chloroform, dichlormethan apod., aromatický uhlovodík, jako je benzen, toluen, xylen apod., amid, jako je *N,N*-dimethylformamid, některý sulfoxid, jako je dimethylsulfoxid apod. Tato rozpouštědla mohou být použita ve směsi o vhodném poměru.

Reakční teplota je obvykle v rozmezí přibližně $-50\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $150\text{ }^{\circ}\text{C}$, s výhodou přibližně $-10\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $100\text{ }^{\circ}\text{C}$.

Reakční doba je obvykle v rozmezí přibližně 0,5 až 20 hodin.

Je-li Z halogenový atom nebo skupina znázorněná jako $\text{OSO}_2\text{R}^{18}$, provádí se tato reakce standardním způsobem v přítomnosti báze v rozpouštědle, které na reakci nemá nepříznivý vliv.

Bazí může být například sloučenina alkalického kovu, jako je hydroxid draselný, hydroxid sodný, hydrogenuhlíčan sodný, uhlíčan sodný apod., amin, jako je pyridin, triethylamin, *N,N*-dimethylanilin, 1,8-diazabicyklo[5.4.0]undeka-7-en apod., hydrid kovu, jako je hydrid draselný, hydrid sodný apod., alkoxid alkalického kovu, jako je methoxid sodný, ethoxid sodný, *t*-butoxid draselný apod.

Množství báze vybrané z výše uvedeného seznamu je s výhodou přibližně 1 až 5 molárních ekvivalentů vzhledem ke sloučenině (IV).

Rozpouštědlem, které nemá nepříznivý vliv na reakci, může být například aromatický uhlovodík, jako je benzen, toluen, xylen apod., některý ether, jako je tetrahydrofuran, dioxan apod., keton, jako je aceton, 2-butanon apod., halogenovaný uhlovodík, jako je chloroform, dichlormethan apod., amid, jako je *N,N*-dimethylformamid, některý sulfoxid, jako je dimethylsulfoxid apod. Tato rozpouštědla mohou být použita ve směsi o vhodném poměru.

Reakční teplota je obvykle v rozmezí přibližně -50 °C až 150 °C, s výhodou přibližně -10 °C až 100 °C.

Reakční doba je obvykle v rozmezí přibližně 0,5 až 20 hodin.

V dalším kroku, pokud je to nezbytné, je sloučenina (II, $R^3 = OR^8$) hydrolyzována, aby vznikla sloučenina (II').

Tato hydrolyza může být provedena standardním způsobem, v přítomnosti kyseliny nebo báze, v rozpouštědle obsahujícím vodu.

Kyselinou může být například kyselina chlorovodíková, kyselina sírová, kyselina octová, kyselina bromovodíková apod.

Bazí může být například uhlíčan alkalického kovu, jako je uhlíčan draselný, uhlíčan sodný aj., alkoxid kovu, jako je methoxid sodný aj., hydroxid alkalického kovu, jako je hydroxid draselný, hydroxid sodný, hydroxid lithný aj.

Použité množství kyseliny nebo báze je obvykle v nadbytku oproti sloučenině (II). S výhodou je použité množství kyseliny přibližně 2 až 50 ekvivalentů vzhledem ke sloučenině (II), kdežto použité množství báze je přibližně 1,2 až 5 ekvivalentů vzhledem ke sloučenině (II).

Rozpouštědlem obsahujícím vodu může být například rozpouštědlová směs složená z vody a jednoho nebo více rozpouštědel vybraných z množiny tvořené alkoholem, jako je methanol, ethanol apod., etherem, jako je tetrahydrofuran, dioxan apod., dimethylsulfoxidem, acetonem apod.

Reakční teplota je obvykle v rozmezí přibližně -20 °C až 150 °C, s výhodou přibližně -10 °C až 100 °C.

Reakční doba je obvykle v rozmezí přibližně 0,5 až 20 hodin.

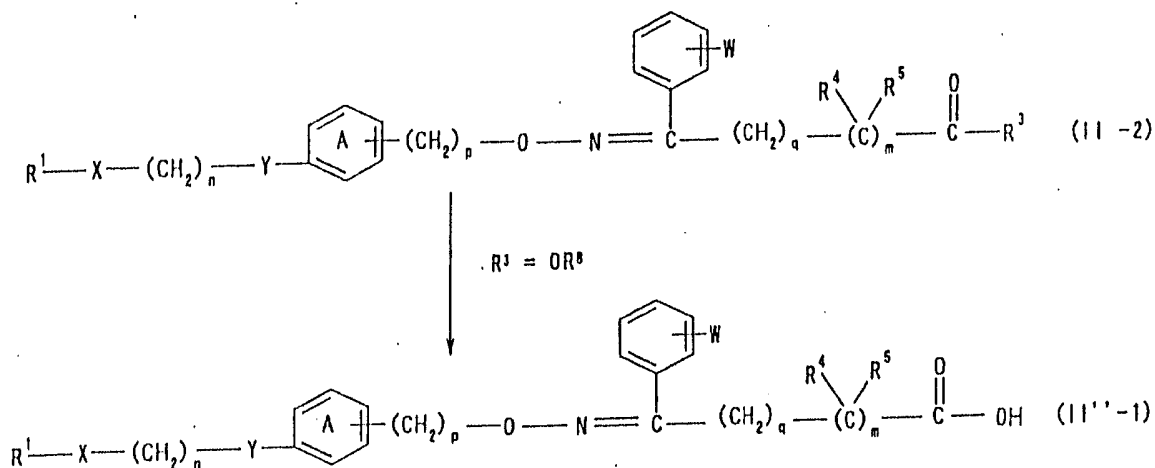
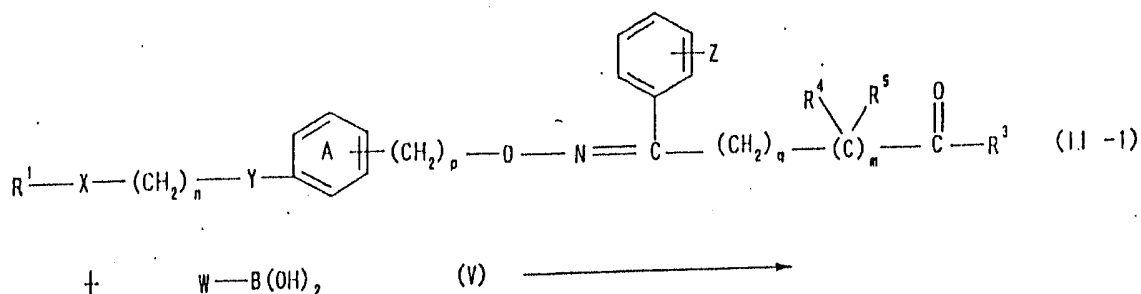
Takto získané sloučeniny (II) a (II'') mohou být izolovány a čistěny známými separačními a čisticími postupy, jako je zahušťování, zahušťování za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, separace na základě rozdělovacího koeficientu, chromatografie apod.

Sloučeniny (III) a (IV) použité ve výše uvedeném způsobu A jako výchozí látky jsou známými sloučeninami. Například sloučenina (III), kde Z je hydroxylová skupina, je popsána v patentu EP-A 710659. Sloučenina (III) je popsána rovněž v patentech EP-A 629624 (zveřejněná japonská patentová přihláška č. 7-53555), WO 98/03505 a dalších. Sloučenina (III) může být připravena také způsobem analogickým způsobům popsaným v těchto publikacích.

Sloučenina (IV) je popsána například v časopisech Journal für praktische Chemie, sv. 311, str. 370 (1969), Canadian Journal of Chemistry, sv. 48, str. 1948 (1970), Journal of Heterocyclic Chemistry, sv. 25, str. 1283 (1988) a jinde. Sloučenina (IV) může být připravena také způsobem analogickým způsobům popsaným v těchto publikacích.

Sloučenina (II), v níž R^2 je fenyl substituovaný alifatickou uhlovodíkovou skupinou apod. může být připravena také způsobem B uvedeným níže.

Způsob B



kde W je alifatická uhlovodíková skupina, volitelně substituovaná aromatická uhlovodíková nebo aromatická heterocyklická skupina. Ostatní symboly jsou definovány stejně jako je uvedeno výše.

„Alifatická uhlovodíková skupina“, znázorněná symbolem W, může být alifatická uhlovodíková skupina uvedená jako příklad substituentu v uhlovodíkové skupině a heterocyklické skupině pod symbolem R¹.

Každá z aromatických uhlovodíkových skupin a aromatických heterocyklických skupin ve „volitelně substituované aromatické uhlovodíkové nebo aromatické heterocyklické skupině“, znázorněných jako W, může být aromatická uhlovodíková skupina nebo aromatická heterocyklická skupina znázorněná jako R¹. Substituentem na těchto aromatických uhlovodíkových skupinách a aromatických heterocyklických skupinách může být substituent, uvedený jako příklad substituentu v případě, kdy substituentem na uhlovodíkové skupině a heterocyklické skupině znázorněné jako R¹ je alicyklická uhlovodíková skupina, aromatická uhlovodíková skupina, aromatická heterocyklická skupina nebo nearomatická heterocyklická skupina.

U tohoto způsobu reaguje sloučenina (II-1) se sloučeninou kyseliny borité (V) za vzniku sloučeniny (II-2).

Tato reakce se provádí běžně známým způsobem, jako je způsob uvedený v časopise Journal of Organic Chemistry, sv. 58, str. 2201 (1993), nebo Journal of Organic Chemistry, sv. 60, str. 1060 (1995), v přítomnosti kovového katalyzátoru a některé báze, v rozpouštědle, které nemá na tuto reakci nepříznivý vliv.

Kovovým katalyzátorem může být například paladium(0), nikl(0) apod. Katalyzátorem z palladia(0) může být například *tris*(dibenzylidenaceton)dipalladium, *tetrakis*(trifenylfosfin)palladium apod. a katalyzátorem z niklu(0) může být například 1,1'-*bis*(difenylfosfino)ferrocenníkl apod.

Bazí může být například hydrogenuhličitan alkalického kovu, jako je hydrogenuhličitan sodný, uhličitan alkalického kovu, jako je uhličitan sodný nebo uhličitan draselný, fosforečnan alkalického kovu, jako je normální fosforečnan draselný apod.

Použité množství kovového katalyzátoru činí přibližně 0,01 až 1 molární ekvivalent, s výhodou přibližně 0,05 až 0,5 molárního ekvivalentu vzhledem ke sloučenině (II-1).

Použité množství báze činí přibližně 1 až 20 molárních ekvivalentů, s výhodou 1 až 10 molárních ekvivalentů vzhledem ke sloučenině (II-1).

Rozpouštědlem, která nemá na tuto reakci nepříznivý vliv, může být například aromatický uhlovodík, jako je benzen, toluen apod., alkohol, jako je methanol, ethanol apod., ether, jako je tetrahydrofuran, dioxan apod., voda a další. Tato rozpouštědla mohou být použita ve směsi o vhodném poměru. Druhy těchto rozpouštědel mohou být vhodně vybrány v závislosti na druzích kovových katalyzátorů.

Použité množství sloučeniny kyseliny borité (V) činí přibližně 1 až 7 molárních ekvivalentů, s výhodou 1 až 5 molárních ekvivalentů vzhledem ke sloučenině (II-1).

Reakční teplota je obvykle v rozmezí přibližně -20°C až 150°C , s výhodou přibližně 0 až 100°C .

Reakční doba je přibližně 0,1 až 24 hodin.

V dalším kroku, pokud je to žádoucí, je sloučenina (II-2, $\text{R}^3 = \text{OR}^8$) hydrolyzována za vzniku sloučeniny (II''-1).

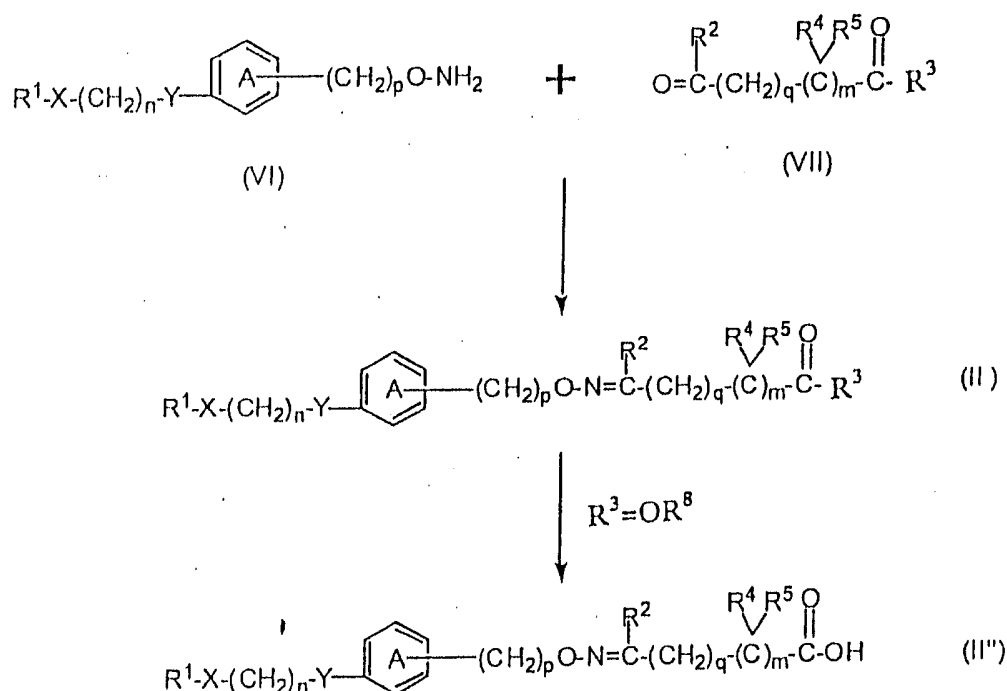
Tato hydrolyza může být provedena podobně jako hydrolyza ve způsobu A.

Takto získané sloučeniny (II-2) a (II''-1) mohou být izolovány a čištěny známými separačními a čisticími postupy, jako je zahušťování, zahušťování za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, separace na základě rozdělovacího koeficientu, chromatografie apod.

Sloučenina (II-1) použitá při výše uvedeném způsobu B jako výchozí látka může být připravena například způsobem A uvedeným dříve. Sloučenina (V) je známá látka popsána v Organic Synthesis, sv. 39, str. 3 (1959), Journal of Americal Chemical Society, sv. 94, str. 4370 (1972) a jinde. Sloučenina (V) může být připravena také způsobem, analogickým způsobům popsaným v těchto publikacích.

Sloučenina (II) může být připravena níže uvedenými způsoby C nebo D.

Způsob C

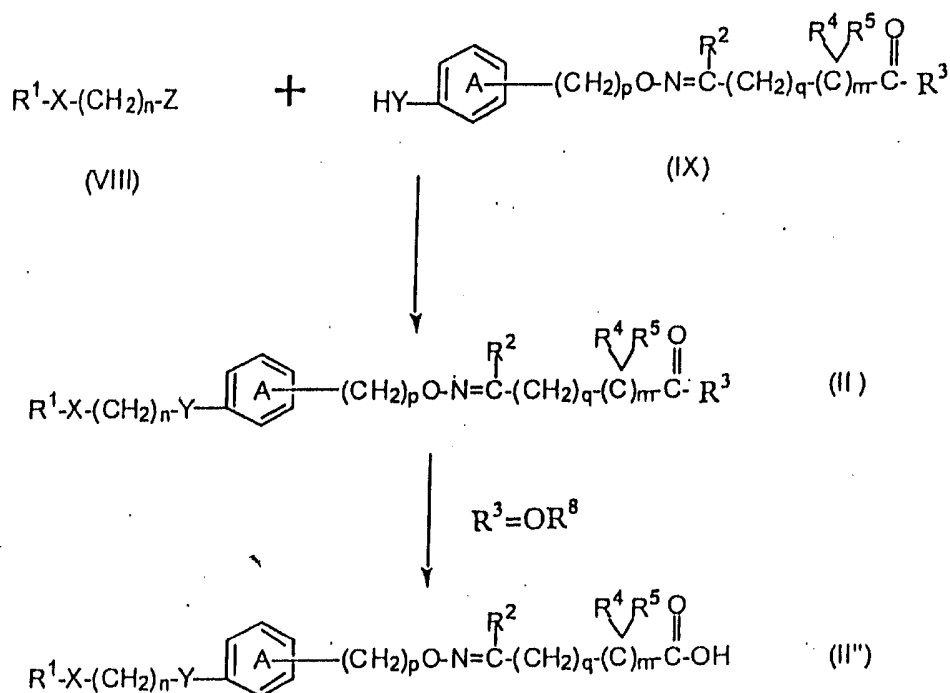


U tohoto způsobu poskytuje reakce mezi sloučeninou (VI) a sloučeninou (VII) sloučeninu (II). Tato reakce může být provedena běžně známým způsobem. Tato reakce tak může být uskutečněna v přítomnosti kyseliny nebo báze, v rozpouštědle, které nemá na tuto reakci nepříznivý vliv. Takovéto kyseliny zahrnují kyselinu chlorovodíkovou, kyselinu sírovou, kyselinu *p*-toluensulfonovou apod. Takovéto báze zahrnují uhličitán sodný, uhličitán draselný, octan sodný, (vodný) amoniak apod. Použité množství kyseliny nebo báze je obvykle 1 až 10 molárních ekvivalentů vzhledem ke sloučenině (VI). Rozpouštědla, která nemají na tuto reakci nepříznivý vliv, zahrnují ethery, jako je tetrahydrofuran, dioxan aj., alkoholy, jako je methanol, ethanol aj., jakož i dimethylsulfoxid, kyselinu octovou, vodu a další. Každé z těchto rozpouštědel může být použito v kombinaci s kterýmkoliv jiným z nich ve vhodném poměru. Reakční teplota je obvykle v rozmezí přibližně od -50 °C do 150 °C, s výhodou od přibližně -10 °C do 120 °C.

V dalším kroku, pokud je to žádoucí, může být sloučenina (II) hydrolyzována za vzniku sloučeniny (II'). Tato reakce může být provedena podobně jako hydrolyza u způsobu A.

Takto získané sloučeniny (II) a (II') mohou být izolovány a čištěny známými izolačními a čisticími způsoby, jako je zahušťování, zahušťování za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, separace na základě rozdělovacího koeficientu, chromatografie apod.

Způsob D



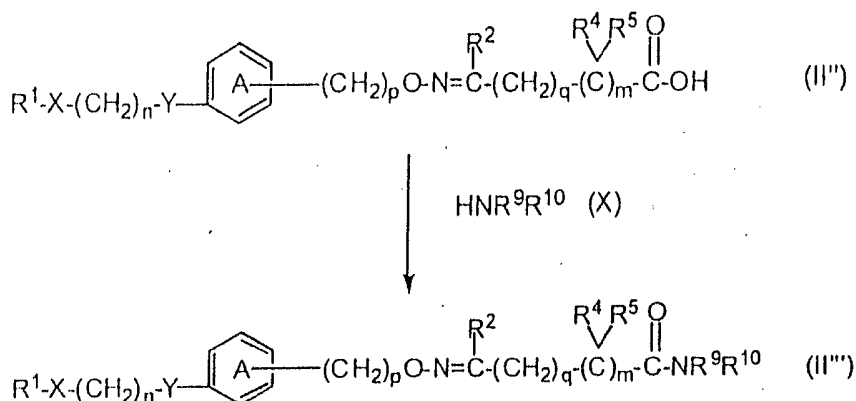
U tohoto způsobu poskytuje reakce mezi sloučeninou (VIII) a sloučeninou (IX) sloučeninu (II). Tato reakce může být provedena podobně jako reakce mezi sloučeninou (III) a sloučeninou (IV) u způsobu A.

V dalším kroku, je-li to žádoucí, může být sloučenina (II) hydrolyzována za vzniku sloučeniny (II'). Tato reakce může být provedena podobně jako hydrolýza u způsobu A.

Takto získané sloučeniny (II) a (II') mohou být izolovány a čištěny známými izolačními a čisticími způsoby, jako je zahušťování, zahušťování za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, separace na základě rozdělovacího koeficientu, chromatografie apod.

Sloučenina, v níž R^3 je NR^9R^{10} ve sloučenině (II), může být připravena způsobem E, popsáním níže.

Způsob E



U tohoto způsobu je sloučenina (II'') amidována za vzniku sloučeniny (II'''). Tato reakce může být provedena běžně známým způsobem, to jest přímou kondenzací mezi sloučeninou (II'') a sloučeninou (X) za použití kondenzačního činidla (například dicyklohexylkarbodiimidu), anebo může být provedena vhodnou reakcí reaktivního derivátu sloučeniny (II'') se sloučeninou (X). Reaktivní deriváty sloučeniny (II'') zahrnují u takovéto reakce anhydrid kyseliny, halogenid kyseliny (chlorid kyseliny, bromid kyseliny), imidazolid nebo směsný anhydrid kyseliny (například anhydrid s methylkarbonátem, ethylkarbonátem, isobutylkarbonátem apod.) a jiné. Je-li například použit halogenid kyseliny, může být reakce provedena v přítomnosti báze, v rozpouštědle, které nemá na tuto reakci žádný vliv. Touto bází může být například triethylamin, *N*-methylmorfolin, *N,N*-dimethylanilin, hydrogenuhličitan sodný, uhličitan sodný, uhličitan draselný aj. Mezi rozpouštědla, která nemají na tuto reakci žádný vliv, patří halogenovaný uhlovodík, jako je chloroform a dichlormethan, aromatický uhlovodík, jako je benzen a toluen, ether, jako je tetrahydrofuran a dioxan, jakož i ethylacetát a voda. Každé z těchto rozpouštědel může být použito v kombinaci s kterýmkoliv jiným z nich ve vhodném poměru. Použité množství sloučeniny (X) je přibližně 1 až 10 molárních ekvivalentů vzhledem ke sloučenině (II''), s výhodou přibližně 1 až 3 molární ekvivalenty. Reakční teplota je obvykle v rozmezí -30 °C až 100 °C, a reakční doba je v rozmezí 0,5 až 20 hodin. Je-li použit směsný anhydrid, sloučenina (II'') se nechá zreagovat s esterem kyseliny chloruhličitě (například s methylchlorkarbonátem, ethylchlorkarbonátem, isobutylchlorkarbonátem) v přítomnosti báze (například triethylaminu, *N*-methylmorfolinu, *N,N*-dimethylanilinu, hydrogenuhličitanu sodného, uhličitanu sodného, uhličitanu draselného) a dále se sloučeninou (X). Použité množství sloučeniny (X) je přibližně 1 až 10 molárních ekvivalentů vzhledem ke sloučenině (II''), s

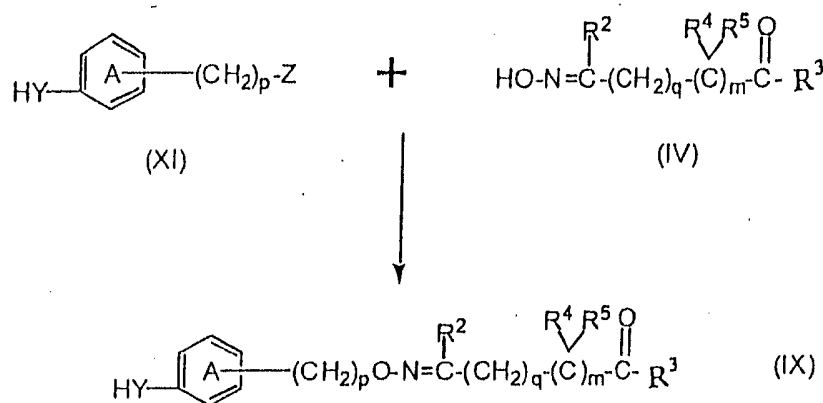
výhodou přibližně 1 až 3 molární ekvivalenty. Reakční teplota je obvykle v rozmezí přibližně -30 °C až 100 °C, a reakční doba je v rozmezí 0,5 až 20 hodin.

Takto získaná sloučenina (II'') může být izolována a čištěna známými separačními a čisticími postupy, jako je zahušťování, zahušťování za sníženého tlaku, extrakce rozpouštědlem, krystalizace, rekrystalizace, separace na základě rozdělovacího koeficientu, chromatografie apod.

Sloučenina (VI), použitá u způsobu C jako výchozí látka, může být připravena běžně známým způsobem, jako je způsob popsáný v časopise *Journal of Organic Chemistry*, sv. 36, str. 3836 (1971) nebo způsobem jemu analogickým.

Sloučenina (IX), použitá u způsobu D jako výchozí látka, může být připravena způsobem F, uvedeným dále.

Způsob F



Tento způsob se provádí podobně jako reakce mezi sloučeninou (III) a sloučeninou (IV) u způsobu A. Skupina -YH ve sloučenině (XI) může být před kondenzační reakcí chráněna a po reakci obnovena. Chránicí skupinou, která může být použita, je benzylová skupina, methoxymethylová skupina, silylová skupina (například trimethylsilylová skupina, *t*-butyldimethylsilylová skupina) aj.

Příklady provedení vynálezu

Předkládaný vynález je dále detailně rozebrán v následujících oddílech *Pokusy*, *Referenční příklady*, *Příklady* a *Příklady formulací*, které nejsou zamýšleny jako omezení předkládaného vynálezu. V oddílech *Referenční příklady* a *Příklady* znamená symbol % vždy hmot. %, pokud není uvedeno jinak.

Genově inženýrský postup popsáný v oddíle *Referenční příklady* je v soulase se způsobem popsáným v knize *Molecular Cloning* (Maniatis a spol., Cold Spring Harbor Laboratory, 1989) nebo v připojené specifikaci činidla.

Pokusy (hypoglykemické a hypolipidemické působení u myší)

Testovaná sloučenina byla přidána do práškového krmiva (CE-2, firma Clea Japan Inc.) v koncentraci 0,01 % a toto krmivo bylo po 4 dny podáváno bez omezení myším KKA^y (9 až 12 týdnům starým, 5 zvířat ve skupině), modelovým zvířatům s obezitním diabetem mellitus typu II (insulinově nezávislým diabetem mellitus). Během této doby byla voda podávána bez omezení. Krev byla odebírána z orbitálního cévního svazku, a plasmová hladina glukosy, resp. triglyceridů byla stanovována enzymaticky pomocí souprav L typu Wako Glu2 (firma Wako Pure Chemical Ind. Ltd.) a Iatro-MA701 TG (firma Iatron Laboratories Inc.), resp. L typu Wako TG•H (Wako Pure Chemical Ind. Ltd.).

Hodnota pro každou léčenou skupinu je znázorněna jako procento poklesu ve srovnání s neléčenou skupinou, jak je uvedeno v tabulce 1.

Tabulka 1

Sloučenina (příklad č.)	Hypoglykemický účinek (% poklesu)	Hypotriglyceridemický účinek (% poklesu)
1	36	35
7	42	61
10	36	45
11	49	82
17	49	59 ¹⁾
25	38	66
81	54	75 ¹⁾
106	46 ²⁾	65 ^{1),2)}

¹⁾ vyhodnoceno s použitím L-typu Wako TG•H

²⁾ dávka: 0,005 %

Jak je zřejmé z těchto výsledků, sloučenina podle předkládaného vynálezu má vynikající hypoglykemický účinek i hypotriglyceridemický účinek a je užitečná pro prevenci a léčbu diabetu mellitus a hyperlipidemie.

Pokus (stanovení transaktivace heterodimeru PPAR γ -RXR α)

Buňka PPAR γ :RXR α :4ERPP/CHO-K1, získaná v níže popsaném referenčním příkladu 5, byla kultivována v médiu HAM F12 (Nissui Seiyaku) obsahujícím 10 % plodového hovězího séra (od firmy Life Technologies, Inc., USA) a pak naočkována do devadesátišestijamkové bílé destičky (od firmy Corning Coaster Corporation, USA) při hustotě 2×10^4 buněk na jamku a kultivována přes noc v CO₂ inkubátoru při 37 °C.

Po promytí devadesátišestijamkové bílé destičky pomocí PBS (fosfátem pufovaný solný roztok) bylo na tuto destičku přidáno 90 μ l média HAM F12 obsahujícího 0,1 % albuminu hovězího séra zbaveného mastných kyselin (BSA) a 10 μ l testované látky, která pak byla kultivována 48 hodin v CO₂ inkubátoru při 37 °C. Po odstranění média bylo přidáno 40 μ l látky PICAGENE 7.5 (od firmy Wako Pure Chemical Ind. Ltd.) a po promíchání byla stanovena aktivita luciferasy pomocí přístroje Lumistar (od firmy BMG Labtechnologies GmbH, Německo).

Indukční magnituda byla vypočtena na základě aktivity luciferasy každé testované látky, přičemž aktivita luciferasy v neléčené skupině byla pokládána za jednotkovou. Hodnoty koncentrace testované látky a indukční magnitudy byly analyzovány pomocí přístroje PRISM 2.01 (od firmy GraphPad Software Inc., USA) tak, aby byla vypočtena efektivní koncentrace sloučeniny pro indukci 50 procent maximální aktivity. Výsledky jsou uvedeny v tabulce 2.

Tabulka 2

Sloučenina (Příklad č.)	EC ₅₀ (μ M)
7	0,024
11	0,41
17	0,047
25	0,79
81	0,26
106	0,33

Jak je ukázáno výše, sloučenina podle předkládaného vynálezu má vynikající aktivitu ligandu heterodimeru PPAR γ -RXR α .

Příklady

Referenční příklad 1 (klonování lidského PPAR γ genu)

Lidský PPAR γ gen byl klonován za použití srdeční cDNA (od firmy Toyobo Co., Ltd., obchodní název: QUICK-clone cDNA) jako templátu pomocí metody PCR s využitím sady primerů uvedené níže, která byla připravena podle sekvence DNA genu PPAR γ publikované Greenem a spol. (Gene Expr., 1995, sv. 4(4-5), str. 281-299).

PAG-U: 5'-GTG GGT ACC GAA ATG ACC ATG GTT GAC ACA GAG-3'

PAG-L: 5'-GGG GTC GAC CAG GAC TCT CTG CTA GTA CAA GTC-3'

Procedura PCR byla provedena metodou horkého startu pomocí Ampli Wax PCR Gem 100 (od firmy TAKARA SHIZO CO., LTD.). Nejprve byly smíchány 2 μ l pufru 10 $\times$ LA PCR, 3 μ l 2,5 mM roztoku dNTP, 2,5 μ l každého z obou 12,5 μ M roztoků primerů a 10 μ l sterilizované destilované vody za vzniku spodní vrstvy roztokové směsi. 1 μ l lidské srdeční cDNA (1 ng/ml) jako templátu, 3 μ l pufru 10 $\times$ LA PCR, 1 μ l 2,5 mM roztoku dNTP, 0,5 μ l TaKaRa LA Taq DNA polymerasy (od firmy TAKARA SHIZO CO., LTD.) a 24,5 μ l sterilizované destilované vody byly smíchány za vzniku horní vrstvy roztokové směsi.

Do spodní roztokové směsi byla přidána jedna jednotka Ampli Wax PCR Gem 100 (od firmy TAKARA SHIZO CO., LTD.), výsledná směs byla ponechána při 70 °C po dobu 5 minut a pak v ledu po dobu 5 minut, načež byla přidána horní vrstva roztokové směsi, aby byla připravena reakční směs PCR. Trubice obsahující reakční směs byla umístěna na teplotním cyklovači (od firmy Perkin Elmer, USA) a ponechána při 95 °C po dobu 2 minut. Poté, kdy cyklus patnácti sekund při 95 °C následovaných 2 minutami při 68 °C byl opakován třicetpětkrát, byla trubice ponechána 8 minut při 72 °C.

Takto získaný produkt PCR byl podroben elektroforéze na agarosovém gelu (1 %), z tohoto gelu bylo získáno 1,4 kb fragmentu DNA obsahujícího gen PPAR γ a tento fragment byl vložen do pT7 blue-T vektoru (od firmy TAKARA SHUZO CO., LTD) tak, aby byl získán plasmid označený jako pTBT-hPPAR γ .

Referenční příklad 2 (klonování lidského genu RXR α)

Lidský gen RXR α byl klonován pomocí ledvinové cDNA (od firmy Toyobo Co., Ltd., pod obchodním názvem QUICK-clone cDNA) jako templátu metodou PCR pomocí sady primerů uvedené níže, která byla připravena podle sekvence DNA genu RXR α popsaného D. J. Mangelsdorfem a spol. (Nature, 1990, sv. 345 (6272), str. 224-229).

XRA-U: 5'-TTA GAA TTC GAC ATG GAC ACC AAA CAT TTC CTG-3'

XRA-L: 5'-CCC CTC GAG CTA AGT CAT TTG GTG CGG CGC CTC-3'

Procedura PCR byla provedena metodou horkého startu pomocí Ampli Wax PCR Gem 100 (od firmy TAKARA SHIZO CO., LTD.). Nejprve byly smíchány 2 μ l pufru 10 $\times$ LA PCR, 3 μ l 2,5 mM roztoku dNTP, 2,5 μ l každého z obou 12,5 μ M roztoků primerů a 10 μ l sterilizované destilované vody za vzniku spodní vrstvy roztokové směsi. 1 μ l lidské srdeční cDNA (1 ng/ml) jako templátu, 3 μ l pufru 10 $\times$ LA PCR, 1 μ l 2,5 mM roztoku dNTP, 0,5 μ l TaKaRa LA Taq DNA polymerasy (od firmy TAKARA SHIZO CO., LTD.) a 24,5 μ l sterilizované destilované vody byly smíchány za vzniku horní vrstvy roztokové směsi.

Do spodní roztokové směsi byla přidána jedna jednotka Ampli Wax PCR Gem 100 (od firmy TAKARA SHIZO CO., LTD.), výsledná směs byla ponechána při 70 °C po dobu 5 minut a pak v ledu po dobu 5 minut, načež byla přidána horní vrstva roztokové směsi, aby byla připravena reakční směs PCR. Trubice obsahující reakční směs byla umístěna na teplotním cyklovači (od firmy Perkin Elmer, USA) a ponechána při 95 °C po dobu 2 minut. Poté, kdy cyklus patnácti sekund při 95 °C následovaných 2 minutami při 68 °C byl opakován třicetpětkrát, byla trubice ponechána 8 minut při 72 °C.

Takto získaný produkt PCR byl podroben elektroforéze na agarosovém gelu (1 %), z tohoto gelu bylo získáno 1,4 kb fragmentu DNA obsahujícího gen RXR α a tento fragment byl vložen do pT7 blue-T vektoru (od firmy TAKARA SHUZO CO., LTD) tak, aby byl získán plasmid označený jako pTBT-hRXR α .

Referenční příklad 3 (konstrukce plasmidů pro expresi lidských genů PPAR γ , RXR α)

7,8 kb fragmentu FspI-NotI plasmidu pVgRXR (od firmy Invitrogen, USA) bylo ligováno k 0,9 kb fragmentu FspI-NotI obsahujícího gen RXR α plasmidu pTBT-hRXR α získaného v referenčním příkladě 2, čímž byl připraven plasmid pVgRXR2. Následně byl pVgRXR2 rozštěpen

pomocí BstXI a pak zpracován polymerasou T4DNA (od firmy TAKARA SHUZO CO., LTD.) tak, aby byl získán tupý konec. Štěpení při KpnI pak poskytlo 6,5 kb fragmentu DNA.

Naproti tomu plasmid pTBT-hPPAR γ , získaný v referenčním příkladu 1, byl rozštěpen pomocí SAL I a pak zpracován polymerasou T4DNA (od firmy TAKARA SHUZO CO., LTD.) tak, aby byl získán tupý terminal. Štěpení při KpnI pak poskytlo 1,4 kb fragmentu DNA obsahujícího lidský gen PPAR γ .

Oba tyto fragmenty pak byly ligovány pro sestavení plasmidu pVgRXR2-hPPAR γ .

Referenční příklad 4 (konstrukce reporterového plasmidu)

Fragment DNA obsahující PPAR-odpovídající element (PPRE) acyl CoA oxidasy byl připraven pomocí následujícího 5'-terminal fosforylované syntetické DNA.

PPRE-U: 5'-pTCGACAGGGGACCAGGACAAAGGTCACGTTCGGGAG-3'

PPRE-L: 5'-pTCGACTCCCGAACGTGACCTTTGTCCTGGTCCCCTG-3'

Nejprve byly PPRE-U a PPRE-L připojeny a vsunuty do místa *Sal I* plasmidu pBluescript SK⁺. Při sekvencování bazí vloženého fragmentu byl vybrán plasmid pBSS-PPRE4, ve kterém byly ligovány čtyři elementy PPRE v tandemu.

Minimální promotorová oblast HSV thymidin kinasy (TK promotor) byla klonována pomocí pRL-TK vektoru (od firmy Promega, USA) jako templátu metodou PCR pomocí sady primerů uvedené níže, která byla připravena podle sekvence DNA promotorové oblasti thymidin kinasy popsané B. Luckowem a spol. (Nucleic Acid Res., 1987. sv. 15 (13), str. 5490).

TK-U: 5'-CCCAGATCTCCCCAGCGTCTTGTCATTG-3'

TK-L: 5'-TCACCATGGTCAAGCTTTTAAGCGGGTC-3'

Procedura PCR byla provedena metodou horkého startu pomocí Ampli Wax PCR Gem 100 (od firmy TAKARA SHIZO CO., LTD.). Nejprve byly smíchány 2 μ l pufru 10 $\times$ LA PCR, 3 μ l 2,5 mM roztoku dNTP, 2,5 μ l každého z obou 12,5 μ M roztoků primerů a 10 μ l sterilizované destilované vody za vzniku spodní vrstvy roztokové směsi. 1 μ l pRL-TK vektoru (firma Promega) jako templátu, 3 μ l pufru 10 $\times$ LA PCR, 1 μ l 2,5 mM roztoku dNTP, 0,5 μ l TaKaRa LA Taq DNA polymerasy (od firmy TAKARA SHIZO CO., LTD.) a 24,5 μ l sterilizované destilované vody byly smíchány za vzniku horní vrstvy roztokové směsi.

Do spodní roztokové směsi byla přidána jedna jednotka Ampli Wax PCR Gem 100 (od firmy TAKARA SHIZO CO., LTD.), výsledná směs byla ponechána při 70 °C po dobu 5 minut a pak v ledu po dobu 5 minut, načež byla přidána horní vrstva roztokové směsi, aby byla připravena reakční směs PCR. Trubice obsahující reakční směs byla umístěna na teplotním cyklovači (od firmy Perkin Elmer, USA) a ponechána při 95 °C po dobu 2 minut. Poté, kdy cyklus patnácti sekund při 95 °C následovaných 2 minutami při 68 °C byl opakován třicetpětkrát, byla trubice ponechána 8 minut při 72 °C.

Takto získaný produkt PCR byl podroben elektroforéze na agarosovém gelu (1 %), z tohoto gelu bylo získáno 140 b fragmentu DNA obsahujícího TK promotor a tento fragment byl vložen do pT7 blue-T vektoru (od firmy TAKARA SHUZO CO., LTD). Rozštěpením takto získaného plasmidu s restrikčními enzymy Bgl II a NcoI byl získán fragment obsahující TK promotor a tento promotor byl ligován k fragmentu Bgl II-NcoI plasmidu pGL3-Basic vektoru (od firmy Promega, USA) za vzniku plasmidu pGL3-TK.

4,9 kb takto získaného fragmentu NheI-XhoI plasmidu pGL3-TK bylo ligováno k fragmentu 200 NheI-XhoI plasmidu pBSS-PPRE4 za vzniku plasmidu pGL3-4ERPP-TK.

Takto získaný plasmid pGL3-4ERPP-TK byl rozštěpen pomocí BamHI (od firmy TAKARA SHUZO CO., LTD) a pak zpracován polymerasou T4DNA (od firmy TAKARA SHUZO CO., LTD) za vzniku tupého terminalu, čímž byl získán fragment DNA.

Naproti tomu pGFP-C1 (od firmy Toyobo Co., Ltd.) byl rozštěpen pomocí Bsu36I (NEB) a pak zpracován polymerasou T4DNA ((od firmy TAKARA SHUZO CO., LTD) za vzniku tupého terminalu, čímž byl získán 1,6 kb fragment DNA.

Oba tyto fragmenty DNA byly ligovány pro sestavení reporterového plasmidu označeného jako pGL3-4ERPP-TK neo.

Referenční příklad 5 (vnesení lidského PPAR γ - a RXR α -exprimujícího plasmidu a reporterového plasmidu do buňky CHO-K1 a vytvoření stabilně transformované buňky)

Buňky CHO-K1 kultivované v tkáňové kultivační baňce (od firmy Corning Costar Corporation, USA), která má objem 750 ml a obsahuje medium HAM F12 (od firmy NISSUI SEIYAKU) doplněné 10% plodovým hovězím sérem (od firmy Life Technologies, Inc., USA), byly odděleny působením směsného roztoku 0,5 g/l trypsinu-0,2 g/l EDTA (kyseliny ethylendiamintetraoctové), a tyto buňky byly promyty PBS (solným roztokem pufovaným fosfátem) (od firmy Life Technologies, Inc., USA), centrifugovány (1000 otáček za minutu, 5 minut) a pak suspendovány v PBS. V dalším kroku byla do těchto buněk - za podmínek

uvedených níže a pomocí přístroje GENE PULSER (od firmy Bio-Rad Laboratories) - zavedena DNA.

Do kyvety mající 0,4 cm velký otvor bylo takto vloženo 8×10^6 buněk, 10 μ g plasmidu pVgRXR2-hPPAR γ získaného v referenčním příkladě 3 a 10 μ g reporterového plasmidu pGL3-4ERPP-TK neo získaného v referenčním příkladě 4 a obsah kyvety byl podroben elektroporaci při napětí 0,25 kV a kapacitanci 960 μ F. Poté byly buňky přemístěny do média HAM 12, obsahujícího 10% plodové hovězí sérum a kultivována po dobu 24 hodin, načež byly znovu odděleny, centrifugovány a pak suspendovány v médiu HAM F12 obsahujícím 10% plodové hovězí sérum doplněné roztokem 500 μ g/ml GENETICINu (od firmy Life Technologies, Inc., USA) a roztokem 250 μ g/ml ZEOCINu (od firmy Invitrogen, USA) a zředěny na hustotu 10^4 buněk/ml při naočkování do devadesátišestijamkové desky (od firmy Corning Coster Corporation, USA), která byla kultivována v CO₂ kultivátoru při 37 °C, čímž byl získán transformant, resistantní vůči GENETICINu a ZEOCINu.

Následně byla takto získaná transformovaná buněčná linie kultivována ve čtyřiadvacetijamkové desce (od firmy Corning Coster Corporation, USA) a pak - pomocí přidavku 10 μ M Pioglitazonu - prohledána s cílem nalézt buněčnou linii, ve které byla indukována exprese luciferasy, tj. buňku PPAR γ :RXR α :4ERPP/CHO-K1.

Referenční příklad 6

K roztoku 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzaldehydu (33,42 g) ve směsi methanol (150 ml)-tetrahydrofuran (30 ml) byl po částech při 0 °C přidán borohydrid sodný (4,31 g). Po 30 minutách míchání při laboratorní teplotě byla k reakční směsi přidána voda a vzniklá směs byla míchána 1 hodinu. Krystaly 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzylalkoholu (32,85 g, výtěžek 98 %) byly izolovány filtrací. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-diethylether poskytla bledě žluté krystaly, b.t. 128-129 °C.

Referenční příklad 7

K roztoku 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzylalkoholu (5,00 g) v toluenu (40 ml) byl přidán thionylchlorid (1,85 ml) a směs byla míchána 30 minut při laboratorní teplotě. K reakční směsi byla přidána ledová voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána vodou, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna, čímž byl získán 4-(4-chloromethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazol (5,23 g, výtěžek 99 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla bezbarvé krystaly, b.t. 108-109 °C.

Referenční příklad 8

K roztoku 4-[2-(methyl-2-pyridylamino)ethoxy]benzaldehydu (15,0 g) v methanolu (70 ml) byl po částech při 0 °C přidán borohydrid sodný (1,11 g). Po 30 minutách míchání byla k reakční směsi přidána voda a vzniklá směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla promyta nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:1 objemově) byl získán 4-[2-(methyl-2-pyridylamino)ethoxy]benzylalkohol (14,3 g, výtěžek 94 %) ve formě oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 3,15 (3H, s), 3,98 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 4,19 (2H, t, $J=5,5$ Hz), 4,61 (2H, d, $J=5,4$ Hz), 6,50-6,59 (2H, m), 6,89 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,27 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,40-7,50 (1H, m), 8,13-8,18 (2H, m).

Referenční příklad 9

Směs 4-chlormethyl-5-methyl-2-fenyloxazolu (3,41 g), 3-(4-hydroxyfenyl)propanolu (2,50 g), uhličitanu draselného (3,40 g) a *N,N*-dimethylformamidu (25 ml) byla míchána 14 hodin při 60 °C. K reakční směsi byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:1 objemově) byl získán 3-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)fenyl]propanol (4,46 g, výtěžek 84 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla bezbarvé krystaly, b.t. 70-71 °C.

Referenční příklad 10

Směs methylfenylglyoxylátu (25,4 g), hydrochloridu hydroxylaminu (11,3 g), triethylaminu (22,8 ml) a methanolu (300 ml) byla míchána 17 hodin při 60 °C. Reakční směs byla zahuštěna, odparek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla promyta vodou, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo methyl-*E*-2-hydroxyimino-2-fenylacetát (3,58 g, výtěžek 13 %) ve formě krystalů, b.t. 151-153 °C.

Referenční příklad 11

Matečný louh získaný v referenčním příkladu 10 byl zahuštěn, odparek podroben kolonové chromatografii na silikagelu a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán methyl-Z-2-hydroxyimino-2-fenylacetát (17,8 g, výtěžek 64 %) ve formě oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 3,89 (3H, s), 7,34-7,48 (3H, m), 7,52-7,60 (2H, m), 8,51 (1H, m).

Referenční příklad 12

Ke směsi chloridu hlinitého (59,0 g) a dichlormethanu (500 ml) byl po kapkách při 0 °C přidán ethylchlorglyoxylát (45,4 ml). Po 15 minutách míchání byl po kapkách při 0 °C přidán anisol (40,1 ml) a směs byla míchána 1,5 hodiny při laboratorní teplotě. Reakční směs byla vlita na led (500 g) a pak míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Oddělená dichlormethanová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-4-methoxyfenylglyoxylát (43,6 g, výtěžek 60 %) ve formě oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,42 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 3,90 (3H, s), 4,44 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,98 (2H, d, $J=9,0$ Hz), 8,01 (2H, d, $J=9,0$ Hz).

Referenční příklad 13

Směs ethyl-4-methoxyfenylglyoxylátu (15,0 g), hydrochloridu hydroxylaminu (6,00 g), octanu sodného (8,86 g) a ethanolu (150 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 12 hodin. Reakční směs byla zahuštěna, odparek zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána vodou, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:2 objemově) byl získán ethyl-Z-2-hydroxyimino-2-(4-methoxyfenyl)acetát (8,99 g, výtěžek 56 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla bezbarvé krystaly, b.t. 81-82 °C.

Referenční příklad 14

Z frakce, která při eluci v referenčním příkladě 13 následovala po Z-formě, byl získán ethyl-E-2-hydroxyimino-2-(4-methoxyfenyl)acetát (4,97 g, výtěžek 31 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla bezbarvé krystaly, b.t. 128-129 °C.

Referenční příklad 15

Směs ethylpyruvátu (9,50 g), hydrochloridu hydroxylaminu (6,82 g), octanu sodného (10,1 g) a ethanolu (150 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 17 hodin. Reakční směs byla zahuštěna, odparek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána vodou, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo ethyl-*E*-2-hydroxyiminopropionát (6,33 g, výtěžek 59 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 98-99 °C.

Referenční příklad 16

Směs methyl-3-benzoylpropionátu (15,0 g), hydrochloridu hydroxylaminu (6,50 g) a methanolu (150 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 8 hodin. Reakční směs byla zahuštěna, odparek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána vodou, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán methyl-*E*-4-hydroxyimino-4-fenylbutyrát (14,7 g, výtěžek 91 %) ve formě oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,58-2,67 (2H, m), 3,09-3,17 (2H, m), 3,66 (3H, s), 7,35-7,44 (3H, m), 7,56-7,67 (2H, m), 8,00-8,80 (1H, br s).

Referenční příklad 17

Z frakce, která při eluci v referenčním příkladě 16 následovala po *E*-formě, byl získán methyl-*Z*-4-hydroxyimino-4-fenylbutyrát (1,37 g, výtěžek 8 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla bezbarvé krystaly, b.t. 76-77 °C.

Referenční příklad 18

Směs ethyl-5-oxo-5-fenylpentanoátu (8,00 g), hydrochloridu hydroxylaminu (3,03 g), octanu sodného (4,47 g) a ethanolu (70 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 15 hodin. Reakční směs byla zahuštěna, odparek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána vodou, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán ethyl-*E*-5-hydroxyimino-5-fenylpentanoát (7,55 g, výtěžek 88 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace z hexanu poskytla bezbarvé krystaly, b.t. 28-30 °C.

Referenční příklad 19

K roztoku diethyloxalátu (26,3 g) v diethyletheru (400 ml) byl při -78°C pod dusíkovou atmosférou po kapkách přidán roztok butylmagnesiumchloridu v tetrahydrofuranu (0,90 M, 100 ml). Po jednohodinovém míchání byla reakční směs ohřáta na 0°C a poté byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková. Diethyletherová vrstva byla oddělena, vytřepána nejprve vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethanolu (150 ml) a k tomuto roztoku byl přidán hydrochlorid hydroxylaminu (7,50 g) a octan sodný (11,1 g). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 13 hodin. Reakční směs byla zahuštěna, odparek zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána vodou, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-*E*-2-hydroxyiminohexanoát (11,0 g, výtěžek 71 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace z hexanu poskytla bezbarvé krystaly, b.t. $49-50^{\circ}\text{C}$.

Referenční příklad 20

K roztoku diethyloxalátu (19,6 g) v diethyletheru (400 ml) byl při -78°C pod dusíkovou atmosférou po kapkách přidán roztok isopropylmagnesiumbromidu v tetrahydrofuran (0,67 M, 100 ml). Po jednohodinovém míchání byla reakční směs ohřáta na 0°C , a k ní byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková. Diethyletherová vrstva byla oddělena, vytřepána nejprve vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného, pak nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethanolu (100 ml) a k tomuto roztoku byl přidán hydrochlorid hydroxylaminu (5,59 g) a octan sodný (8,24 g). Směs byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 13 hodin. Reakční směs byla zahuštěna, odparek zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána vodou, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-2-hydroxyimino-3-methylbutyrát (směs *E*- a *Z*-formy). Rekrystalizace z hexanu poskytla ethyl-*E*-2-hydroxyimino-3-methylbutyrát (1,91 g, výtěžek 18 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. $54-55^{\circ}\text{C}$.

NMR (CDCl_3), δ : 1,24 (6H, d, $J=7,0$ Hz), 1,35 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 3,49 (1H, sept, $J=7,0$ Hz), 4,29 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 9,79 (1H, br s).

Referenční příklad 21

Matečný louh *E*-formy získaný v referenčním příkladu 20 byl zahuštěn za vzniku směsi $E:Z = 2,3:1$ (5,69 g, výtěžek 53 %).

Z : NMR (CDCl_3), δ : 1,17 (6H, d, $J=6,6$ Hz), 1,36 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,80 (1H, sept, $J=6,6$ Hz), 4,36 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 9,75 (1H, br s).

Referenční příklad 22

Ke směsi chloridu hlinitého (29,3 g) a dichlormethanu (250 ml) byl po kapkách při 0 °C přidán ethylchloroglyoxylát (22,3 ml). Po 30 minutách míchání byl během 30 minut při 0 °C po kapkách přidán difenylether (63,5 ml), následovalo dvouhodinové míchání, načež byla reakční směs vlita na led (250 g) a míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Dichlormethanová vrstva byla oddělena, vytřepána nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:10 objemově) byl získán ethyl-4-fenoxyfenylglyoxylát (38,0 g, výtěžek 70 %) ve formě oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,42 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 4,44 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,98-7,13 (4H, m), 7,20-7,29 (1H, m), 7,37-7,47 (2H, m), 8,01 (2H, d, $J=9,0$ Hz).

Referenční příklad 23

Směs ethyl-4-fenoxyfenylglyoxylátu (37,9 g), hydrochloridu hydroxylaminu (11,7 g), octanu sodného (17,3 g) a ethanolu (200 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 15 hodin. Reakční směs byla zahuštěna, odparek zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána vodou, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi toluen-hexan, což poskytlo ethyl-*E*-2-hydroxyimino-2-(4-fenoxyfenyl)acetát (11,0 g, výtěžek 28 %) ve formě bezbarvého oleje, b.t. 131-132 °C.

Referenční příklad 24

Matečný louh *E*-formy získané v referenčním příkladu 23 byl zahuštěn, odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-*Z*-2-hydroxyimino-2-(4-fenoxyfenyl)acetát (23,6 g, výtěžek 56 %) ve formě oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,40 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 4,46 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,95-7,08 (4H, m), 7,11-7,20 (1H, m), 7,32-7,42 (2H, m), 7,53 (1H, d, $J=8,8$ Hz), 8,42-8,49 (1H, m).

Referenční příklad 25

Ke směsi chloridu hlinitého (41,6 g) a 1,2-dichlorethanu (300 ml) byl po kapkách při 0 °C přidán ethylchlorglyoxylát (32,0 ml). Po 30 minutách míchání byl při 0 °C přidán 4-fluorbenzen (25,0 ml). Po 2 hodinách míchání při 40 °C byla reakční směs vlita na led (300 g) a vzniklá směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. 1,2-Dichlorethanová vrstva byla oddělena, vytřepána nasyceným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethanolu (300 ml), smíchán s hydrochloridem hydroxylaminu (21,7 g) a octanem sodným (32,0 g), a pak zahříván k varu pod zpětným chladičem 20 hodin. Reakční směs byla zahuštěna, odparek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána vodou, vysušena (MgSO₄) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán ethyl-*Z*-2-(4-fluorfenyl)-2-hydroxyiminoacetát (3,82 g, výtěžek 6 %) ve formě oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 1,40 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 4,46 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,05-7,14 (2H, m), 7,52-7,61 (2H, m), 8,37 (1H, s).

Referenční příklad 26

Z frakce, která při eluci v referenčním příkladě 25 následovala po *Z*-formě, byl získán ethyl-*E*-2-(4-fluorfenyl)-2-hydroxyiminoacetát (2,45 g, výtěžek 5 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla bezbarvé krystaly, b.t. 117-118 °C.

Referenční příklad 27

Ke směsi chloridu hlinitého (41,6 g) a 1,2-dichlorethanu (300 ml) byl po kapkách při 0 °C přidán ethylsukcynylchlorid (40,8 ml). Po 30 minutách míchání byl při 0 °C přidán 4-fluorbenzen. Po 15 hodinách míchání při 60 °C byla reakční směs vlita na led (500 g) a vzniklá směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. 1,2-Dichlorethanová vrstva byla oddělena, vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethanolu (300 ml), smíchán s hydrochloridem hydroxylaminu (21,7 g) a octanem sodným (32,0 g), a pak zahříván k varu pod zpětným chladičem 20 hodin. Reakční směs byla zahuštěna, odparek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána vodou, vysušena (MgSO₄) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-*E*-4-(4-fluorfenyl)-4-hydroxyiminobutyrate (7,45 g, výtěžek 12 %) ve formě oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,23 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,56-2,65 (2H, m), 3,05-3,14 (2H, m), 4,11 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,01-7,14 (2H, m), 7,56-7,66 (2H, m), 8,05-8,40 (1H, br s).

Referenční příklad 28

K roztoku 3-fenoxybenzylalkoholu (25,0 g) a triethylaminu (26,3 ml) v ethylacetátu (300 ml) byl po kapkách při 0 °C přidán methansulfonylchlorid. Po 1 hodině míchání byla reakční směs vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v acetonu (300 ml), smíchán s jodidem sodným (37,5 g) a pak míchán 1 hodinu. Reakční směs byla zahuštěna, odparek byl zředěn vodou a pak extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána vodou, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v dimethylsulfoxidu (100 ml) a míchána 15 hodin s kyanidem sodným (7,35 g) při laboratorní teplotě. Reakční směs byla zředěna ethylacetátem, vytřepána vodou, sušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:7 objemově) byl získán 3-fenoxyfenylacetonitril (8,36 g, výtěžek 32 %) ve formě oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 3,72 (2H, s), 6,90-7,20 (6H, m), 7,28-7,43 (3H, m).

Referenční příklad 29

K roztoku ethoxidu sodného připraveného ze sodíku (1,09 g) a ethanolu (20 ml) byl po kapkách při 0 °C přidán roztok 3-fenoxyfenylacetonitrilu (8,30 g) v ethanolu (15 ml) a pak rovněž po kapkách isoamylnitrit (7,99 ml). Po 15 hodinách míchání při laboratorní teplotě byl přidán diethylether a směs byla promývána postupně 1 N HCl, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Diethyletherová vrstva byla sušena (MgSO_4), zahuštěna a odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu. Krystaly získané z frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo 2-hydroxyimino-2-(3-fenoxyfenyl)acetonitril (4,25 g, výtěžek 45 %) ve formě slabě žlutých krystalů - směs *E*- a *Z*-formy, b.t. 124-125 °C.

Referenční příklad 30

Směs 2-hydroxyimino-2-(3-fenoxyfenyl)acetonitrilu (3,00 g), hydroxidu draselného (3,40 g), ethanolu (15 ml) a vody (15 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 24 hodin. Reakční směs byla okyselena 1 N HCl a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová

vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Reakční směs byla rozpuštěna v methanolu (30 ml), smíchána s koncentrovanou kyselinou sírovou (v katalytickém množství) a pak zahřívána k varu pod zpětným chladičem 24 hodin. Reakční směs byla spojena s vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:2 objemově) byl získán methyl-Z-2-hydroxyimino-2-(3-fenoxyfenyl)acetát (1,14 g, výtěžek 33 %) ve formě oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 3,95 (3H, s), 6,99-7,18 (4H, m), 7,24-7,28 (2H, m), 7,31-7,41 (3H, m), 8,33 (1H, s).

Referenční příklad 31

Z frakce, která při eluci v referenčním příkladě 30 následovala po Z-formě, byl získán methyl-E-2-hydroxyimino-2-(3-fenoxyfenyl)acetát (746 mg, výtěžek 22 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla bezbarvé krystaly, b.t. 122-123 °C.

Referenční příklad 32

Roztok 4-bromfenylmagnesiumbromidu připraveného z *p*-dibrombenzenu (25,0 g), hořčíku (2,43 g) a diethyletheru (250 ml) byl přidán po kapkách při -78 °C pod dusíkovou atmosférou k roztoku diethyloxalátu (32,5 g) v diethyletheru (250 ml). Po 1 hodině míchání byla reakční směs ohřáta na 0 °C a k ní byla přidána 1 N HCl. Diethyletherová vrstva byla oddělena, vytřepána vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:15 objemově) byl získán olej. Tento olej byl rozpuštěn v ethanolu (100 ml), spojen s hydrochloridem hydroxylaminu (4,17 g) a octanem sodným (6,15 g) a pak zahříván k varu pod zpětným chladičem 18 hodin. Reakční směs byla zahuštěna, odparek byl zředěn vodou a extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a pak zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi isopropylether-hexan, což poskytlo ethyl-E-2-(4-bromfenyl)-2-hydroxyiminoacetát (4,31 g, výtěžek 16 %) ve formě krystalů, b.t. 163-164 °C.

Referenční příklad 33

Z frakce, která při eluci v referenčním příkladě 32 následovala po *E*-formě, byl získán ethyl-*Z*-2-(4-bromfenyl)-2-hydroxyiminoacetát (5,31 g, výtěžek 20 %) ve formě oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 1,40 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 4,55 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,43 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,54 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 8,47 (1H, s).

Referenční příklad 34

K roztoku ethoxidu sodného připraveného ze sodíku (7,22 g) a ethanolu (400 ml) byl přidán fenylacetát ethylnatý (25,8 g) a diethyloxalát (45,9 g), a směs byla míchána 1,5 hodiny při 70 °C při oddělování ethanolu. Reakční směs byla spojena s ethylacetátem (500 ml) a 1 N HCl (350 ml). Ethylacetátová vrstva byla oddělena, vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn ve směsi dimethylsulfoxid (150 ml)-voda (15 ml), smíchán s chloridem sodným (9,18 g), a vzniklá směs byla míchána 1,5 hodiny při 130 °C. Reakční směs byla zředěna vodou a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethanolu (100 ml), smíchán s hydroxylaminem (3,34 g) a octanem sodným (4,92 g), a směs pak byla zahřívána 17 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla zahuštěna, k odparku byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a pak zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán ethyl-*E*-2-hydroxyimino-3-fenylpropionát (6,94 g, výtěžek 21 %) ve formě krystalů. Rekrytalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla bezbarvé krystaly, b.t. 54-55 °C.

Referenční příklad 35

K diethyletherovému roztoku (400 ml) 3-brompyridinu (25,7 g) bylo při -78 °C během jedné hodiny přidáno pod dusíkovou atmosférou po kapkách *n*-butyllithium (1,6 N hexanový roztok). Po 30 minutách míchání byl při -78 °C během jedné hodiny přidán po kapkách diethyletherový roztok (100 ml) diethyloxalátu. Reakční směs byla dále míchána 30 minut, ohřáta na 0 °C, a pak k ní byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková (200 ml). Po 30 minutách míchání byl přidán hydrogenuhličitan sodný do neutrální reakce reakční směsi. Organická vrstva byla oddělena, vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a

zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:1 objemově) byl získán ethyl-3-pyridylglyoxylát (13,1 g, výtěžek 45 %).

NMR (CDCl_3), δ : 1,45 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 4,48 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,45-7,53 (1H, m), 8,33-8,41 (1H, m), 8,85-8,90 (1H, m), 9,26-9,29 (1H, m).

Referenční příklad 36

Směs ethyl-3-pyridylglyoxylátu (6,00 g), hydrochloridu hydroxylaminu (2,79 g), octanu sodného (4,13 g) a ethanolu (80 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 15 hodin. Reakční směs byla zahuštěna, k odparku byla přidána voda, a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Získané krystaly byly rekrystalizovány z ethylacetátu za vzniku ethyl-2-hydroxyimino-2-(3-pyridyl)acetátu ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 172-173 °C.

Referenční příklad 37

Matečný louh z referenčního příkladu 36 byl zahuštěn a odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (3:2 objemově) byly získány krystaly. Tyto krystaly byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan za vzniku ethyl-2-hydroxyimino-2-(3-pyridyl)acetátu (1,55 g, výtěžek 24 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 137-138 °C.

Referenční příklad 38

K roztoku ethoxidu sodného připraveného ze sodíku (2,51 g) a ethanolu (40 ml) byl při 0 °C přidán po kapkách nejprve roztok 2-(3-bromfenyl)acetonitrilu (17,8 g) v ethanolu (30 ml) a pak isoamylnitrit (18,3 ml). Po 18 hodinách míchání při laboratorní teplotě byl přidán diethylether, a směs byla vytřepána postupně 1 N kyselinou chlorovodíkovou, vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Diethyletherová vrstva byla vysušena (MgSO_4), zahuštěna, odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:1 objemově) byl získán 2-(3-bromfenyl)-2-(hydroxyimino)acetonitril (19,9 g, výtěžek 97 %) ve formě oranžové pasty. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla oranžové krystaly, b.t. 91-93 °C.

Referenční příklad 39

1,2-dibromethanový roztok (12 ml) bromu (5,43 ml) byl během 3 hodin přidán po kapkách k refluxujícímu 1,2-dibromethanovému roztoku (40 ml) 3-methylbenzofenonu (20,0 g). Po 30 minutách refluxu byla reakční směs zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v dimethylsulfoxidu (100 ml) a míchán 2 hodiny při laboratorní teplotě s kyanidem sodným (7,50 g). Reakční směs byla zředěna vodou a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán 2-(3-benzoylphenyl)acetonitril (13,8 g, výtěžek 61 %) ve formě žlutého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 3,84 (2H, s), 7,46-7,68 (5H, m), 7,73-7,83 (4H, m).

Referenční příklad 40

K roztoku ethoxidu sodného připraveného ze sodíku (1,70 g) a ethanolu (40 ml) byl při 0 °C přidán po kapkách nejprve roztok 2-(3-benzoylphenyl)acetonitrilu (13,6 g) v ethanolu (30 ml) a poté isoamylnitrit (12,4 ml). Po 15 hodinách míchání při laboratorní teplotě byla reakční směs zředěna ethylacetátem a vytřepána postupně 1 N kyselinou chlorovodíkovou a nasyceným vodným roztokem chloridu sodného. Ethylacetátová vrstva byla vysušena (MgSO_4) a zahuštěna, čímž byl získán 2-(3-benzoylphenyl)-2-(hydroxyimino)acetonitril (15,2 g, výtěžek 99 %) ve formě krystalů. Rekrytalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla isomer 2-(3-benzoylphenyl)-2-(hydroxyimino)acetonitrilu ve formě krystalů, b.t. 175-176 °C.

Referenční příklad 41

Matečný louh z referenčního příkladu 40 byl zahuštěn a odparek byl rekrytalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byl získán jiný isomer 2-(3-benzoylphenyl)-2-(hydroxyimino)acetonitrilu ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 147-148 °C.

Referenční příklad 42

Směs 2-(3-bromphenyl)-2-(hydroxyimino)acetonitrilu (19,0 g), 4 N vodného roztoku hydroxidu draselného (100 ml) a 2-methoxyethanolu (100 ml) byla zahřívána 4 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu, ke směsi byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková tak, aby byl roztok kyselý, a ten byl extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu

sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethanolu (200 ml) a pak byla přidána koncentrovaná kyselina sírová (katalytické množství). Reakční směs byla zahřívána 48 hodin k varu pod zpětným chladičem, ochlazená na laboratorní teplotu, vlita do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán ethyl-Z-2-(3-bromfenyl)-2-(hydroxyimino)acetát (3,31 g, výtěžek 14 %) ve formě světle hnědého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,41 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 4,47 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,23-7,32 (1H, m), 7,45-7,60 (2H, m), 7,72-7,75 (1H, m), 8,56 (1H, br s).

Referenční příklad 43

Z frakce, která při eluci v referenčním příkladě 42 následovala po Z-formě, byl získán ethyl-E-2-(3-bromfenyl)-2-(hydroxyimino)acetát ve formě krystalů. Rekrytalizace ze směsí ethylacetát-hexan poskytla bezbarvé krystaly (1,52 g, výtěžek 7 %), b.t. 113-114 °C.

Referenční příklad 44

Směs 2-(3-benzoylphenyl)-2-(hydroxyimino)acetonitrilu (14,5 g), 4 N vodného roztoku hydroxidu draselného (80 ml) a ethanolu (80 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 20 hodin. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu, pak k ní byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková tak, aby byl roztok kyselý, a ten byl extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethanolu (150 ml) a ke vzniklému roztoku byla přidána koncentrovaná kyselina sírová (katalytické množství). Reakční směs byla zahřívána 15 hodin k varu pod zpětným chladičem, ochlazená na laboratorní teplotu, vlita do nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:2 objemově) byl získán ethyl-Z-2-(3-benzoylphenyl)-2-(hydroxyimino)acetát (2,48 g, výtěžek 14 %) ve formě světle hnědého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,38 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 4,45 (2H, q, $K=7,1$ Hz), 7,30-7,66 (4H, m), 7,70-8,00 (5H, m), 8,66 (1H, br s).

Referenční příklad 45

Z frakce, která při eluci v referenčním příkladě 44 následovala po Z-formě, byl získán ethyl-*E*-2-(3-benzoylphenyl)-2-(hydroxyimino)acetát ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla oranžové krystaly (1,70 g, výtěžek 10 %), b.t. 109-110 °C.

Referenční příklad 46

Ke směsi chloridu hlinitého (14,7 g) a dichlormethanu (120 ml) byl po kapkách při 0 °C přidán ethylsukcinylochlord (14,3 ml). Po 30 minutách míchání byla tato směs přidána po kapkách při 0 °C k roztoku difenyletheru (34,0 g) v dichlormethanu (50 ml). Po 3 hodinách míchání byla reakční směs vlita na led (200 g) a míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Dichlormethanová vrstva byla oddělena, vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethanolu (150 ml), a k tomuto roztoku byl přidán hydrochlorid hydroxylaminu (8,34 g) a octan sodný (12,3 g). Po 15 hodinách refluxu byla reakční směs zahuštěna, k odparku byla přidána voda a vzniklá směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-*E*-4-(hydroxyimino)-4-(4-fenoxyfenyl)butyrát (10,5 g, výtěžek 34 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 1,23 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,57-2,66 (2H, m), 3,06-3,15 (2H, m), 4,12 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,97-7,19 (5H, m), 7,31-7,42 (2H, m), 7,59 (2H, d, $J=9,2$ Hz), 7,90-8,60 (1H, br).

Referenční příklad 47

Směs 2-chlorpyrimidinu (20,8 g) a 2-(methylamino)ethanolu (180 ml) byla zahřívána 15 hodin při 120 °C, a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu, vytřepán nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen (MgSO₄) a zahuštěn. Odparek byl destilován za sníženého tlaku, což poskytlo 2-(methyl-2-pyrimidylamino)ethanol (24,6 g, výtěžek 88 %) ve formě bezbarvého oleje, b.v. 130-132 °C/1-1,5 torr.

Referenční příklad 48

K roztoku 2-(methyl-2-pyrimidylamino)ethanolu (15,3 g) v *N,N*-dimethylformamidu (400 ml) byl při laboratorní teplotě pod dusíkovou atmosférou přidán hydrid sodný (60%

suspenze v oleji, 4,40 g) a směs byla míchána 1 hodinu. Poté byl přidán po kapkách roztok 4-fluorbenzaldehydu (13,6 g) v *N,N*-dimethylformamidu (100 ml) a výsledná směs byla míchána 15 hodin při laboratorní teplotě. Reakční směs byla vlita na led (200 g) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu, vytřepán nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen (MgSO_4) a zahuštěn. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:1 objemově) byl získán 4-[2-(methyl-2-pyrimidylamino)ethoxy]benzaldehyd (18,4 g, výtěžek 72 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla bezbarvé krystaly, b.t. 74-75 °C.

Referenční příklad 49

K roztoku 4-[2-(methyl-2-pyrimidylamino)ethoxy]benzaldehydu (16,6 g) ve směsi methanol (40 ml)-tetrahydrofuran (40 ml) byl po částech při 0 °C přidán borohydrid sodný (1,22 g). Po 1 hodině míchání byla k reakční směsi přidána voda a směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystalický odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo 4-[2-(methyl-2-pyrimidylamino)ethoxy]benzylalkohol (15,3 g, výtěžek 91 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 73-74 °C.

Referenční příklad 50

Směs 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (5,00 g), *N*-hydroxyftalimidu (2,59 g), uhličitanu draselného (4,40 g) a *N,N*-dimethylformamidu (50 ml) byla míchána 20 hodin při laboratorní teplotě, načež byla přidána voda (500 ml). Vzniklé krystaly byly odfiltrovány a promyty vodou, což poskytlo *N*-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxy]ftalimid (6,49 g, výtěžek 93 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 155-156 °C.

Referenční příklad 51

K roztoku 2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)ethanolu (3,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (60 ml) byl při laboratorní teplotě pod dusíkovou atmosférou přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 649 mg), a vzniklá směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po kapkách byl přidán roztok 4-fluorbenzaldehydu (2,02 g) v *N,N*-dimethylformamidu (15 ml) a směs byla míchána při laboratorní teplotě 12 hodin. Reakční směs byla nalita na led (50 g) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu, vytřepán nasyceným vodným roztokem chloridu sodného,

vysušen (MgSO_4) a zahuštěn. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (20 ml), ke vzniklému roztoku byl při 0 °C přidán borohydrid sodný (321 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání vody byla tato směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v toluenu (20 ml), ke vzniklému roztoku byl při 0 °C přidán thionylchlorid a výsledná směs byla míchána 1 hodinu. Reakční směs byla zahuštěna a vzniklé krystaly byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo 4-[2-(4-chlormethylfenoxy)ethyl]-5-methyl-2-fenyloxazol (2,51 g, výtěžek 52 %) ve formě světle žlutých krystalů, b.t. 93-94 °C.

Referenční příklad 52

K roztoku *N*-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxy]ftalimidu (5,22 g) ve směsi ethanolu (40 ml) a tetrahydrofuranu (40 ml) byl přidán hydrazin monohydrát (1,15 ml) a směs byla zahřívána 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu, zředěna vodným roztokem uhličitanu draselného a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Získané krystaly byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyamin (3,32 g, výtěžek 90 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 68-69 °C.

Referenční příklad 53

Směs 5-chlor-2-(chlormethyl)imidazol[1,2-*a*]pyridin hydrochloridu (3,00 g), 4-hydroxybenzaldehydu (1,81 g), uhličitanu draselného (6,124 g) a *N,N*-dimethylformamidu (30 ml) byla míchána 15 hodin při laboratorní teplotě, vlita do vody a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Takto získané krystaly byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo 4-(5-chlorimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzaldehyd (3,55 g, výtěžek 98 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 126-130 °C.

Referenční příklad 54

K roztoku 4-(5-chlorimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzaldehydu (3,52 g) ve směsi methanolu (10 ml) a tetrahydrofuranu (50 ml) byl přidán borohydrid sodný (232 mg). Po

1 hodině míchání byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Takto získané krystaly byly rekrystalizovány z ethylacetátu, což poskytlo 4-(5-chlorimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzylalkohol (2,34 g, výtěžek 66 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 169-171 °C.

Referenční příklad 55

Ke směsi 4-(5-chlorimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzylalkoholu (1,97 g), triethylaminu (1,15 ml) a toluenu (50 ml) byl při 0 °C přidán thionylchlorid (0,597 ml). Po 1 hodině míchání byla přidána voda a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Takto získané krystaly byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo 5-chlor-2-(4-chlormethylfenoxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridin (1,10 g, výtěžek 52 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 114-115 °C.

Referenční příklad 56

K roztoku kyseliny 2-pyridinkarboxylové (5,00 g) v tetrahydrofuranu (200 ml) byl při 0 °C přidán karbonyldiimidazol (7,25 g). Po 2 hodinách míchání při laboratorní teplotě byla tato směs přidána po kapkách během 1 hodiny při -78 °C k roztoku lithiovaného *tert*-butylacetátu připraveného z *tert*-butylacetátu (17,5 ml) a diisopropylamidu lithného (2 N roztok v tetrahydrofuranu, 65 ml). Po 15 minutách míchání byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková (250 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (100 ml), k roztoku byl při 0 °C přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 1,06 g) a reakční směs byla míchána 10 minut. Dále byl přidán bromacetát ethylnatý (2 ml), směs byla míchána 8 hodin při 0 °C, a po přidání 0,1 N kyseliny chlorovodíkové (300 ml) byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:5 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna v toluenu (200 ml) a po přidání kyseliny *p*-toluensulfonové (2,00 g) byla reakční směs míchána 20 hodin při 80 °C. Po přidání nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu

sodného byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:2 objemově) byl získán ethyl-4-oxo-4-(2-pyridyl)butyrát (1,56 g, výtěžek 19 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,26 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,76 (2H, d, $J=6,7$ Hz), 3,57 (2H, d, $J=6,7$ Hz), 4,16 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,48 (1H, dd, $J=4,8, 7,6$ Hz), 7,84 (1H, dt, $J=1,8, 7,6$ Hz), 8,05 (1H, d, $J=7,6$ Hz), 8,69 (1H, dd, $J=1,8, 4,8$ Hz).

Referenční příklad 57

K roztoku kyseliny 2-furankarboxylové (5,00 g) v tetrahydrofuranu (50 ml) byl při laboratorní teplotě přidán oxalylchlorid (4,47 ml) a *N,N*-dimethylformamid (katalytické množství), reakční směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (20 ml) a vzniklý roztok byl přidán po kapkách během 1 hodiny při -78°C k roztoku lithiovaného *tert*-butylacetátu připraveného z *tert*-butylacetátu (19,3 ml) a diisopropylamidu lithného (2 N roztok v tetrahydrofuranu, 72 ml). Po 15 minutách míchání byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková (250 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:5 objemově) byly získány krystaly. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla *tert*-butyl-3-(2-furyl)-3-oxopropionát (3,28 g, výtěžek 35 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. $74-75^\circ\text{C}$.

Referenční příklad 58

K roztoku *tert*-butyl-3-(2-furyl)-3-oxopropionátu (3,01 g) v tetrahydrofuranu (80 ml) byl při 0°C přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 629 mg) a směs byla míchána 10 minut. Po přidání ethylbromacetátu (1,51 ml) byla směs míchána 4 hodiny při laboratorní teplotě a po přidání 0,1 N kyseliny chlorovodíkové (200 ml) byla výsledná směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:5 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna v toluenu (150 ml) a po přidání kyseliny trifluoroctové (2,64 ml) byla reakční směs míchána 6 hodin při 90°C . Po přidání nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného

byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán ethyl-4-(2-furyl)-4-oxobutyrate (2,22 g, výtěžek 79 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,27 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,74 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 3,18 (2H, t, $J=6,7$ Hz), 4,15 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 6,53-6,57 (1H, m), 7,23 (1H, d, $J=3,6$ Hz), 7,59 (1H, d, $J=1,8$ Hz).

Referenční příklad 59

K roztoku kyseliny nikotinové (5,00 g) v tetrahydrofuranu (100 ml) byl při 0 °C přidán karbonyldiimidazol (7,25 g). Po 2 hodinách míchání při laboratorní teplotě byla tato směs při -78 °C přidána po kapkách během 1 hodiny k roztoku lithiovaného *tert*-butylacetátu připraveného z *tert*-butylacetátu (17,5 ml) a diisopropylamidu lithného (2 N roztok v tetrahydrofuranu, 65 ml). Po 15 minutách míchání byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková (250 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Po rozpuštění odparu v tetrahydrofuranu (100 ml) byl při 0 °C přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 1,38 g) a vzniklá směs byla míchána 10 minut. Po přidání ethylbromacetátu (3,33 ml) byla reakční směs míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě, a pak byla přidána 0,1 N kyselina chlorovodíková (350 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:1 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna v toluenu (150 ml), k tomuto roztoku byla přidána kyselina trifluoroctová (7,68 ml) a výsledná směs byla míchána 4 hodiny při 90 °C. Po přidání nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:1 objemově) byl získán ethyl-4-oxo-4-(3-pyridyl)butyrát (3,39 g, výtěžek 38 %) ve formě olejovité kapaliny.

NMR (CDCl_3), δ : 1,28 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,79 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 3,33 (2H, t, $J=6,6$ Hz), 4,17 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,43 (1H, dd, $J=4,8, 8,0$ Hz), 8,23-8,30 (1H, m), 8,80 (1H, dd, $J=1,6, 4,8$ Hz), 9,22 (1H, d, $J=2,2$ Hz).

Referenční příklad 60

K roztoku kyseliny 4-pyridinkarboxylové (5,00 g) v tetrahydrofuranu (80 ml) byl při 0 °C přidán karbonyldiimidazol (7,25 g). Po 2 hodinách míchání při laboratorní teplotě byla tato směs přidána po kapkách během 1 hodiny při -78 °C k roztoku lithiovaného *tert*-butylacetátu připraveného z *tert*-butylacetátu (17,5 ml) a diisopropylamidu lithného (2 N roztok v tetrahydrofuranu, 65 ml). Po 15 minutách míchání byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková (250 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna v tetrahydrofuranu (100 ml), ke vzniklému roztoku byl při 0 °C přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 1,16 g) a tato výsledná směs byla míchána 10 minut. Pak byl přidán ethylbromacetát (2,88 ml), vzniklá směs byla míchána 24 hodin při laboratorní teplotě a po přidání 0,1 N kyseliny chlorovodíkové (300 ml) byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:1 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna v toluenu (120 ml) a vzniklý roztok byl míchán s kyselinou trifluoroctovou (5,64 ml) 6 hodin při 90 °C. Po přidání nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:1 objemově) byl získán ethyl-4-oxo-4-(4-pyridyl)butyrát (2,61 g, výtěžek 31 %) ve formě světle hnědé olejovité kapaliny.

NMR (CDCl₃), δ : 1,27 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,78 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 3,30 (2H, t, $J=6,5$ Hz), 4,17 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,76 (2H, d, $J=6,2$ Hz), 8,83 (2H, d, $J=6,2$ Hz).

Referenční příklad 61

K roztoku 3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzaldehydu (18,3 g) ve směsi methanolu (50 ml) a tetrahydrofuranu (100 ml) byl po částech při 0 °C přidán borohydrid sodný (1,18 g). Po 30 minutách míchání byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly z odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, čímž

byl získán 3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzylalkohol (15,5 g, výtěžek 84 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 101-102 °C.

Referenční příklad 62

Ke směsi 3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzylalkoholu (15,0 g) a toluenu (200 ml) byl po kapkách při 0 °C přidán thionylchlorid (4,45 ml). Po 1 hodině míchání při laboratorní teplotě byla přidána voda a pak byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byl izolován 4-(3-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazol (13,4 g, výtěžek 84 %) ve formě světle žlutých krystalů, b.t. 79-80 °C.

Referenční příklad 63

Směs 4-(3-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (8,00 g), *N*-hydroxyftalimidu (4,13 g), uhličitanu draselného (7,05 g) a *N,N*-dimethylformamidu (80 ml) byla míchána 20 hodin při laboratorní teplotě, načež byla přidána voda (800 ml). Vzniklé krystaly byly odfiltrovány a promyty vodou, čímž byl izolován *N*-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxy]ftalimid (10,1 g, výtěžek 90 %) ve formě světle hnědých krystalů, b.t. 146-147 °C.

Referenční příklad 64

K roztoku *N*-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxy]ftalimidu (3,00 g) ve směsi ethanolu (25 ml) a tetrahydrofuranu (25 ml) byl přidán hydrazin monohydrát (0,661 ml) a směs byla zahřívána 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán vodný roztok uhličitanu draselného a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byl izolován 3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyamin (2,04 g, výtěžek 97 %) ve formě světle žlutých krystalů, b.t. 81-83 °C.

Referenční příklad 65

Směs 2-aminopyridinu (12,5 g), 1,3-dichlor-2-propanonu (17,7 g) a acetonitrilu (100 ml) byla zahřívána 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem a pak zahuštěna. K odparku byl přidán

nasycený vodný roztok hydrogenuhličitanu sodného a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (3:2 objemově) byly získány krystaly. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla 2-chlormethylimidazo[1,2-*a*]pyridin (7,52 g, výtěžek 34 %) ve formě světle žlutých krystalů, b.t. 93-94 °C.

Referenční příklad 66

K roztoku kyseliny 6-oxo-6-fenylhexanové (1,00 g) v tetrahydrofuranu (15 ml) byl při laboratorní teplotě přidán oxalylchlorid (0,508 ml) a *N,N*-dimethylformamid (katalytické množství), vzniklá směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethylacetátu (25 ml) a vzniklý roztok byl při 0 °C přidán po kapkách k míchané směsi 25% vodného amoniaku (20 ml) a ethylacetátu (25 ml). Po 2 hodinách míchání při laboratorní teplotě byla přidána voda (200 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byl izolován 6-oxo-6-fenylhexanamid (885 mg) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 113-114 °C.

Referenční příklad 67

K roztoku ethoxidu sodného připraveného ze sodíku (9,85 g) a ethanolu (300 ml) byla přidána směs acetofenonu (25,0 ml) a diethyloxalátu (58,3 ml) a výsledná směs byla zahřívána 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla zahuštěna, zředěna 1 N kyselinou chlorovodíkovou (450 ml) a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v ethanolu (250 ml), k roztoku byl přidán hydroxylamin hydrochlorid (44,6 g) a reakční směs byla refluxována 1 hodinu. Reakční směs byla zahuštěna a po přidání vody extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byl izolován ethyl-5-fenylisoxazol-3-karboxylát (31,5 g, výtěžek 70 %) ve formě světle hnědých krystalů, b.t. 46-47 °C.

Referenční příklad 68

K roztoku α -chlorbenzaldehydoxidu (4,04 g) a 2-propin-1-olu (1,66 ml) v tetrahydrofuranu (130 ml) byl přidán triethylamin (7,28 ml) a reakční směs byla míchána 4 dny při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byl izolován (3-fenyl-5-isoxazolyl)methanol (3,42 g, výtěžek 75 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 48-49 °C.

Referenční příklad 69

K suspenzi lithiualuminiumhydridu (2,62 g) v diethyletheru (50 ml) byl při 0 °C přidán po kapkách roztok ethyl-5-fenylisoxazol-3-karboxylátu (20,0 g) v diethyletheru (50 ml). Po 1 hodině míchání byla přidána nejprve opatrně voda, poté 1 N kyselina chlorovodíková (200 ml) a pak byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byl izolován (5-fenyl-3-isoxazolyl)methanol (15,2 g, výtěžek 94 %) ve formě světle žlutých krystalů, b.t. 101-102 °C.

Referenční příklad 70

K roztoku (3-fenyl-5-isoxazolyl)methanolu (2,89 g) v toluenu (10 ml) byl přidán thionylchlorid (2,41 ml) a tato směs byla míchána 1 hodinu při 60 °C. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byl izolován 5-(chlormethyl)-3-fenylisoxazol (2,75 g, výtěžek 86 %) ve formě světle hnědých krystalů, b.t. 69-70 °C.

Referenční příklad 71

K roztoku (5-fenyl-3-isoxazolyl)methanolu (12,1 g) v toluenu (50 ml) byl přidán thionylchlorid (7,55 ml) a vzniklá směs byla míchána 3 hodiny při 80 °C. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byl izolován 3-(chlormethyl)-5-fenylisoxazol (11,8 g, výtěžek 88 %) ve formě světle žlutých krystalů, b.t. 46-47 °C.

Referenční příklad 72

Ke směsi 4-hydroxybenzaldehydu (50,0 g), uhličitanu draselného (84,9 g) a *N,N*-dimethylformamidu (150 ml) byl při 0 °C přidán methylchlormethylether (34,2 ml) a tato směs byla míchána 11 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn ve směsi tetrahydrofuranu (300 ml) a methanolu (50 ml), a ke vzniklému roztoku byl při 0 °C přidán po částech borohydrid sodný (7,76 g). Po 30 minutách míchání byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:3 objemově) byl získán 4-methoxymethoxybenzylalkohol (56,7 g, výtěžek 82 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 3,48 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,18 (2H, s), 7,03 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,30 (2H, d, $J=8,8$ Hz).

Referenční příklad 73

K roztoku 4-methoxymethoxybenzylalkoholu (50,0 g), *N*-hydroxyftalimidu (44,1 g) a trifenyfosfinu (83,7 g) v tetrahydrofuranu (900 ml) byl při laboratorní teplotě přidán po kapkách diethylazodikarboxylát (40 % roztok v toluenu, 142 g), směs byla míchána 1 hodinu a pak zahuštěna. Pro odstranění trifenyfosfinoxidu byl odparek podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:5 objemově) byly získány krystaly. Tyto krystaly byly promyty směsí ethylacetát-hexan (1:5 objemově) a pak rozpuštěny ve směsi tetrahydrofuranu (200 ml) a ethanolu (50 ml). Po přidání hydrazin monohydrátu (33,7 ml) byl vzniklý roztok zahříván k refluxu 3 hodiny. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu a po přidání vodného roztoku uhličitanu draselného byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. K odparku byl přidán isopropylether a vzniklý roztok byl zfiltrován pro odstranění nerozpustných podílů. Filtrát byl zahuštěn, čímž byl izolován 4-methoxymethoxybenzyloxyamin (28,9 g, výtěžek 58 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 3,48 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,18 (2H, s), 7,04 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,30 (2H, d, $J=8,6$ Hz).

Referenční příklad 74

Směs 4-methoxymethoxybenzyloxyaminu (4,99 g), methyl-4-oxo-4-fenylbutyrátu (5,71 g), kyseliny octové (5,10 ml), octanu sodného (4,87 g) a methanolu (200 ml) byla zahřívána 15 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu, zahuštěna, a po přidání zředěné kyseliny chlorovodíkové k odparku byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn ve směsi tetrahydrofuranu (50 ml) a methanolu (5 ml). K tomuto roztoku byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková (10 ml) a směs byla zahřívána 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu a po přidání vody byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:5 objemově) byl získán methyl-*E*-4-(4-hydroxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrát (4,24 g, výtěžek 50 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,50-2,59 (2H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,97-5,05 (1H, m), 5,14 (2H, s), 6,82 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,25-7,38 (5H, m), 7,59-7,65 (2H, m).

Referenční příklad 75

K roztoku ethylesteru kyseliny benzoyloctové (10,0 g) v *N,N*-dimethylformamidu (100 ml) byl při 0 °C přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 2,18 g) a směs byla míchána 30 minut. Po přidání methyljodidu (3,89 ml) byla směs míchána 1 hodinu. K této směsi byl znovu přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 2,18 g) a směs míchána 30 minut. Po opětovném přidání methyljodidu (3,89 ml) byla míchána 1 hodinu. Pak byla reakční směs vlita do 0,05 N kyseliny chlorovodíkové (1000 ml) a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:20 objemově) byl získán ethyl-2,2-dimethyl-3-oxo-fenylpropionát (7,37 g, výtěžek 64 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,05 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,55 (6H, s), 4,12 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 7,37-7,58 (3H, m), 7,81-7,87 (2H, m).

Referenční příklad 76

Směs 4-chlormethyl-5-methyl-2-fenyloxazol (15,6 g), methyl-4-hydroxyfenylacetátu (12,5 g), uhličitanu draselného (20,8 g) a *N,N*-dimethylformamidu (80 ml) byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán methyl-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)fenylacetát (23,8 g výtěžek 94 %) ve formě krystalů. Tyto krystaly byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo bezbarvé krystaly, b.t. 74-75 °C.

Referenční příklad 77

Směs methyl-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)fenylacetátu (23,2 g), monohydrátu hydroxidu lithného (4,33 g), tetrahydrofuranu (100 ml), vody (60 ml) a methanolu (40 ml) byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (103 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány z acetonu, čímž byla izolována kyselina 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)fenyloctová (21,9 g, výtěžek 98 %), b.t. 181-183 °C.

Referenční příklad 78

Ke směsi methyl-8-chlor-8-oxooktanoátu (2,00 g) a anisolu (5 ml) byl při 0 °C přidán chlorid hlinitý (2,58 g). Po 14 hodinách míchání při laboratorní teplotě byla reakční směs vlita na led (50 g), vzniklá směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě a extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, čímž byl získán methyl-8-(4-methoxyfenyl)-8-oxooktanoát (2,37 g, výtěžek 88 %) ve formě krystalů. Tyto krystaly byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo bezbarvé krystaly, b.t. 57-58 °C.

Referenční příklad 79

Ke směsi 4-hydroxybenzaldehydu (17,8 g), imidazolu (19,8 g) a *N,N*-dimethylformamidu (100 ml) byl přidán *tert*-butyldimethylsilylchlorid (24,1 g). Po 2 hodinách míchání byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným

vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn ve směsi tetrahydrofuranu (300 ml) a methanolu (40 ml), a k tomuto roztoku byl po částech při 0 °C přidán borohydrid sodný (11,1 g). Po 30 minutách míchání byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzylalkohol (27,7 g, výtěžek 79 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 0,19 (6H, s), 0,98 (9H, s), 4,61 (2H, s), 6,83 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,23 (2H, d, $J=8,4$ Hz).

Referenční příklad 80

K roztoku 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzylalkoholu (27,5 g), *N*-hydroxyftalimidu (16,8 g) a trifenylofosfinu (31,1 g) v tetrahydrofuranu (450 ml) byl po kapkách při laboratorní teplotě přidán diethylazodikarboxylát (40% roztok, 54,0 g) a směs byla míchána 18 hodin. Po zahuštění reakční směsi byl přidán diisopropylether (200 ml) a zbývající krystaly byly odstraněny filtrací. Filtrát byl zahuštěn a odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan:toluen (1:10:10 objemově) byl získán *N*-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzyloxy]ftalimid (17,4 g, výtěžek 43 %) ve formě krystalů. Tyto krystaly byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo bezbarvé krystaly, b.t. 76-77 °C.

Referenční příklad 81

K roztoku *N*-[4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzyloxy]ftalimidu (5,00 g) ve směsi ethanolu (10 ml) a tetrahydrofuranu (40 ml) byl přidán hydrazin monohydrát (1,25 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při 60 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu byl přidán vodný roztok uhličitanu sodného a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna, což poskytlo 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzyloxyamin (3,15 g, výtěžek 95 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 0,19 (6H, s), 0,98 (9H, s), 4,62 (2H, s), 5,20-5,50 (2H, br), 6,83 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,24 (2H, d, $J=8,6$ Hz).

Referenční příklad 82

Směs 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzyloxyaminu (3,10 g), ethyl-8-oxo-8-fenyloktanoátu (6,32 g), kyseliny octové (2,07 ml), octanu sodného (1,98 g) a ethanolu (80 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 20 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu a přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (60 ml), k tomuto roztoku byl přidán trihydrát tetrabutylamoniumfluoridu (3,98 g) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:7 objemově) byl získán ethyl-*E*-8-(4-hydroxybenzyloxyimino)-8-fenyloktanoát (3,55 g, výtěžek 77 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,20-1,65 (11H, m), 2,18-2,27 (2H, m), 2,69-2,78 (2H, m), 4,12 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,13 (2H, s), 5,39 (1H, br s), 6,83 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,25-7,38 (5H, m), 7,57-7,63 (2H, m).

Referenční příklad 83

Směs benzonitrilu (26,2 g), hydroxylamin hydrochloridu (17,7 g), uhličitanu draselného (17,6 g) a 70% ethanolu (250 ml) byla míchána 2 hodiny při 80 °C. Po ochlazení na laboratorní teplotu a přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v acetonu (250 ml) a ke vzniklému roztoku byl přidán uhličitán draselný (19,0 g). Po ochlazení na 0 °C byl k této směsi přidán po kapkách chloracetylchlorid (21,9 ml). Po 1 hodině míchání byla reakční směs zahuštěna. K odparku byla přidána voda, zbývající krystaly byly odfiltrovány, promyty vodou a rozpuštěny v ethylacetátu. Vzniklý roztok byl vytřepán nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušen (MgSO_4) a zahuštěn. Odparek byl rozpuštěn v xylenu (250 ml) a refluxován s oddělováním vody. Po 2 hodinách byl roztok zahuštěn a krystaly odparku byly promyty hexanem, čímž byl izolován 5-(chlormethyl)-3-fenyl-1,2,4-oxadiazol (25,2 g, výtěžek 51 %) ve formě světle žlutých krystalů, b.t. 38-39 °C.

Referenční příklad 84

Směs 4-(*tert*-butyldimethylsilyloxy)benzyloxyaminu (5,31 g), ethyl-6-oxo-6-fenylhexanoátu (6,76 g), kyseliny octové (3,54 ml), octanu sodného (3,38 g) a ethanolu (150 ml) byla zahřívána k varu pod zpětným chladičem 18 hodin. Po ochlazení na laboratorní teplotu a přidání vody byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (100 ml), k roztoku byl přidán trihydrát tetrabutylamoniumfluoridu (10,0 g) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:7 objemově) byl získán ethyl-*E*-6-(4-hydroxybenzyloxyimino)-6-fenylhexanoát (5,64 g, výtěžek 77 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,22 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,45-1,75 (4H, m), 2,23-2,31 (2H, m), 2,73-2,81 (2H, m), 4,09 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,04 (1H, s), 5,13 (2H, s), 6,82 (2H, d, $J=8,2$ Hz), 7,25-7,38 (5H, m), 7,58-7,64 (2H, m).

Referenční příklad 85

K roztoku kyseliny 3-benzoylpropionové (10,0 g) v tetrahydrofuranu (100 ml) byl při laboratorní teplotě přidán oxalylechlorid (5,39 ml) a *N,N*-dimethylformamid (katalytické množství), vzniklá směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (100 ml) a vzniklý roztok byl po kapkách při 0 °C přidán k 25% vodnému amoniaku (100 ml). Po 30 minutách míchání při laboratorní teplotě byla přidána voda (1000 ml) a hexan (500 ml), vyloučené krystaly byly odfiltrovány a promyty hexanem, což poskytlo 4-oxo-4-butyramid (2,67 g, výtěžek 27 %) ve formě oranžových krystalů, b.t. 126-127 °C.

Referenční příklad 86

Ke směsi lithiualuminiumhydridu (949 mg) a diethyletheru (30 ml) byl při 0 °C přidán roztok 2-[2-(methoxykarbonyl)ethyl]-2-fenyl-1,3-dioxolan (5,00 g) v diethyletheru (15 ml). Po 30 minutách míchání byla k reakční směsi opatrně přidána voda a filtrací byla odstraněna sraženina. Filtrát byl extrahován ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben

chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:3 objemově) byl získán 2-(3-hydroxypropyl)-2-fenyl-1,3-dioxolan (3,81 g, výtěžek 87 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,61-1,72 (2H, m), 2,02 (2H, t, $J=6,4$ Hz), 3,63 (2H, t, $J=6,3$ Hz), 3,74-3,87 (2H, m), 3,95-4,08 (2H, m), 7,24-7,49 (5H, m).

Referenční příklad 87

K roztoku 2-(3-hydroxypropyl)-2-fenyl-1,3-dioxolanu (3,75 g) a triethylaminu (5,05 ml) v ethylacetátu (100 ml) byl při 0 °C přidán methansulfonylchlorid (1,81 ml). Po 30 minutách míchání a přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v acetonu (100 ml), ke vzniklému roztoku byl přidán jodid sodný (5,40 g) a směs byla míchána 2 hodiny při 60 °C. Reakční směs byla zahuštěna, k odparku byla přidána voda a tato směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo 2-(3-jodopropyl)-2-fenyl-1,3-dioxolan (5,41 g, výtěžek 94 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 71-73 °C.

Referenční příklad 88

K roztoku diisopropylaminu (0,529 ml) v tetrahydrofuranu (5 ml) bylo při -20 °C pod dusíkovou atmosférou přidáno po kapkách *n*-butyllithium (1,6 N hexanový roztok, 2,16 ml). Po 20 minutách míchání byla směs ochlazená na -78 °C, a byl k ní po kapkách během 30 minut přidán methylisobutyryát (0,397 ml) v tetrahydrofuranu (5 ml). Po 20 minutách míchání byl k reakční směsi přidán 2-(3-jodopropyl)-2-fenyl-1,3-dioxolan (1,00 g) a hexamethylfosforamid (0,602 ml). Po 3 hodinách míchání při -40 °C byla přidána zředěná kyselina chlorovodíková a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v acetonu (30 ml) a po přidání 1 N kyseliny sírové byl roztok zahříván 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení na laboratorní teplotu byla přidána voda a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:7 objemově) byl získán methyl-2,2-dimethyl-6-oxo-6-fenylhexanoát (350 mg, výtěžek 45 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 1,20 (6H, s), 1,55-1,80 (4H, m), 2,96 (2H, t, $J=6,8$ Hz), 3,65 (3H, s), 7,41-7,61 (3H, m), 7,92-8,02 (2H, m).

Referenční příklad 89

K roztoku 2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzaldehydu (5,00 g) ve směsi tetrahydrofuranu (30 ml) a methanolu (30 ml) byl při 0 °C přidán borohydrid sodný (325 mg). Po 1 hodině míchání byla reakční směs vlita do vody za vyloučení krystalů. Rekrystalizace ze směsi aceton-ethylacetát poskytla 2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzalkohol (4,17 g, výtěžek 83 %) ve formě bezbarvých hranolků, b.t. 155-156 °C.

Referenční příklad 90

K míchané suspenzi 2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzalkoholu (4,00 g) v toluenu (60 ml) byl při 0 °C přidán po kapkách thionylchlorid (1,69 g). Po 2 hodinách míchání při laboratorní teplotě byla reakční směs zahuštěna. Krystaly odparku byly rozpuštěny v ethylacetátu a vzniklý roztok vytřepán vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a vodou. Ethylacetátová vrstva byla oddělena, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna, což poskytlo 4-(2-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenylloxazol ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsi ethylacetát-hexan poskytla bezbarvé jehličky (3,50 g, výtěžek 82 %), b.t. 103-104 °C.

Referenční příklad 91

K roztoku 3,5-dimethoxy-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzaldehydu (10,0 g) ve směsi tetrahydrofuranu (70 ml) a methanolu (30 ml) byl při 0 °C přidán borohydrid sodný (540 mg). Po 1 hodině míchání byla reakční směs vlita do vody, což poskytlo 3,5-dimethoxy-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzylalkohol (9,25 g, výtěžek 92 %) ve formě krystalů. Rekrystalizací ze směsi ethylacetát-hexan byly získány bezbarvé krystaly, b.t. 113-114 °C.

Referenční příklad 92

K míchané suspenzi 3,5-dimethoxy-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzylalkoholu (9,00 g) ve směsi tetrahydrofuranu (50 ml) a toluenu (150 ml) byl při 0 °C přidán po kapkách thionylchlorid (3,62 g). Po 3 hodinách míchání při laboratorní teplotě byla reakční směs zahuštěna. Krystaly odparku byly rozpuštěny v ethylacetátu a roztok byl protřepán vodným roztokem hydrogenuhličitanu sodného a pak vodou. Ethylacetátová vrstva byla oddělena, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna, což poskytlo 4-(4-chlormethyl-2,6-

dimethoxyfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazol ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsi aceton-hexan poskytla bezbarvé jehličky (7,00 g, výtěžek 74 %), b.t. 118-119 °C.

Referenční příklad 93

K roztoku 4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolymethoxy]-3-methoxybenzaldehydu (6,84 g) ve směsi tetrahydrofuranu (50 ml) a methanolu (50 ml) byl při 0 °C přidán borohydrid sodný (825 mg). Po 1 hodině míchání byla reakční směs vlita do vody, což poskytlo 4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolymethoxy]-3-methoxybenzylalkohol (6,98 g, výtěžek 92 %) ve formě krystalů.

NMR (CDCl₃), δ: 2,41 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,63 (2H, s), 5,06 (2H, s), 6,5-6,55 (1H, m), 6,85-6,95 (1H, m), 6,95-7,05 (3H, m), 7,5-7,55 (1H, m).

Referenční příklad 94

K míchané suspenzi 4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolymethoxy]-3-methoxybenzylalkoholu (6,30 g) v tetrahydrofuranu byl při 0 °C přidán po kapkách thionylchlorid (2,59 g). Po 1 hodině míchání při laboratorní teplotě byla reakční směs vlita na led, čímž se vyloučil 4-(4-chlormethyl-2-methoxyfenoxymethyl)-2-(2-furyl)-5-methyloxazol ve formě krystalů (5,67 g, výtěžek 85 %).

NMR (CDCl₃), δ: 2,40 (3H, s), 3,88 (3H, s), 4,56 (2H, s), 5,05 (2H, s), 6,5-6,55 (2H, m), 6,9-7,05 (4H, m), 7,5-7,55 (1H, m).

Referenční příklad 95

V zásadě stejným způsobem jako v referenčním příkladě 93 byl borohydridem sodným (760 mg) redukován 3-methoxy-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzaldehyd (6,47 g) za vzniku 3-methoxy-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzylalkoholu (6,11 g, výtěžek 03 %) ve formě krystalů.

NMR (CDCl₃), δ: 2,32 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,54 (2H, s), 4,96 (2H, s), 6,7-7,0 (3H, m), 7,3-7,4 (3H, m), 7,9-8,0 (2H, m).

Referenční příklad 96

V zásadě stejným způsobem jako v referenčním příkladě 94 reagoval 3-methoxy-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzylalkohol (6,00 g) s thionylchloridem (1,58 g) za vzniku 4-(4-chlormethyl-2-methoxyfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (5,77 g, výtěžek 91 %) ve formě krystalů.

NMR (CDCl₃), δ : 2,32 (3H, s), 3,79 (3H, s), 4,47 (2H, s), 4,97 (2H, s), 6,7-7,0 (3H, m), 7,3-7,4 (3H, m), 7,9-8,0 (2H, m).

Příklad 1

K roztoku 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzylalkoholu (1,32 g) v toluenu (10 ml) byl přidán thionylchlorid (0,488 ml) a vzniklá směs byla míchána 30 minut při 60 °C. Pak byla reakční směs zahuštěna, odparek byl rozpuštěn v *N,N*-dimethylformamidu (5 ml) a vzniklý roztok byl pak přidán pod dusíkovou atmosférou ke směsi methyl-*Z*-2-hydroxyimino-2-fenylacetátu (800 mg), hydridu sodného (60% suspenze v oleji, 178 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (5 ml). Vzniklá směs byla míchána 1,5 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání nejprve 1 N HCl (7 ml) a pak vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán bezbarvý olej. Tento olej byl rozpuštěn ve směsi methanolu (10 ml) a 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného (7 ml) a tato směs byla zahřívána 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Po přidání 1 N HCl (7,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *Z*-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-fenyloctovou (1,07 g, výtěžek 54 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 171-172 °C (za rozkladu).

Příklad 2

K roztoku 3-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)fenyl]propanolu (1,00 g) a triethylaminu (0,866 ml) v ethylacetátu (30 ml) byl po kapkách při 0 °C přidán methansulfonfylchlorid (0,478 ml) a směs byla míchána 1 hodinu. Reakční směs byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml), ke vzniklému roztoku byl přidán methyl-*Z*-2-hydroxyimino-2-fenylacetát (830 mg) a hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 185 mg), a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N HCl (7 ml) a pak vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí

ethylacetát:hexan:toluen (1:5:5 objemově) byl získán bezbarvý olej. Tento olej byl rozpuštěn ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Po přidání 1 N HCl (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu Z-2-{3-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)fenyl]propoxyimino}-2-fenyloctovou (1,13 g, výtěžek 78 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 165-166 °C (za rozkladu).

Příklad 3

K roztoku 4-[2-(methyl-2-pyridylamino)ethoxy]benzylalkoholu (1,50 g) v toluenu (15 ml) byl při 0 °C přidán thionylchlorid (0,636 ml) a směs byla míchána 30 minut. Reakční směs byla zahuštěna, odparek byl rozpuštěn v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml), k roztoku byl přimíchán methyl-Z-2-hydroxyimino-2-fenylacetát (1,04 g) a hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 511 mg), a směs byla míchána 14 hodin při laboratorní teplotě pod dusíkovou atmosférou. Po přidání 1 N HCl (20 ml) a pak vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:2 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (20 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při 40 °C. K reakční směsi byla přidána 1 N HCl tak, aby bylo dosaženo pH 4, a pak byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány z ethylacetátu, což poskytlo kyselinu Z-2-{4-[2-(methyl-2-pyridylamino)ethoxy]benzyloxyimino}-2-fenyloctovou (929 mg, výtěžek 41 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 93-94 °C.

Příklad 4

K roztoku 4-[2-(methyl-2-pyridylamino)ethoxy]benzylalkoholu (1,50 g) v toluenu (15 ml) byl při 0 °C přidán thionylchlorid (0,636 mg) a směs byla míchána 30 minut. Pak byla reakční směs zahuštěna, odparek rozpuštěn v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml), roztok smíchán s methyl-*E*-4-hydroxyimino-2-fenylbutyrátem (1,20 g) a hydridem sodným (60% suspenze v oleji, 511 mg) a vzniklá směs byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě pod dusíkovou atmosférou.

Po přidání nejprve 1 N HCl (20 ml) a pak vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:2 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (20 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. K reakční směsi byla přidána 1 N HCl tak, aby bylo dosaženo pH 4, načež byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna, což poskytlo kyselinu *E*-4-{4-[2-(methyl-2-pyridylamino)ethoxy]benzyloxyimino}-2-fenylmáseľnou (1,04 g, výtěžek 41 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,51-2,62 (2H, m), 3,00-3,09 (2H, m), 3,13 (3H, s), 3,97 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 4,19 (2H, t, $J=5,6$ Hz), 5,14 (2H, s), 6,50-6,59 (2H, m), 6,87 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,24-7,51 (6H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 8,13-8,18 (1H, m).

Příklad 5

K roztoku methyl-*E*-hydroxyimino-2-fenylacetátu (548 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (960 mg) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 122 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání 1 N HCl (5 ml) a pak vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:2 objemově) byla získána bezbarvá olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi methanolu (5 ml) a 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného (5 ml) a vzniklá směs byla zahřívána 3 hodiny k varu pod zpětným chladičem. Po přidání 1 N HCl (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-isopropylether, což poskytlo kyselinu *E*-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-fenyloctovou (948 mg, výtěžek 70 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 142-143 °C (za rozkladu).

Příklad 6

K roztoku ethyl-*E*-2-hydroxyimino-3-fenylpropionátu (661 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl při laboratorní teplotě pod dusíkovou atmosférou přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 127 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (5 ml) a pak vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), ke vzniklému roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (4 ml) a směs byla míchána 1,5 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N HCl (4,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrytalizovány ze směsi ethylacetát-isopropylether, což poskytlo kyselinu *E*-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-3-fenylpropionovou (844 mg, výtěžek 58 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 143-144 °C (za rozkladu).

Příklad 7

K roztoku methyl-*E*-4-hydroxyimino-4-fenylbutyrátu (661 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl při laboratorní teplotě pod dusíkovou atmosférou přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 127 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (5 ml) a pak vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1,5 hodiny při laboratorní teplotě. K reakční směsi byla přidána 1 N HCl (5,5 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrytalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmáseľnou (907 mg, výtěžek 60 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 126-127 °C (za rozkladu).

Příklad 8

K roztoku ethyl-*E*-2-hydroxyiminohexanoátu (553 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenoxioxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl při laboratorní teplotě pod dusíkovou atmosférou přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 127 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (5 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 30 minut při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N HCl (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]hexanovou (922 mg, výtěžek 68 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 112-114 °C.

Příklad 9

K roztoku ethyl-*E*-2-hydroxyiminopropanoátu (418 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 127 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (5 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N HCl (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-isopropylether, což poskytlo

kyselinu *E*-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]propionové (849 mg, výtěžek 70 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 147-148 °C.

Příklad 10

K roztoku ethyl-*Z*-2-(4-bromfenyl)-2-hydroxyiminoacetátu (868 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 127 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (5 ml) a pak hydrogenuhlčitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:2 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (5 ml) a methanolu (10 ml), k roztoku byl přidán 0,5 N vodný roztok hydroxidu sodného a směs byla zahřívána k varu 1,5 hodiny pod zpětným chladičem. Po přidání 1 N HCl (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány z ethylacetátu, což poskytlo kyselinu *Z*-2-(4-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]octovou (1,34 g, výtěžek 81 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 189-190 °C (za rozkladu).

Příklad 11

K roztoku ethyl-*Z*-2-hydroxyimino-2-(4-fenoxifenyl)acetátu (910 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 127 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (5 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (10 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N HCl (10,5 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna.

Krystaly odparku byly rekrytalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-2-(4-fenoxyfenyl)octovou (1,51 g, výtěžek 89 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 184-185 °C (za rozkladu).

Příklad 12

K roztoku ethyl-*E*-2-hydroxyimino-2-(4-fenoxyfenyl)acetátu (910 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 127 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (5 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N HCl (5,5 ml) a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrytalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-2-(4-fenoxyfenyl)octovou (1,38 g, výtěžek 81 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 152-153 °C (za rozkladu).

Příklad 13

K roztoku methyl-Z-2-hydroxyimino-2-(3-fenoxyfenyl)acetátu (605 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (700 mg) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 107 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (5 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N HCl (5,5 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva

byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *Z*-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-2-(3-fenoxyfenyl)octovou (738 mg, výtěžek 62 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 173-174 °C (za rozkladu).

Příklad 14

K roztoku methyl-*E*-2-hydroxyimino-2-(3-fenoxyfenyl)acetátu (605 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (700 mg) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 107 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (5 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N HCl (5,5 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-2-(3-fenoxyfenyl)octovou (745 mg, výtěžek 62 %) ve formě bezbarvého amorfního materiálu, b.t. 55-65 °C.

NMR (CDCl_3), δ : 2,45 (3H, s), 5,10 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,98-7,48 (16H, m), 7,98-8,05 (2H, m).

Příklad 15

K roztoku ethyl-*Z*-2-(4-fluorofenyl)-2-hydroxyiminoacetátu (920 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,37 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 209 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (7 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla

rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (10 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N HCl (10,5 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány z ethylacetátu, což poskytlo kyselinu Z-2-(4-fluorfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]octovou (1,66 g, výtěžek 83 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 182-183 °C (za rozkladu).

Příklad 16

K roztoku ethyl-*E*-2-(4-fluorofenyl)-2-hydroxyiminoacetátu (920 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,37 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 209 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (7 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (10 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N HCl (10,5 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány z ethylacetátu, což poskytlo kyselinu *E*-2-(4-fluorofenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]octovou (1,08 g, výtěžek 54 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 150-151 °C (za rozkladu).

Příklad 17

K roztoku ethyl-*E*-4-(4-fluorofenyl)-4-hydroxyiminobutyrátu (763 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 153 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (7 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné

frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (10 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Pak byla přidána 1 N HCl (7,5 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-(4-fluorfenyl)-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]máselnou (727 mg, výtěžek 47 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 139-140 °C.

Příklad 18

K roztoku ethyl-*E*-5-hydroxyimino-5-fenylpentanoátu (751 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 153 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (5 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (10 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Pak byla přidána 1 N HCl (10,5 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-5-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-5-fenylvalerovou (1,24 g, výtěžek 80 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 129-130 °C.

Příklad 19

K roztoku ethyl-*Z*-2-hydroxyimino-2-(4-methoxyfenyl)acetátu (711 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 127 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (5 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem.

Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:2 objemově) byl získán ethyl-Z-2-(4-methoxyfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]acetát (1,50 g, výtěžek 94 %) ve formě krystalů. Rekrytalizace byla provedena směsí ethylacetát-hexan, b.t. 102-103 °C.

Příklad 20

K roztoku ethyl-2-hydroxyimino-3-methylbutyrátu ($Z:E = 2,3:1$, 1,01 g) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (2,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (20 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 225 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (10 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan:dichlormethan (1:10:10 objemově) byl získán jako první produkt ethyl-Z-3-methyl-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]butyrát (640 mg, výtěžek 23 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,14 (6H, d, $J=6,8$ Hz), 1,28 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,43 (3H, s), 2,70 (1H, sept, $J=6,8$ Hz), 4,29 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,99 (2H, s), 5,03 (2H, s), 6,98 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,27 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,41-7,49 (3H, m), 7,97-8,05 (2H, m).

Příklad 21

Z frakce, která při eluci v příkladě 20 následovala po Z-formě, byl získán ethyl-E-3-methyl-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]butyrát (1,34 g, výtěžek 48 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,17 (6H, d, $J=7,0$ Hz), 1,35 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,44 (3H, s), 3,40 (1H, sept, $J=7,0$ Hz), 4,30 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,32 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,40-7,48 (3H, m), 7,97-8,05 (2H, m).

Příklad 22

K roztoku ethyl-E-2-(4-bromfenyl)-2-hydroxyiminoacetátu (1,73 g) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (2,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (20 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze

v oleji, 225 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (10 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán ethyl-*E*-2-(4-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]acetát (2,54 g, výtěžek 73 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace byla provedena ze směsi ethylacetát-hexan, b.t. 105-106 °C.

Příklad 23

K roztoku ethyl-*Z*-2-(4-bromfenyl)-2-hydroxyiminoacetátu (2,50 g) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (3,03 g) v *N,N*-dimethylformamidu (25 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 368 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N HCl (12 ml) a poté vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán ethyl-*Z*-2-(4-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]acetát (3,12 g, výtěžek 61 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,33 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,43 (3H, s), 4,40 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,19 (2H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,32 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,37-7,54 (7H, m), 7,97-8,05 (2H, m).

Příklad 24

Ethyl-*Z*-2-(4-methoxyfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]acetát (1,20 g) byl rozpuštěn ve směsi tetrahydrofuranu (5 ml) a methanolu (10 ml), k roztoku byl přidán 0,5 N vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a směs byla zahřívána 1 hodinu k varu pod zpětným chladičem. Po přidání 1 N HCl (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány z ethylacetátu, což poskytlo kyselinu *Z*-2-(4-methoxyfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]octovou (1,02 g, výtěžek 90 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 183-184 °C.

Příklad 25

Ethyl-*Z*-3-methyl-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrát (580 mg) byl rozpuštěn ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml) a methanolu (3 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (3 ml) a směs byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N HCl (3,3 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *Z*-3-methyl-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]máselnou (623 mg, výtěžek 96 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 140-142 °C.

Příklad 26

Ethyl-*E*-3-methyl-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrát (1,27 g) byl rozpuštěn ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N HCl (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-3-methyl-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]máselnou (1,02 g, výtěžek 85 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 128-129 °C.

Příklad 27

Ethyl-*E*-2-(4-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]acetát (600 mg) byl rozpuštěn ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml) a methanolu (3 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (3 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při 40 °C. Po přidání 1 N HCl (3,3 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány z ethylacetátu, což poskytlo kyselinu *E*-2-(4-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]octovou (516 mg, výtěžek 99 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 159-160 °C (za rozkladu).

Příklad 28

Směs ethyl-*E*-2-(4-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]acetátu (800 mg), kyseliny fenylborité (213 mg), uhličitanu draselného (604 mg), toluenu (20 ml), ethanolu (2 ml) a vody (2 ml) byla míchána pod argonovou atmosférou 30 minut při laboratorní teplotě. Po přidání *tetrakis*(trifenylfosfin)palladia(0) (101 mg) byla směs zahřívána 15 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml) a methanolu (3 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (3 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N HCl (3,3 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-2-(4-bifenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]octovou (642 mg, výtěžek 85 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 148-149 °C (za rozkladu).

Příklad 29

Směs ethyl-*Z*-2-(4-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]acetátu (1,43 g), kyseliny fenylborité (476 mg), uhličitanu draselného (1,44 g), toluenu (30 ml), ethanolu (3 ml) a vody (3 ml) byla míchána pod argonovou atmosférou 30 minut při laboratorní teplotě. Po přidání *tetrakis*(trifenylfosfin)palladia(0) (180 mg) byla směs zahřívána 13 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan:dichlormethan (1:10:10 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N HCl (3,3 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-isopropylether, což poskytlo

kyselinu Z-2-(4-bifenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]octovou (807 mg, výtěžek 60 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 193-194 °C (za rozkladu).

Příklad 30

Směs ethyl-Z-2-(4-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]acetátu (800 mg), kyseliny 3-thienylborité (224 mg), uhličitanu draselného (604 mg), toluenu (20 ml), ethanolu (2 ml) a vody (2 ml) byla míchána pod argonovou atmosférou 30 minut při laboratorní teplotě. Po přidání *tetrakis*(trifenylfosfin)palladia(0) (101 mg) byla směs zahřívána 13 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N HCl (5,5 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-2-[4-(3-thienyl)fenyl]octovou (442 mg, výtěžek 58 %) ve formě světle žlutých krystalů, b.t. 205-206 °C (za rozkladu).

Příklad 31

Směs ethyl-Z-2-(4-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]acetátu (830 mg), kyseliny 4-(*E*-2-fenylethenyl)fenylborité (268 mg), uhličitanu draselného (626 mg), toluenu (20 ml), ethanolu (2 ml) a vody (2 ml) byla míchána pod argonovou atmosférou 30 minut při laboratorní teplotě. Po přidání *tetrakis*(trifenylfosfin)palladia(0) (105 mg) byla směs zahřívána 14 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N HCl (5,5 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna.

Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-2-[4-(*E*-2-fenylethenyl)fenyl]octovou (634 mg, výtěžek 77 %) ve formě světle žlutých krystalů, b.t. 194-195 °C (za rozkladu).

Příklad 32

K roztoku ethyl-Z-2-hydroxyimino-2-(3-pyridyl)acetátu (619 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 153 mg) a směs byla míchána 3 hodiny. Po přidání nejprve 1 N kyseliny chlorovodíkové (7 ml) a poté vodného nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:1 objemově) byl získán ethyl-Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-2-(3-pyridyl)acetát (1,12 g, výtěžek 74 %) ve formě světle žlutého oleje.

NMR (CDCl₃), δ: 1,35 (3H, t, *J*=7,1 Hz), 2,44 (3H, s), 4,42 (2H, q, *J*=7,1 Hz), 5,00 (2H, s), 5,22 (2H, s), 7,01 (2H, d, *J*=8,8 Hz), 7,25-7,37 (3H, m), 7,40-7,48 (3H, m), 7,86-7,93 (1H, m), 7,99-8,05 (2H, m), 8,61-8,65 (1H, m), 8,75-8,78 (1H, m).

Příklad 33

K roztoku ethyl-*E*-2-hydroxyimino-2-(3-pyridyl)acetátu (619 mg) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 153 mg) a směs byla míchána 3 hodiny. Po přidání nejprve 1 N kyseliny chlorovodíkové (7 ml) a poté vodného nasyceného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:1 objemově) byl získán ethyl-*E*-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-2-(3-pyridyl)acetát (1,02 g, výtěžek 68 %) ve formě světle žlutého oleje.

NMR (CDCl₃), δ: 1,36 (3H, t, *J*=7,1 Hz), 2,44 (3H, s), 4,37 (2H, q, *J*=7,1 Hz), 4,99 (2H, s), 5,27 (2H, s), 7,00 (2H, d, *J*=8,8 Hz), 7,25-7,38 (3H, m), 7,41-7,48 (3H, m), 7,72-7,80 (1H, m), 7,98-8,05 (2H, m), 8,57-8,62 (1H, m), 8,66-8,70 (1H, m).

Příklad 34

K roztoku ethyl-Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-(3-pyridyl)acetátu (450 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml) byla při laboratorní teplotě přidána kyselina *m*-chlorperoxybenzoová (70%, 282 mg) a směs byla míchána 17 hodin. Po přidání nasyceného vodného roztoku thiosíranu sodného (10 ml) a nasyceného vodného roztoku uhličitanu draselného (10 ml) byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:methanol (10:1 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán nasycený vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková (5,5 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi aceton-diisopropylether, což poskytlo kyselinu Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-(3-pyridin-1-oxid-3-yl)octovou (282 mg, výtěžek 64 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 181-182 °C (za rozkladu).

Příklad 35

K roztoku ethyl-Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-(3-pyridyl)acetátu (520 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a výsledná směs byla míchána 1 hodinu při 40 °C. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován z ethylacetátu, což poskytlo kyselinu Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-(3-pyridyl)octovou (321 mg, výtěžek 66 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 156-157 °C (za rozkladu).

Příklad 36

K roztoku ethyl-E-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-(3-pyridyl)acetátu (450 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml) byla při laboratorní teplotě přidána kyselina *m*-chlorperoxobenzoová (70%, 282 mg) a směs byla míchána 17 hodin. Po přidání nasyceného

vodného roztoku thiosíranu sodného (10 ml) a nasyceného vodného roztoku uhličitanu draselného (10 ml) byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:methanol (10:1 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), k roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková (5,5 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-(3-pyridin-1-oxid-3-yl)octovou (228 mg, výtěžek 52 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 161-162 °C (za rozkladu).

Příklad 37

K roztoku ethyl-*E*-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-(3-pyridyl)acetátu (520 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při 40 °C. Pak byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková (5,5 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi aceton-diisopropylether, což poskytlo kyselinu *E*-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-(3-pyridyl)octovou (427 mg, výtěžek 88 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 130-131 °C (za rozkladu).

Příklad 38

K roztoku ethyl-*Z*-2-(3-bromfenyl)-2-hydroxyiminoacetátu (1,15 g) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,33 g) v *N,N*-dimethylformamidu (15 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 203 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N kyseliny chlorovodíkové (7 ml) a pak nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlčitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-*Z*-2-(3-

bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]acetát (1,12 g, výtěžek 48 %) ve formě světle žlutého oleje.

NMR (CDCl₃), δ: 1,33 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,44 (3H, s), 4,41 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,20-7,56 (8H, m), 7,73-7,76 (1H, m), 7,99-8,06 (2H, m).

Příklad 39

K roztoku ethyl-Z-2-(3-benzoylfenyl)-2-hydroxyiminoacetátu (2,47 g) a 4-(4-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (2,61 g) v *N,N*-dimethylformamidu (15 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 399 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (15 ml) a nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán ethyl-Z-2-(3-benzoylfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]acetát (1,97 g, výtěžek 41 %) ve formě světle žlutého oleje.

NMR (CDCl₃), δ: 1,31 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,43 (3H, s), 4,40 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,99 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,00 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,25-7,72 (11H, m), 7,76-7,86 (3H, m), 7,96-8,05 (2H, m).

Příklad 40

K roztoku ethyl-Z-2-(3-benzoylfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]acetátu (800 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (14 ml) a methanolu (7 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (7 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při 40 °C. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (7,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byla rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu Z-2-(3-benzoylfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]octovou (608 mg, výtěžek 80 %) ve formě oranžových krystalů, b.t. 185-186 °C (za rozkladu).

Příklad 41

Ke směsi methyltrifenylfosfoniumbromidu (1,14 g) a tetrahydrofuranu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou přidán *tert*-butoxid sodný (328 mg) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Pak byl po kapkách přidán roztok ethyl-Z-2-(3-benzoylphenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]acetátu (1,12 g) v tetrahydrofuranu (10 ml), směs byla dále míchána 3 hodiny a po přidání zředěné kyseliny chlorovodíkové byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-2-[3-(1-fenylvinyl)fenyl]acetát (880 mg, výtěžek 79 %), ve formě světle hnědého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,27 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,43 (3H, s), 4,36 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,99 (2H, s), 5,18 (2H, s), 5,48 (2H, d, $J=6,4$ Hz), 6,99 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,25-7,55 (14H, m), 7,99-8,05 (2H, m).

Příklad 42

Směs ethyl-Z-2-(3-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]acetátu (780 mg), kyseliny *E*-styrylborité (252 mg), uhličitanu draselného (589 mg), toluenu (20 ml), vody (2 ml) a ethanolu (2 ml) byla míchána 30 minut při laboratorní teplotě pod argonovou atmosférou. Po přidavku *tetrakis*(trifenylfosfin)palladia(0) (98 mg) byla směs zahřívána 15 hodin k varu pod zpětným chladičem. Po ochlazení reakční směsi na laboratorní teplotu byla organická vrstva vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-2-(*E*-3-styryl)acetát (610 mg, výtěžek 75 %), ve formě světle hnědého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,35 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,43 (3H, s), 4,43 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,23 (2H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,11 (2H, s), 7,25-7,60 (13H, m), 7,69 (1H, br s), 7,99-8,05 (2H, m).

Příklad 43

K roztoku ethyl-Z-2-(3-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]acetátu (430 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a

methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Pak byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková (5,5 ml) a reakční směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byla rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu Z-2-(3-bromfenyl)-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]octovou (370 mg, výtěžek 91 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 181-182 °C (za rozkladu).

Příklad 44

K roztoku ethyl-Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-[3-(1-fenylvinyl)fenyl]acetátu (780 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-[3-(1-fenylvinyl)fenyl]octovou (701 mg, výtěžek 95 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 171-172 °C.

Příklad 45

K roztoku ethyl-Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-(E-3-styryl)acetátu (500 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 2 hodiny při 40 °C. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu Z-2-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-2-(E-3-styryl)octovou (474 mg, výtěžek 95 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 178-179 °C.

Příklad 46

K roztoku ethyl-E-4-(hydroxyimino)-4-(4-fenoxyfenyl)butyrátu (1,50 g) a 4-(4-chlormethylfenoxyethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,50 g) v N,N-dimethylformamidu (15 ml) byl při laboratorní teplotě pod dusíkovou atmosférou přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 211 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N kyseliny chlorovodíkové

(7 ml) a poté nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byly získány krystaly. Tyto krystaly byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo ethyl-*E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-4-(4-fenoxyfenyl)butyrát (1,87 g, výtěžek 66 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 118-119 °C.

Příklad 47

K roztoku ethyl-*E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-4-(4-fenoxyfenyl)butyrátu (1,60 g) ve směsi tetrahydrofuranu (20 ml) a methanolu (10 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (10 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (10,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-4-(4-fenoxyfenyl)máselnou (1,50 g, výtěžek 99 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 131-132 °C.

Příklad 48

K roztoku methyl-*E*-4-(hydroxyimino)-4-fenylbutyrátu (632 mg) a 4-[2-(4-chloromethylfenoxy)ethyl]-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 134 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N kyseliny chlorovodíkové (5 ml) a poté nasyceného vodného roztoku hydrogenuhlíčitanu sodného byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byly získány krystaly. Tyto krystaly byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo methyl-*E*-4-{4-[2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)ethoxy]benzyloxyimino}-4-fenylbutyrát (650 mg, výtěžek 43 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 73-74 °C.

• Příklad 49

K roztoku 4-[2-(methyl-2-pyrimidylamino)ethoxy]benzylalkoholu (1,50 g) v toluenu (25 ml) byl po kapkách při 0 °C přidán thionylchlorid (0,633 ml), směs byla míchána 30 minut a zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml), ke vzniklému roztoku byl pod dusíkovou atmosférou při laboratorní teplotě přidán methyl-*E*-(hydroxyimino)-4-fenylbutyrát (1,20 g) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N kyseliny chlorovodíkové (20 ml) a poté nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:2 objemově) byl získán methyl-*E*-4-{4-[2-(methyl-2-pyrimidylamino)ethoxy]benzyloxyimino}-4-fenylbutyrát (1,32 g, výtěžek 51 %) ve formě tmavočerveného oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 2,49-2,58 (2H, m), 3,00-3,09 (2H, m), 3,30 (3H, s), 3,62 (3H, s), 4,02 (2H, t, $J=5,7$ Hz), 4,21 (2H, t, $J=5,7$ Hz), 5,14 (2H, s), 6,48 (1H, t, $J=4,8$ Hz), 6,90 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,29-7,38 (5H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 8,31 (2H, d, $J=4,8$ Hz).

Příklad 50

K roztoku methyl-*E*-4-{4-[2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)ethoxy]benzyloxyimino}-4-fenylbutyrátu (460 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-{4-[2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolyl)ethoxy]benzyloxyimino}-4-fenylmáseľnou (443 mg, výtěžek 99 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 106-107 °C.

Příklad 51

K roztoku methyl-*E*-4-{4-[2-(methyl-2-pyrimidylamino)ethoxy]benzyloxyimino}-4-fenylbutyrátu (1,22 g) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo

kyselinu *E*-4-{4-[2-(methyl-2-pyrimidylamino)ethoxy]benzyloxyimino}-4-fenylmáseľnou (1,09 g, výtěžek 92 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 72-73 °C.

Příklad 52

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (1,00 g), benzoyloctanu ethylnatého (0,612 ml), kyseliny octové (0,554 ml), octanu sodného (528 mg) a ethanolu (20 ml) byla zahřívána 12 hodin k varu pod zpětným chladičem a pak ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán ethyl-*E*-3-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-3-fenylpropionát (1,29 g, výtěžek 83 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ: 1,15 (3H, t, *J*=7,1 Hz), 2,44 (3H, s), 3,76 (2H, s), 4,09 (2H, q, *J*=7,1 Hz), 5,00 (2H, s), 5,20 (2H, s), 7,01 (2H, d, *J*=8,4 Hz), 7,30-7,50 (8H, m), 7,61-7,67 (2H, m), 7,97-8,05 (2H, m).

Příklad 53

K roztoku ethyl-*E*-3-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-3-fenylpropionátu (1,16 g) ve směsi tetrahydrofuranu (60 ml) a vody (40 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithiného (402 mg) a směs byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání zředěné kyseliny chlorovodíkové byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován, což poskytlo kyselinu 3-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-3-fenylpropionovou (1,08 g, výtěžek 99 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 107-108 °C.

Příklad 54

K roztoku methyl-*E*-4-(hydroxyimino)-4-fenylbutyrátu (676 mg) a 5-chlor-2-(4-chlormethylfenoxymethyl)imidazo[1,2-*a*]pyridinu (1,00 g) v *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byl při laboratorní teplotě přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 143 mg) a směs byla míchána 1 hodinu. Po přidání nejprve 1 N kyseliny chlorovodíkové (7 ml) a poté nasyceného vodného roztoku hydrogenuhličitanu sodného byla směs extrahována ethylacetátem.

Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:1 objemově) byl získán methyl-*E*-4-[4-(5-chlorimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrátu (1,04 g, výtěžek 67 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,50-2,60 (2H, m), 3,01-3,11 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,17 (2H, s), 5,31 (2H, s), 6,90 (1H, d, $J=7,4$ Hz), 7,04 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,19 (1H, dd, $J=7,4, 8,8$ Hz), 7,30-7,39 (5H, m), 7,55-7,66 (3H, m), 7,85 (1H, s).

Příklad 55

K roztoku methyl-*E*-4-[4-(5-chlorimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrátu (400 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (5 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-[4-(5-chlorimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmáseľnou (313 mg, výtěžek 78 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 160-161 °C.

Příklad 56

Směs methyl-*E*-4-[4-(5-chlorimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrátu (550 mg), kyseliny fenylborité (168 mg), hydrogenuhličitanu sodného (348 mg), toluenu (29 ml), vody (2 ml) a methanolu (2 ml) byla míchána 30 minut pod argonovou atmosférou při laboratorní teplotě. Po přidání *tetrakis*(trifenylfosfin)palladia(0) (80 mg) byla směs zahřívána 36 hodin k varu pod zpětným chladičem. Reakční směs byla ochlazená na laboratorní teplotu, organická vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (3:2 objemově) byl získán methyl-*E*-4-[4-(5-fenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrát (490 mg, výtěžek 82 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,49-2,58 (2H, m), 3,00-3,10 (2H, m), 3,61 (3H, s), 5,15 (2H, s), 5,24 (2H, s), 6,75 (1H, d, $J=7,0$ Hz), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,24-7,37 (6H, m), 7,51-7,63 (8H, m), 7,72 (1H, s).

Příklad 57

K roztoku methyl-*E*-4-[4-(5-fenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrátu (400 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-[4-(5-fenylimidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmáseľnou (365 mg, výtěžek 94 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 160-161 °C.

Příklad 58

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (500 mg), ethyl-6-oxo-6-fenylhexanoátu (415 mg), kyseliny octové (0,276 ml), octanu sodného (264 mg) a ethanolu (20 ml) byla zahřívána 13 hodin k varu pod zpětným chladičem a poté byla reakční směs ochlazená na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-*E*-6-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanoát (620 mg, výtěžek 73 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ: 1,22 (3H, t, *J*=7,1 Hz), 1,45-1,73 (4H, m), 2,28 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 2,44 (3H, s), 2,78 (2H, t, *J*=7,5 Hz), 4,09 (2H, q, *J*=7,1 Hz), 5,00 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,01 (2H, d, *J*=8,4 Hz), 7,33-7,48 (8H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,99-8,05 (2H, m).

Příklad 59

Ethyl-*Z*-6-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanoát (120 mg, výtěžek 14 %) byl získán jako bezbarvý olej z frakce, která následovala po *E*-sloučenině z příkladu 58.

NMR (CDCl₃), δ: 1,22 (3H, t, *J*=7,1 Hz), 1,38-1,71 (4H, m), 2,26 (2H, t, *J*=7,3 Hz), 2,43 (3H, s), 2,53 (2H, t, *J*=7,5 Hz), 4,09 (2H, q, *J*=7,1 Hz), 4,99 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,97 (2H, d, *J*=8,4 Hz), 7,23-7,47 (10H, m), 7,97-8,05 (2H, m).

Příklad 60

K roztoku ethyl-*E*-6-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanoátu (530 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml) a methanolu (3 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (3 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (3,3 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-6-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanovou (451 mg, výtěžek 90 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 112-113 °C.

Příklad 61

K roztoku ethyl-*Z*-6-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanoátu (120 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml) a methanolu (3 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (3 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (3,3 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *Z*-6-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanovou (113 mg, výtěžek 99 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 101-102 °C.

Příklad 62

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (500 mg), kyseliny 3-oxo-1-indankarboxylové (284 mg), kyseliny octové (0,276 ml), octanu sodného (264 mg) a ethanolu (20 ml) byla zahřívána 18 hodin k varu pod zpětným chladičem a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-3-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-1-indankarboxylovou (522 mg, výtěžek 69 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 148-149 °C.

Příklad 63

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (500 mg), ethyl-4-oxo-4-(2-pyridyl)butyrátu (367 mg), kyseliny octové (0,276 ml), octanu sodného (264 mg) a ethanolu

(20 ml) byla zahřívána 20 hodin k varu pod zpětným chladičem a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:7 objemově) byl získán ethyl-*E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-(2-pyridyl)butyrát (600 mg, výtěžek 75 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,23 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,44 (3H, s), 2,55-2,64 (2H, m), 3,19-3,28 (2H, m), 4,07 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,19 (2H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,19-7,24 (1H, m), 7,36 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,39-7,46 (3H, m), 7,64 (1H, dt, $J=1,8, 7,6$ Hz), 7,87 (1H, d, $J=8,0$ Hz), 7,99-8,05 (2H, m), 8,54-8,59 (1H, m).

Příklad 64

K roztoku ethyl-*E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-(2-pyridyl)butyrát (520 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrytalizován ze směsí ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-(2-pyridyl)máseľnou (425 mg, výtěžek 87 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 116-117 °C.

Příklad 65

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (500 ml), ethyl-4-(2-furyl)-4-oxobutyrátu (347 mg), kyseliny octové (0,276 ml), octanu sodného (264 mg) a ethanolu (20 ml) byla zahřívána 96 hodin k varu pod zpětným chladičem, a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-*E*-(2-furyl)-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrát (190 mg, výtěžek 24 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 1,25 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,44 (3H, s), 2,62-2,71 (2H, m), 2,95-3,04 (2H, m), 4,13 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,45-6,49 (1H, m), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,25-7,28 (1H, m), 7,34 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,39-7,48 (4H, m), 7,99-8,05 (2H, m).

Příklad 66

Ethyl-*E*-(2-furyl)-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrát (510 mg, výtěžek 65 %) byl získán ve formě bezbarvého oleje z frakce, která následovala po *E*-sloučenině z příkladu 65.

NMR (CDCl₃), δ : 1,21 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 2,43 (3H, s), 2,53-2,62 (2H, m), 2,89-2,98 (2H, m), 4,09 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,17 (2H, s), 6,43 (1H, dd, $J=1,8, 3,2$ Hz), 6,68 (1H, d, $J=1,8$ Hz), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,34 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,38-7,47 (4H, m), 7,97-8,05 (2H, m).

Příklad 67

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (500 ml), ethyl-4-oxo-4-(3-pyridyl)butyrátu (367 mg), kyseliny octové (0,276 ml), octanu sodného (264 mg) a ethanolu (20 ml) byla zahřívána 20 hodin k varu pod zpětným chladičem, a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (3:2 objemově) byl získán ethyl-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-(3-pyridyl)butyrát (590 mg, výtěžek 73 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 1,16-1,30 (3H, m), 2,44 (3H, s), 2,51-2,64 (2H, m), 2,86 (0,4H, t, $J=6,9$ Hz), 3,05 (1,6H, t, $J=7,9$ Hz), 4,02-4,18 (2H, m), 5,00 (2,4H, s like), 5,18 (1,6H, s), 6,95-7,06 (2H, m), 7,23-7,48 (6H, m), 7,71-7,78 (0,2H, m), 7,91-8,05 (2,8H, m), 8,53-8,61 (1H, m), 8,66-8,69 (0,2H, m), 8,85-8,88 (0,8H, m).

Příklad 68

K roztoku ethyl-*Z*-4-(2-furyl)-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrát (460 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční

směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *Z*-4-(2-furyl)-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]máselnou (402 mg, výtěžek 93 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 131-133 °C.

Příklad 69

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (500 mg), ethyl-4-oxo-4-(4-pyridyl)butyrátu (367 mg), kyseliny octové (0,276 ml), octanu sodného (264 mg) a ethanolu (20 ml) byla zahřívána 15 hodin k varu pod zpětným chladičem, a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (3:2 objemově) byl získán ethyl-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-(4-pyridyl)butyrát (740 mg, výtěžek 92 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,16-1,31 (3H, m), 2,44 (3H, s), 2,48-4,63 (2H, m), 2,77-2,86 (0,5H, m), 3,02 (1,5H, t, $J=7,9$ Hz), 4,02-4,18 (2H, m), 5,00 (2,5H, s like), 5,20 (1,5H, s), 6,95-7,22 (2H, m), 7,20-7,56 (7H, m), 7,99-8,05 (2H, m), 8,59-8,66 (2H, m).

Příklad 70

K roztoku ethyl-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-(3-pyridyl)butyrátu (520 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-(3-pyridyl)máselnou (378 mg, výtěžek 77 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 158-159 °C.

Příklad 71

K roztoku ethyl-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-(4-pyridyl)butyrátu (670 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N

vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-(4-pyridyl)máselnou (475 mg, výtěžek 75 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 161-162 °C.

Příklad 72

K roztoku ethyl-*E*-4-(2-furyl)-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrátu (190 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-(2-furyl)-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]máslnou (140 mg, výtěžek 78 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 124-125 °C.

Příklad 73

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (500 mg), methyl-9-oxo-9-fenylnonanoátu (464 mg), 1 N kyseliny chlorovodíkové (3 ml), octanu sodného (264 mg) a methanolu (20 ml) byla zahřívána 72 hodin k varu pod zpětným chladičem a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:6 objemově) byla získána olejovitá kapalina. Ta byla rozpuštěna ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml), ke vzniklému roztoku byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-9-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-9-fenylnonanovou (323 mg, výtěžek 37 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 67-68 °C.

Příklad 74

Směs 3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (600 mg), methyl-4-oxo-4-fenylbutyrátu (371 mg), kyseliny octové (0,331 ml), octanu sodného (317 mg) a methanolu (20 ml) byla zahřívána 40 hodin k varu pod zpětným chladičem a poté byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán methyl-*E*-4-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrátu (570 mg, výtěžek 61 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,43 (3H, s), 2,53-2,62 (2H, m), 3,04-3,13 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,01 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,94-7,08 (3H, m), 7,28-7,48 (7H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 7,97-8,05 (2H, m).

Příklad 75

Směs 3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (600 mg), ethyl-6-oxo-6-fenylhexanoátu (452 mg), kyseliny octové (0,331 ml), octanu sodného (317 mg) a ethanolu (20 ml) byla zahřívána 15 hodin k varu pod zpětným chladičem a poté byla reakční směs ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:9 objemově) byl získán ethyl-*E*-6-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanoát (590 mg, výtěžek 58 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,21 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,47-1,80 (4H, m), 2,29 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,43 (3H, s), 2,80 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 4,08 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,01 (2H, s), 5,20 (2H, s), 6,93-7,08 (3H, m), 7,25-7,47 (7H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,97-8,05 (2H, m).

Příklad 76

K roztoku ethyl-*E*-6-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanoátu (520 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po

přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-6-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylkapronovou (432 mg, výtěžek 88 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 114-115 °C.

Příklad 77

K roztoku methyl-*E*-4-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrátu (500 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-[3-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmáseľnou (395 mg, výtěžek 82 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 108-109 °C.

Příklad 78

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyaminu (600 mg), ethyl-7-oxo-7-fenylheptanoátu (959 mg), kyseliny octové (0,331 ml), octanu sodného (317 mg) a ethanolu (20 ml) byla zahřívána 18 hodin k varu pod zpětným chladičem a poté byla reakční směs ochlazená na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:5 objemově) byl získán ethyl-*E*-7-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-7-fenylhexanoát (800 mg, výtěžek 72 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,08-1,70 (9H, m), 2,24 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,44 (3H, s), 2,76 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 4,11 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,02 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,33-7,48 (8H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,99-8,05 (2H, m).

Příklad 79

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyaminu (1,5 g), ethyl-8-oxo-8-fenyl-oktanoátu (2,54 g), kyseliny octové (0,830 ml), octanu sodného (793 mg) a ethanolu (40 ml)

byla zahřívána 18 hodin k varu pod zpětným chladičem a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:5 objemově) byl získán ethyl-*E*-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-8-fenyloktanoát (2,02 g, výtěžek 76 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,18-1,65 (11H, m), 2,25 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,44 (3H, s), 2,75 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 4,12 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,33-7,46 (8H, m), 7,58-7,64 (2H, m), 7,99-8,05 (2H, m).

Příklad 80

Ethyl-*Z*-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-8-fenyloktanoát (408 mg, výtěžek 15 %) byl získán ve formě bezbarvého oleje z frakce, která následovala po *E*-sloučenině v příkladu 79.

NMR (CDCl_3), δ : 1,20-1,65 (11H, m), 2,25 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,43 (3H, s), 2,50 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 4,12 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,99 (2H, s), 5,02 (2H, s), 6,97 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,25 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,27-7,48 (8H, m), 7,99-8,04 (2H, m).

Příklad 81

K roztoku ethyl-*E*-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-8-fenyloktanoátu (660 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrytalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-8-fenylkaprylovou (580 mg, výtěžek 92 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 116-117 °C.

Příklad 82

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (600 mg), 6-oxo-6-fenylhexanamidu (396 mg), kyseliny octové (0,331 ml), octanu sodného (317 mg) a ethanolu (20 ml) byla zahřívána 18 hodin k varu pod zpětným chladičem a poté ochlazena na laboratorní

teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (3:1 objemově) byly získány krystaly. Ty byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo *E*-6-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanamid (651 mg, výtěžek 68 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 95-96 °C.

Příklad 83

Směs 4-(chlormethyl)-2-(2-furyl)-5-methyloxazolu (340 mg), ethyl-*E*-8-[4-hydroxybenzyloxyimino)-8-fenyloktanoátu (600 mg), uhličitanu draselného (432 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (7 ml) byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:9 objemově) byl získán ethyl-*E*-8-{4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolylmethoxy]benzyloxyimino}-8-fenyloktanoát (717 mg, výtěžek 84 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,20-1,65 (11H, m), 2,25 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,42 (3H, s), 2,70-2,79 (2H, m), 4,11 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,51-6,54 (1H, m), 6,96-7,03 (3H, m), 7,31-7,40 (5H, m), 7,53-7,56 (1H, m), 7,58-7,64 (2H, m).

Příklad 84

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (1,00 g), methyl-4-oxo-4-fenylbutyrátu (619 mg), kyseliny octové (0,553 ml), octanu sodného (528 mg) a methanolu (20 ml) byla zahřívána 19 hodin k varu pod zpětným chladičem a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:9 objemově) byl získán methyl-*E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrát (1,18 g, výtěžek 76 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,44 (3H, s), 2,50-2,60 (2H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,01 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,33-7,48 (8H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 7,99-8,06 (2H, m).

Příklad 85

Methyl-*Z*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrát (222 mg, výtěžek 14 %) byl získán ve formě bezbarvého oleje z frakce, která následovala po *E*-sloučenině v příkladu 84.

NMR (CDCl₃), δ : 2,43 (3H, s), 2,57 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 2,84 (2H, t, $J=7,0$ Hz), 3,62 (3H, s), 5,00 (4H, s like), 6,98 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,26 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,30-7,48 (8H, m), 7,99-8,05 (2H, m).

Příklad 86

Směs 5-(chlormethyl)-3-fenylisoxazolu (238 mg), methyl-*E*-4-(4-hydroxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrátu (350 mg), uhličitanu draselného (310 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byla míchána 13 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán methyl-*E*-4-fenyl-4-[4-(3-fenyl-5-isoxazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrát (358 mg, výtěžek 62 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 2,50-2,60 (2H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,17 (2H, s), 5,22 (2H, s), 6,66 (1H, s), 6,99 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,34-7,49 (8H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 7,78-7,84 (2H, m).

Příklad 87

K roztoku methyl-*E*-4-fenyl-4-[4-(3-fenyl-5-isoxazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrátu (326 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml) a vody (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (58,3 mg) a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (1,4 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-fenyl-4-[4-(3-fenyl-5-isoxazolylmethoxy)benzyloxyimino]máselnou (306 mg, výtěžek 97 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 96-97 °C.

Příklad 88

Směs 3-(chlormethyl)-5-fenylisoxazolu (340 mg), methyl-*E*-4-(4-hydroxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrátu (500 mg), uhličitanu draselného (442 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byla míchána 72 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:9 objemově) byl získán methyl-*E*-4-fenyl-4-[4-(5-fenyl-3-isoxazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrát (472 mg, výtěžek 63 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,50-2,59 (2H, m), 3,01-3,11 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,16 (2H, s), 5,21 (2H, s), 6,66 (1H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,34-7,53 (8H, m), 7,57-7,65 (2H, m), 7,74-7,82 (2H, m).

Příklad 89

Směs 4-(chlormethyl)-5-methyl-2-fenylthiazolu (394 mg) methyl-*E*-4-(4-hydroxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrátu (500 mg), uhličitanu draselného (442 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byla míchána 72 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla podrobena chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:5 objemově) byl získán methyl-*E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-thiazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrát (570 mg, výtěžek 71 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,50-2,60 (5H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,17 (2H, s), 5,18 (2H, s), 7,04 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,33-7,51 (8H, m), 7,58-7,66 (2H, m), 7,85-7,93 (2H, m).

Příklad 90

K roztoku methyl-*E*-4-fenyl-4-[4-(5-fenyl-3-isoxazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrátu (412 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (73,5 mg) a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (1,8 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-fenyl-4-[4-(5-fenyl-3-isoxazolylmethoxy)benzyloxyimino]máseľnou (320 mg, výtěžek 80 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 100-101 °C.

Příklad 91

K roztoku methyl-*E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-thiazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrátu (500 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml), vody (4 ml) a methanolu (8 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (83,6 mg) a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (2,1 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrytalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-thiazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmáseľnou (363 mg, výtězek 75 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 99-100 °C.

Příklad 92

Směs 4-(chlormethyl)-2-(2-furyl)-5-methyloxazolu (348 mg), methyl-*E*-4-(4-hydroxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrátu (500 mg), uhličitanu draselného (442 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:3 objemově) byl získán methyl-*E*-4-{4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolylmethoxy]benzyloxyimino}-4-fenylbutyrát (507 mg, výtězek 67 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ: 2,42 (3H, s), 2,50-2,59 (2H, m), 3,01-3,11 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,00 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,51-6,54 (1H, m), 6,95-7,02 (3H, m), 7,28-7,40 (5H, m), 7,52-7,55 (1H, m), 7,59-7,66 (2H, m).

Příklad 93

Směs 4-(chlormethyl)-5-methyl-2-(2-thienyl)oxazolu (376 mg), methyl-*E*-4-(4-hydroxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrátu (500 mg), uhličitanu draselného (442 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byla míchána 40 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:5 objemově) byl získán methyl-*E*-4-{4-[5-methyl-2-(2-thienyl)-4-oxazolylmethoxy]benzyloxyimino}-4-fenylbutyrát (195 mg, výtězek 63 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 2,41 (3H, s), 2,50-2,60 (2H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,63 (3H, s), 4,98 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,99 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,10 (1H, dd, $J=3,6, 5,0$ Hz), 7,32-7,42 (6H, m), 7,59-7,66 (3H, m).

Příklad 94

K roztoku methyl-*E*-4-{4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolylmethoxy]benzyloxyimino}-4-fenylbutyrátu (430 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (76,0 mg) a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (1,9 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-{4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolylmethoxy]benzyloxyimino}-4-fenylmáselnou (328 mg, výtěžek 79 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 124-125 °C.

Příklad 95

Směs 4-(chlormethyl)-5-methyl-2-(2-thienyl)oxazolu (368 mg), ethyl-*E*-8-(4-hydroxybenzyloxyimino)-8-fenyl-oktanoátu (600 mg), uhličitanu draselného (432 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (7 ml) byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:5 objemově) byl získán ethyl-*E*-8-{4-[5-methyl-2-(2-thienyl)-4-oxazolylmethoxy]benzyloxyimino}-8-fenyl-oktanoát (762 mg, výtěžek 95 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 1,20-1,65 (11H, m), 2,25 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 2,41 (3H, s), 2,70-2,79 (2H, m), 4,11 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,98 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,99 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,07-7,12 (1H, m), 7,30-7,42 (6H, m), 7,58-7,65 (3H, m).

Příklad 96

Směs benzylbromidu (0,209 ml), methyl-*E*-4-(4-hydroxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrátu (500 mg), uhličitanu draselného (442 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byla míchána 15 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena

(MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:7 objemově) byl získán methyl-*E*-4-(4-benzyloxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrát (400 mg, výtěžek 62 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 2,50-2,59 (2H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,07 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,97 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,30-7,46 (10H, m), 7,60-7,66 (2H, m).

Příklad 97

K roztoku methyl-*E*-4-{4-[5-methyl-2-(2-thienyl)-4-oxazolymethoxy]benzyloxyimino}-4-fenylbutyrátu (430 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (73,6 mg) a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (1,8 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-{4-[5-methyl-2-(2-thienyl)-4-oxazolymethoxy]benzyloxyimino}-4-fenylmáseľnou (366 mg, výtěžek 88 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 142-143 °C.

Příklad 98

K roztoku methyl-*E*-4-(4-benzyloxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrátu (340 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (70,7 mg) a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (1,8 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-(4-benzyloxybenzyloxyimino)-4-fenylmáseľnou (238 mg, výtěžek 72 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 86-87 °C.

Příklad 99

Směs 2-chlormethylimidazo[1,2-*a*]pyridinu (293 mg), methyl-*E*-4-(4-hydroxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrátu (500 mg), uhličitanu draselného (442 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byla míchána 17 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben

chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (3:2 objemově) byl získán methyl-*E*-4-[4-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrát (321 mg, výtěžek 45 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 2,50-2,59 (2H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,16 (2H, s), 5,30 (2H, s), 6,78 (1H, dt, $J=1,0$, 6,8 Hz), 7,02 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,13-7,40 (7H, m), 7,56-7,66 (3H, m), 8,08 (1H, d, $J=6,8$ Hz).

Příklad 100

Směs 4-(chlormethyl)-2-fenyloxazolu (250 mg), methyl-*E*-4-(4-hydroxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrátu (369 mg), uhličitanu draselného (325 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (7 ml) byla míchána 17 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:9 objemově) byl získán methyl-*E*-4-fenyl-4-[4-(2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrát (320 mg, výtěžek 58 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 2,50-2,60 (2H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,10 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,32-7,40 (5H, m), 7,41-7,49 (3H, m), 7,60-7,66 (2H, m), 7,74 (1H, s), 8,03-8,09 (2H, m).

Příklad 101

K roztoku methyl-*E*-4-[4-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrátu (280 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (53,0 mg) a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (1,3 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát:hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-[4-(imidazo[1,2-*a*]pyridin-2-ylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmáselnou (206 mg, výtěžek 76 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 180-182 °C.

Příklad 102

K roztoku methyl-*E*-4-fenyl-4-[4-(2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrátu (280 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán

monohydrát hydroxidu lithného (49,9 mg) a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (1,3 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-fenyl-4-[4-(2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]máselnou (237 mg, výtěžek 87 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 144-145 °C.

Příklad 103

Směs hydrochloridu 2-chlormethylchinolinu (488 mg), methyl-*E*-4-(4-hydroxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrátu (650 mg), uhličitanu draselného (1,00 g) a *N,N*-dimethylformamidu (10 ml) byla míchána 13 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán methyl-*E*-4-fenyl-4-[4-(2-chinolinylmethoxy)benzyloxyimino]butyrát (655 mg, výtěžek 70 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,49-2,58 (2H, m), 3,01-3,10 (2H, m), 3,61 (3H, s), 5,15 (2H, s), 5,40 (2H, s), 7,02 (2H, d, $J=8,4$ Hz), 7,31-7,38 (5H, m), 7,50-7,85 (6H, m), 8,09 (1H, d, $J=8,4$ Hz), 8,19 (1H, d, $J=8,4$ Hz).

Příklad 104

K roztoku methyl-*E*-4-fenyl-4-[4-(2-chinolinylmethoxy)benzyloxyimino]butyrátu (585 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (108 mg) a směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (2,6 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-fenyl-4-[4-(2-chinolinylmethoxy)benzyloxyimino]máselnou (469 mg, výtěžek 83 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 133-134 °C.

Příklad 105

Směs 4-(chlormethyl)-2-fenylthiazolu (368 mg), methyl-*E*-4-(4-hydroxybenzyloxyimino)-4-fenylbutyrátu (500 mg), uhličitanu draselného (442 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (10 ml)

byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:9 objemově) byl získán methyl-*E*-4-fenyl-4-[4-(2-fenyl-4-thiazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrát (494 mg, výtěžek 63 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,50-2,60 (2H, m), 3,02-3,11 (2H, m), 3,62 (3H, s), 5,17 (2H, s), 5,28 (2H, s), 7,02 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,31-7,49 (9H, m), 7,59-7,65 (2H, m), 7,93-7,99 (2H, m).

Příklad 106

K roztoku kyseliny *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmáslé (700 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl při laboratorní teplotě přidán oxalylchlorid (0,156 ml) a *N,N*-dimethylformamid (katalytické množství), směs byla míchána 30 minut při laboratorní teplotě a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (10 ml) a vzniklý roztok byl při 0 °C po kapkách přidán ke směsi 25% vodného amoniaku (15 ml) a ethylacetátu (20 ml). Po 1 hodině míchání při laboratorní teplotě byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány z ethylacetátu, což poskytlo *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyramid (315 mg, výtěžek 45 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 164-165 °C.

Příklad 107

K roztoku kyseliny *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmáslé (941 mg) v methanolu (5 ml) byl přidán methoxid sodný (108 mg), vzniklá směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě a poté zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi methanol-diethylether, což poskytlo *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrát sodný (456 mg, výtěžek 46 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 64-70 °C.

Příklad 108

K roztoku methyl-*E*-4-fenyl-4-[4-(2-fenyl-4-thiazolylmethoxy)benzyloxyimino]butyrátu (424 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (54,8 mg) a vzniklá směs byla míchána 2 hodiny při laboratorní

teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (1,4 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu *E*-4-fenyl-4-[4-(2-fenyl-4-thiazolylmethoxy)benzyloxyimino]máselnou (369 mg, výtěžek 90 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 104-105 °C.

Příklad 109

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (600 mg), ethyl-2,2-dimethyl-3-oxo-3-fenylpropionátu (468 mg), kyseliny octové (0,331 ml), octanu sodného (317 mg) a ethanolu (20 ml) byla zahřívána 5 dní k varu pod zpětným chladičem a poté ochlazená na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:9 objemově) byl získán ethyl-Z-2,2-dimethyl-3-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-3-fenylpropionát (273 mg, výtěžek 28 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,11 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,31 (6H, s), 2,44 (3H, s), 3,96 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,07 (2H, s), 7,00 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,26-7,46 (10H, m), 8,00-8,06 (2H, m).

Příklad 110

K roztoku ethyl-Z-2,2-dimethyl-3-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-3-fenylpropionátu (265 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (3 ml), vody (3 ml) a methanolu (6 ml) byl přidán hydroxid draselný (1,83 g), vzniklá směs byla zahřívána 3 dny k varu pod zpětným chladičem a poté ochlazená na laboratorní teplotu. Po přidání zředěné kyseliny chlorovodíkové byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo kyselinu Z-2,2-dimethyl-3-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-3-fenylpropionové (130 mg, výtěžek 52 %) ve formě světle žlutých krystalů, b.t. 142-143 °C (za rozkladu).

Příklad 111

Směs kyseliny *E*-3-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-3-fenylpropionové (600 mg), 1-hydroxybenzotriazolamoniového komplexu (260 mg), hydrochloridu 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)karbodiimidu (328 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (5 ml) byla míchána 15 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi tetrahydrofuran-hexan, čímž byl izolován *E*-3-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-3-fenylpropanamid (512 mg, výtěžek 86 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 164-165 °C.

Příklad 112

K roztoku kyseliny *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmásečné (700 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl při laboratorní teplotě přidán oxalylchlorid (0,156 ml) a *N,N*-dimethylformamid (katalytické množství), vzniklá směs byla míchána 30 minut při laboratorní teplotě a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (5 ml) a vzniklý roztok byl při 0 °C přidán po kapkách ke směsi 40% vodného roztoku dimethylaminu (20 ml) a ethylacetátu (20 ml). Po 2 hodinách míchání při laboratorní teplotě byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:1 objemově) byl získán *E-N,N*-dimethyl-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutanamid (511 mg, výtěžek 69 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,43-2,55 (5H, m), 2,83 (3H, s), 2,88 (3H, s), 3,01-3,10 (2H, m), 5,00 (2H, s), 5,17 (2H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,30-7,48 (8H, m), 7,63-7,71 (2H, m), 7,97-8,05 (2H, m).

Příklad 113

K roztoku kyseliny *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmásečné (700 mg) v tetrahydrofuranu (10 ml) byl při laboratorní teplotě přidán oxalylchlorid (0,156 ml) a *N,N*-dimethylformamid (katalytické množství), vzniklá směs byla míchána 30 minut při laboratorní teplotě a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (5 ml) a vzniklý roztok byl při 0 °C přidán po kapkách ke směsi 40% vodného roztoku methylaminu

(20 ml) a ethylacetátu (20 ml). Po 1 hodině míchání při laboratorní teplotě byla přidána voda a směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, což poskytlo *E-N*-methyl-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutanamid (466 mg, výtěžek 65 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 141-142 °C.

Příklad 114

K roztoku kyseliny *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmásečné (500 mg) v methanolu (10 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (44,6 mg), výsledná směs byla míchána 30 minut při laboratorní teplotě a pak zahuštěna. Krystaly odparku byly rekrystalizovány ze směsi methanol-diethylether, čímž byl izolován *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrát lithný (485 mg, výtěžek 96 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 201-203 °C.

Příklad 115

K roztoku ethyl-*E*-7-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-7-fenylheptanoátu (730 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 1 N vodný roztok hydroxidu sodného (5 ml) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (5,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina *E*-7-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-7-fenylheptanová (569 mg, výtěžek 82 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 84-85 °C.

Příklad 116

K roztoku ethyl-*E*-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-8-fenyl-oktanoátu (340 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (159 mg) a směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (3,8 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina *Z*-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-

oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-8-fenylkaprylová (293 mg, výtěžek 91 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 88-89 °C.

Příklad 117

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (600 mg), methyl-8-(4-methoxyfenyl)-8-oxooktanoátu (536 mg), kyseliny octové (0,331 ml), octanu sodného (317 mg) a methanolu (20 ml) byla zahřívána 16 hodin k varu pod zpětným chladičem, a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:7 objemově) byl získán methyl-*E*-8-(4-methoxyfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]oktanoátu (650 mg, výtěžek 59 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 1,20-1,65 (8H, m), 2,26 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,44 (3H, s), 2,72 (2H, t, $J=7,7$ Hz), 3,65 (3H, s), 3,82 (3H, s), 5,00 (2H, s), 5,13 (2H, s), 6,88 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,35 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,39-7,48 (3H, m), 7,56 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,99-8,05 (2H, m).

Příklad 118

K roztoku methyl-*E*-8-(4-methoxyfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]oktanoátu (580 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (128 mg) a vzniklá směs byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (3,1 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina *E*-8-(4-methoxyfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]kaprylová (528 mg, výtěžek 93 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 69-70 °C.

Příklad 119

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (600 mg), kyseliny 8-(4-chlorfenyl)-8-oxokaprylové (546 mg), kyseliny octové (0,331 ml), octanu sodného (317 mg) a methanolu (20 ml) byla zahřívána 18 hodin k varu pod zpětným chladičem, a poté ochlazena na

laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:6 objemově) byl získán methyl-*E*-8-(4-chlorfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]oktanoátu (828 mg, výtěžek 75 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,20-1,65 (8H, m), 2,26 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,44 (3H, s), 2,67-2,76 (2H, m), 3,65 (3H, s), 5,00 (2H, s), 5,14 (2H, s), 7,01 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,29-7,37 (4H, m), 7,40-7,47 (3H, m), 7,55 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,99-8,05 (2H, m).

Příklad 120

Methyl-*Z*-8-(4-chlorfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]oktanoát (215 mg, výtěžek 19 %) byl získán ve formě bezbarvého oleje z frakce, která následovala po *E*-sloučenině v příkladu 119.

NMR (CDCl_3), δ : 1,20-1,65 (8H, m), 2,27 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,41-2,53 (5H, m), 3,65 (3H, s), 4,99 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,98 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,22-7,37 (6H, m), 7,40-7,46 (3H, m), 7,99-8,05 (2H, m).

Příklad 121

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyaminu (600 mg), kyseliny 8-(4-fluorfenyl)-8-oxokaprylové (514 mg), kyseliny octové (0,331 ml), octanu sodného (317 mg) a methanolu (20 ml) byla zahřívána 18 hodin k varu pod zpětným chladičem, a poté ochlazena na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:6 objemově) byl získán methyl-*E*-8-(4-fluorfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]oktanoátu (771 mg, výtěžek 71 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,20-1,65 (8H, m), 2,26 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,44 (3H, s), 2,68-2,76 (2H, m), 3,65 (3H, s), 5,00 (2H, s), 5,14 (2H, s), 6,97-7,10 (4H, m), 7,35 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,39-7,48 (3H, m), 7,54-7,63 (2H, m), 7,97-8,05 (2H, m).

Příklad 122

Methyl-Z-8-(4-fluorfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]oktanoát (205 mg, výtěžek 19 %) byl získán ve formě bezbarvého oleje z frakce, která následovala po *E*-sloučenině v příkladu 121.

NMR (CDCl₃), δ : 1,20-1,65 (8H, m), 2,27 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,43 (3H, s), 2,45-2,53 (2H, m), 3,65 (3H, s), 4,99 (2H, s), 5,01 (2H, s), 6,95-7,09 (4H, m), 7,23-7,46 (7H, m), 7,98-8,04 (2H, m).

Příklad 123

K roztoku methyl-*E*-8-(4-chlorfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]oktanoátu (730 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (160 mg) a vzniklá směs byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (3,9 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina *E*-8-(4-chlorfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]kaprylová (632 mg, výtěžek 89 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 90-91 °C.

Příklad 124

K roztoku methyl-Z-8-(4-chlorfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]oktanoátu (200 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (43,7 mg) a vzniklá směs byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (1,1 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina Z-8-(4-chlorfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]kaprylová (169 mg, výtěžek 87 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 54-57 °C.

Příklad 125

K roztoku methyl-*E*-8-(4-fluorfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]oktanoátu (700 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml), vody

(4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (157 mg) a vzniklá směs byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (3,8 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina *E*-8-(4-fluorfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]kaprylová (608 mg, výtěžek 89 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 79-80 °C.

Příklad 126

K roztoku methyl-Z-8-(4-fluorfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]oktanoátu (190 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (10 ml), vody (4 ml) a methanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (42,8 mg) a vzniklá směs byla míchána 3 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (3,8 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina Z-8-(4-fluorfenyl)-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]kaprylová (59 mg, výtěžek 32 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 56-57 °C.

Příklad 127

Směs 3-chlormethyl-5-fenyl-1,2,4-oxadiazolu (335 mg), ethyl-*E*-8-(4-hydroxybenzyloxyimino)-8-fenyloktanoátu (600 mg), uhličitanu draselného (432 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (7 ml) byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:5 objemově) byl získán ethyl-*E*-8-fenyl[4-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy)benzyloxyimino]oktanoát (267 mg, výtěžek 32 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,20-1,65 (11H, m), 2,24 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 2,70-2,79 (2H, m), 4,11 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,15 (2H, s), 5,26 (2H, s), 7,05 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,30-7,40 (5H, m), 7,48-7,66 (5H, m), 8,17 (2H, d, $J=8,2$ Hz).

Příklad 128

K roztoku ethyl-*E*-8-fenyl[4-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy)benzyloxyimino]oktanoátu (236 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a ethanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (54,9 mg) a vzniklá směs byla míchána 4 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (1,4 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina ethyl-*E*-8-fenyl[4-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy)benzyloxyimino]kaprylová (208 mg, výtěžek 92 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 76-77 °C.

Příklad 129

K roztoku ethyl-*E*-8-{4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolylmethoxy] benzyloxyimino}-8-fenyl-oktanoátu (618 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a ethanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (54,9 mg) a vzniklá směs byla míchána 4 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (3,5 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina *E*-8-{4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolylmethoxy]benzyloxyimino}-8-fenylkaprylová (523 mg, výtěžek 90 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 75-77 °C.

Příklad 130

K roztoku ethyl-*E*-8-{4-[5-methyl-2-(2-thienyl)-4-oxazolylmethoxy]benzyloxyimino}-8-fenyl-oktanoátu (682 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a ethanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (153 mg) a vzniklá směs byla míchána 4 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (3,7 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina *E*-8-{4-[5-methyl-2-(2-thienyl)-4-oxazolylmethoxy]benzyloxyimino}-8-fenylkaprylová (567 mg, výtěžek 87 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 106-108 °C.

Příklad 131

Směs 4-chlormethyl-2-(2-furyl)-5-methyloxazolu (368 mg), ethyl-*E*-6-(4-hydroxybenzyloxyimino)-6-fenyloktanoátu (600 mg), uhličitanu draselného (467 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (7 ml) byla míchána 13 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:7 objemově) byl získán ethyl-*E*-6-{4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolymethoxy]benzyloxyimino}-6-fenyloktanoát (770 mg, výtěžek 88 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,22 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,45-1,75 (4H, m), 2,28 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,42 (3H, s), 2,73-2,82 (2H, m), 4,09 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,00 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,51-6,54 (1H, m), 6,95-7,03 (3H, m), 7,30-7,39 (5H, m), 7,53-7,64 (3H, m).

Příklad 132

K roztoku ethyl-*E*-6-{4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolymethoxy]benzyloxyimino}-6-fenylhexanoátu (670 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a ethanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (163 mg) a vzniklá směs byla míchána 4 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (3,9 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina *E*-6-{4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolymethoxy]benzyloxyimino}-6-fenylhexanová (625 mg, výtěžek 98 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 112-113 °C.

Příklad 133

Směs 4-chlormethyl-5-methyl-2-(2-thienyl)oxazolu (397 mg), ethyl-*E*-6-(4-hydroxybenzyloxyimino)-6-fenylhexanoátu (600 mg), uhličitanu draselného (467 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (7 ml) byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-*E*-6-{4-[5-methyl-2-(2-thienyl)-4-oxazolymethoxy]benzyloxyimino}-6-fenylhexanoát (856 mg, výtěžek 95 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 1,22 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,45-1,75 (4H, m), 2,28 (2H, t, $J=7,1$ Hz), 2,41 (3H, s), 2,77 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 4,09 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 4,98 (2H, s), 5,15 (2H, s), 6,99 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,09 (1H, dd, $J=3,6, 5,0$ Hz), 7,31-7,42 (6H, m), 7,58-7,65 (3H, m).

Příklad 134

Směs 3-chlormethyl-5-fenyl-1,2,4-oxadiazolu (362 mg), ethyl-*E*-6-(4-hydroxybenzyloxyimino)-6-fenylhexanoátu (600 mg), uhličitanu draselného (467 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (7 ml) byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) byl získán ethyl-*E*-6-fenyl-6-[4-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy)benzyloxyimino]hexanoát (649 mg, výtěžek 75 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl₃), δ : 1,22 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,45-1,75 (4H, m), 2,28 (2H, t, $J=7,2$ Hz), 2,77 (2H, t, $J=7,5$ Hz), 4,09 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,16 (2H, s), 5,27 (2H, s), 7,06 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,31-7,40 (5H, m), 7,49-7,66 (5H, m), 8,14-8,20 (2H, m).

Příklad 135

K roztoku ethyl-*E*-6-{4-[5-methyl-2-(2-thienyl)-4-oxazolylmethoxy]benzyloxyimino}-6-fenylhexanoátu (747 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a ethanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (163 mg) a vzniklá směs byla míchána 4 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (4,3 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO₄) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina *E*-6-{4-[5-methyl-2-(2-thienyl)-4-oxazolylmethoxy]benzyloxyimino}-6-fenylhexanová (653 mg, výtěžek 92 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 101-102 °C.

Příklad 136

K roztoku ethyl-*E*-6-fenyl-6-[4-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy)benzyloxyimino]hexanoátu (545 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a ethanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (134 mg) a vzniklá směs byla míchána 4 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (3,3 ml) byla

reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina *E*-6-fenyl-6-[4-(5-fenyl-1,2,4-oxadiazol-3-ylmethoxy)benzyloxyimino]hexanová (465 mg, výtěžek 90 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 88-89 °C.

Příklad 137

Směs 5-chlormethyl-3-fenyl-1,2,4-oxadiazolu (362 mg), ethyl-*E*-6-(4-hydroxybenzyloxyimino)-6-fenylhexanoátu (600 mg), uhličitanu draselného (467 mg) a *N,N*-dimethylformamidu (7 ml) byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (2:9 objemově) byl získán ethyl-*E*-6-fenyl-6-[4-(3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmethoxy)benzyloxyimino]hexanoát (789 mg, výtěžek 92 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,22 (3H, t, $J=7,1$ Hz), 1,45-1,75 (4H, m), 2,28 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 2,77 (2H, t, $J=7,4$ Hz), 4,09 (2H, q, $J=7,1$ Hz), 5,16 (2H, s), 5,36 (2H, s), 7,02 (2H, d, $J=8,6$ Hz), 7,28-7,65 (10H, m), 8,06-8,15 (2H, m).

Příklad 138

K roztoku ethyl-*E*-6-fenyl-6-[4-(3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmethoxy)benzyloxyimino]hexanoátu (790 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (6 ml), vody (4 ml) a ethanolu (4 ml) byl přidán monohydrát hydroxidu lithného (194 mg) a vzniklá směs byla míchána 4 hodiny při laboratorní teplotě. Po přidání 1 N kyseliny chlorovodíkové (4,7 ml) byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl rekrystalizován ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byla izolována kyselina *E*-6-fenyl-6-[4-(3-fenyl-1,2,4-oxadiazol-5-ylmethoxy)benzyloxyimino]hexanová (465 mg, výtěžek 90 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 91-92 °C.

Příklad 139

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (1,00 g), 4-oxo-4-fenylbutanamidu (571 mg), kyseliny octové (0,553 ml), octanu sodného (528 mg) a ethanolu

(20 ml) byla zahřívána 10 hodin k varu pod zpětným chladičem a poté ochlazená na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a část jedné frakce, která byla eluována směsí ethylacetát:hexan (3:1 objemově) a která následovala po *E*-sloučenině, byla zahuštěna, což poskytlo krystaly. Tyto krystaly byly rekrystalizovány z ethanolu, čímž byl izolován *Z*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutanamid (120 mg, výtěžek 8 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 110-112 °C.

Příklad 140

Směs 4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyaminu (467 mg), methyl-2,2-dimethyl-6-oxo-6-fenylhexanoátu (340 mg), kyseliny octové (0,259 ml), octanu sodného (248 mg) a methanolu (15 ml) byla zahřívána 15 hodin k varu pod zpětným chladičem a poté ochlazená na laboratorní teplotu. Po přidání vody byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:5 objemově) byl získán methyl-*E*-2,2-dimethyl-6-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanoát (348 mg, výtěžek 47 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 1,10 (6H, s), 1,35-1,65 (4H, m), 2,44 (3H, s), 2,73 (2H, t, $J=7,3$ Hz), 3,55 (3H, s), 5,00 (2H, s), 5,15 (2H, s), 7,02 (2H, d, $J=8,8$ Hz), 7,33-7,48 (8H, m), 7,57-7,63 (2H, m), 7,99-8,05 (2H, m).

Příklad 141

K roztoku methyl-*E*-2,2-dimethyl-6-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanoátu (340 mg) ve směsi tetrahydrofuranu (5 ml) a methanolu (5 ml) byl přidán 4 N vodný roztok hydroxidu draselného (5 ml), vzniklá směs byla zahřívána 2 hodiny k varu pod zpětným chladičem a poté ochlazená na laboratorní teplotu. Po neutralizaci zředěnou kyselinou chlorovodíkovou byla reakční směs extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben chromatografii na silikagelu, která poskytla kyselinu *E*-2,2-dimethyl-6-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanovou (275 mg, výtěžek 83 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 111-112 °C.

Příklad 142

K roztoku kyseliny *E*-6-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylkapronové (600 mg) v tetrahydrofuranu (5 ml) byl při laboratorní teplotě přidán oxalylchlorid (0,126 ml) a *N,N*-dimethylformamid (katalytické množství), vzniklá směs byla míchána 30 minut při laboratorní teplotě a pak zahuštěna. Odparek byl rozpuštěn v tetrahydrofuranu (10 ml), a ke vzniklému roztoku byl přidán methansulfonamid (137 mg) a *N,N*-dimethylaminopyridin (293 mg). Reakční směs byla míchána 18 hodin při laboratorní teplotě, poté k ní byla přidána 1 N kyselina chlorovodíková a výsledná směs byla extrahována ethylacetátem. Ethylacetátová vrstva byla vytřepána nasyceným vodným roztokem chloridu sodného, vysušena (MgSO_4) a zahuštěna. Odparek byl podroben kolonové chromatografii na silikagelu, a z jedné frakce eluované směsí ethylacetát:hexan (1:1 objemově) byly získány krystaly. Ty byly rekrystalizovány ze směsi ethylacetát-hexan, čímž byl izolován *E-N*-methansulfonyl-6-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-6-fenylhexanamid (458 mg, výtěžek 66 %) ve formě bezbarvých krystalů, b.t. 130-132 °C.

Příklad 143

K míchanému roztoku 4-(2-chlormethylfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,50 g) a methyl-*E*-4-hydroxyimino-4-fenylbutyrátu (990 mg) v *N,N*-dimethylformamidu (40 ml) byl při 0 °C přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 200 mg). Po 2 hodinách míchání byla reakční směs vlita do vody, neutralizována 2 N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl vytřepán vodou, vysušen (MgSO_4) a zahuštěn. Odparek byl čištěn pomocí kolonové chromatografie na silikagelu. Eluce směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) poskytla methyl-*E*-4-[2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrát (1,65 g, výtěžek 71 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,43 (3H, s), 2,5-2,65 (2H, m), 3,0-3,15 (2H, m), 3,61 (3H, s), 5,07 (2H, s), 5,33 (2H, s), 6,98 (1H, dd, $J=7,5$ 1,0 Hz), 7,25-7,5 (8H, m), 7,55-7,7 (2H, m), 7,95-8,1 (2H, m).

Příklad 144

Směs methyl-*E*-4-[2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrátu (1,60 g), methanolu (5 ml), tetrahydrofuranu (10 ml) a 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného (5 ml) byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Reakční směs byla vlita

do vody, okyselena 2 N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl vytřepán vodou, vysušen (MgSO_4) a zahuštěn, což poskytlo kyselinu *E*-4-[2-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmáseľnou (1,42 g, výtěžek 91 %) ve formě krystalů. Rekrytalizace ze směsi ethylacetátu a hexanu poskytla bezbarvé jehličky, b.t. 116-117 °C.

Příklad 145

K míchanému roztoku 4-(4-chlormethyl-2,6-dimethoxyfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazolu (1,00 g) a methyl-*E*-4-hydroxyimino-4-fenylbutyrátu (585 mg) v *N,N*-dimethylformamidu (40 ml) byl při 0 °C přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji, 115 mg). Po 2 hodinách míchání byla reakční směs vlita do vody, neutralizována 2 N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl vytřepán vodou, vysušen (MgSO_4) a zahuštěn. Odparek byl čištěn pomocí kolonové chromatografie na silikagelu. Eluce směsi ethylacetát:hexan (1:3 objemově) poskytla methyl-*E*-4-[3,5-dimethoxy-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrát (970 g, výtěžek 65 %) ve formě bezbarvého oleje.

NMR (CDCl_3), δ : 2,32 (3H, s), 2,5-2,65 (2H, m), 3,05-3,15 (2H, m), 3,63 (3H, s), 3,84 (6H, s), 4,97 (2H, s), 5,16 (2H, s), 6,63 (2H, s), 7,3-7,5 (6H, m), 7,6-7,7 (2H, m), 7,95-8,05 (2H, m).

Příklad 146

Směs methyl-*E*-4-[3,5-dimethoxy-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrátu (970 mg), methanolu (5 ml), tetrahydrofuranu (10 ml) a 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného byla míchána 1 hodinu při laboratorní teplotě. Reakční směs byla vlita do vody, okyselena 2 N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl vytřepán vodou, vysušen (MgSO_4) a zahuštěn, což poskytlo kyselinu *E*-4-[3,5-dimethoxy-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolymethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmáseľnou (880 mg, výtěžek 93 %) ve formě krystalů. Rekrytalizace ze směsi ethylacetát-isopropylether poskytla bezbarvé jehličky, b.t. 89-90 °C.

Příklad 147

K míchanému roztoku 4-(4-chlormethyl-2-methoxyfenoxymethyl)-2-(2-furyl)-5-methyloxazolu (1,65 g) a methyl-*E*-4-hydroxyimino-4-fenylbutyrátu (1,04 g) v *N,N*-dimethylformamidu (20 ml) byl při 0 °C přidán hydrid sodný (60% suspenze v oleji,

200 mg). Po 1 hodině míchání byla reakční směs vlita do vody, neutralizována 1 N kyselinou chlorovodíkovou a extrahována ethylacetátem. Extrakt byl vytřepán vodou, vysušen (MgSO_4) a zahuštěn. Odparek byl čištěn pomocí kolonové chromatografie na silikagelu. Eluce směsí ethylacetát:hexan (1:4 objemově) poskytla methyl-*E*-4-{4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolylmethoxy]-3-methoxybenzyloxyimino}-4-fenylbutyrát (1,60 g, výtěžek 64 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsí ethylacetát-hexan poskytla světle žluté hranolkovité krystaly, b.t. 67-69 °C.

Příklad 148

Směs methyl-*E*-4-{4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolylmethoxy]-3-methoxybenzyloxyimino}-4-fenylbutyrátu (1,55 g), ethanolu (10 ml) a 1 N vodného roztoku hydroxidu sodného (5 ml) byla míchána 2 hodiny při laboratorní teplotě. Reakční směs byla vlita do vody a okyslena 1 N kyselinou chlorovodíkovou, což poskytlo kyselinu *E*-4-{4-[2-(2-furyl)-5-methyl-4-oxazolylmethoxy]-3-methoxybenzyloxyimino}-4-fenylmáseľnou ve formě krystalů (1,40 g, výtěžek 93 %). Rekrystalizace ze směsí ethanol-isopropylether poskytla bezbarvé hranolkovité krystaly, b.t. 131-132 °C.

Příklad 149

V zásadě stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 147, reagoval 4-(4-chlormethyl-2-methoxyfenoxymethyl)-5-methyl-2-fenyloxazol (X,XX g) s methyl-*E*-4-hydroxyimino-4-fenylbutyrátem (1,10 g) za vzniku methyl-*E*-4-[3-methoxy-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrátu (1,20 g, výtěžek 44 %) ve formě krystalů. Rekrystalizace ze směsí ethylacetát-isopropylether poskytla světle žluté hranolky, b.t. 112-114 °C.

Příklad 150

V zásadě stejným způsobem, jaký je popsán v příkladu 148, reagoval methyl-*E*-4-[3-methoxy-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyrát (1,00 g) s 1 N vodným roztokem hydroxidu sodného za vzniku kyseliny *E*-4-[3-methoxy-4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmáseľné (790 mg, výtěžek 80 %). Rekrystalizace ze směsí ethanol-isopropylether poskytla bezbarvé hranolky, b.t. 134-135 °C.

Farmaceutický prostředek, příklad 1 (výroba tobolek)

1) sloučenina 7	30 mg
2) celulóзовý prášek	10 mg
3) laktosa	19 mg
4) magnesium stearová kyselina	1 mg
součet	60 mg

Složky 1), 2), 3) a 4) se smísí a směs se naplní želatinové tobolky.

Farmaceutický prostředek, příklad 2 (výroba tobolek)

1) sloučenina 7	30 g
2) laktosa	50 g
3) kukuřičný škrob	15 g
4) vápenatá sůl karboxymethylcelulosity	44 g
5) magnesium stearová kyselina	1 g
1000 tobolek, součet	140 g

Veškerá množství složek 1), 2) a 3) a 30 g složky 4) se rozemelou s vodou, lyofilizují a pak rozdrtí na prášek. Rozdrcený prášek se smíchá se 14 g složky 4) a 1 g složky 5) a zhutní do tablet. Tímto způsobem se vyrobí 1000 tablet, z nichž každá obsahuje 30 mg sloučeniny 7.

Účinky vynálezu

Sloučenina nebo farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu má malou toxicitu a může být použit pro prevenci nebo léčbu diabetu mellitus [například insulinově závislého diabetu mellitus (diabetu mellitus typu 1), insulinově nezávislého diabetu mellitus (diabetu mellitus typu 2), těhotenského diabetu mellitus apod.], hyperlipemie (například hypertriglycemie, hypercholesterolemie, hypoHDLemie aj.), insulinové necitlivosti, insulinové resistance a narušené snášenlivosti vůči glukóze (IGT).

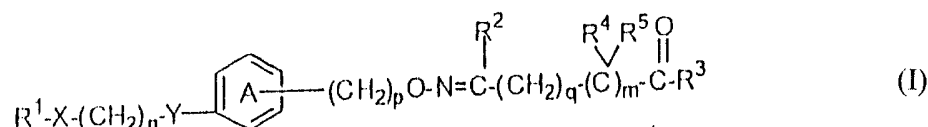
Sloučenina nebo farmaceutický prostředek podle předkládaného vynálezu může být také použit pro prevenci nebo léčbu diabetických komplikací (například neuropathie, nefropathie, retinopathie, šedého zákalu, mikroangiopathie, osteopenie aj.), obezity, osteoporózy, kachexie (například karcinomatické kachexie, tuberkulózní kachexie, diabetické kachexie, hemopathické kachexie, endokrinopathické kachexie, infekční kachexie nebo kachexie vyvolané syndromem získané imunodeficiency), ztučnění jater, hypertenze, polycystického ovariaálního syndromu,

ledvinových poruch (například glomerulární nefritidy, glomerulosklerózy, nefrotického syndromu, hypertenzní nefrosklerózy, terminálních renálních poruch apod.), svalové dystrofie, infarktu myokardu, anginy pectoris, mozkové mrtvice, syndromu insulinové resistance, syndromu X, hyperinsulinemicky vyvolaných smyslových poruch, nádorů (například leukémie, rakoviny prsu, rakoviny prostaty, rakoviny kůže aj.), zánětlivých onemocnění (například reumatické artritidy, deformující spondylózy, osteoartritidy, lumbaga, dny, zánětu chirurgických ran a otoků, neuralgie, faryngolaryngitidy, zánětu močového měchýře, zánětu jater, zápalu plic, zánětu slinivky břišní aj.), arteriální sklerózy (například atherosklerózy apod.).

Sloučenina podle předkládaného vynálezu může být také použita jako léčivo pro ovlivňování chuti k jídlu a příjmu potravy, diety a anorexie.

PATENTOVÉ NÁROKY

1. Sloučenina podle obecného vzorce (I)



v němž R^1 je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, $-CO-$, $-CH(OH)-$ nebo skupina $-NR^6-$, kde R^6 je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od jedné do tří; Y je kyslíkový atom, atom síry, $-SO-$, $-SO_2-$ nebo skupina znázorněná jako $-NR^7-$, kde R^7 je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh popřípadě nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od jedné do osmi; R^2 je vodíkový atom, popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od nuly do šesti; m je 0 nebo 1; R^3 je hydroxylová skupina, OR^8 (R^8 je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR^9R^{10} (R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a popřípadě substituovanou acylovou skupinu nebo R^9 a R^{10} spolu tvoří kruh); R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom a popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, přičemž R^4 může tvořit kruh s R^2 ; za předpokladu, že když R^1 je ethoxymethyl, C_1 až C_3 alkyl, fenyl nebo *p*-methoxyfenyl a $q=m=0$, R^3 je NR^9R^{10} ; a za předpokladu, že O-[2-chloro-4-(2-chinolylmethoxy)fenylmethyl]oxim methylpyruvátu a kyselina [2-chloro-4-(2-chinolylmethoxy)fenylmethyl]-2-iminoxypionová jsou vyloučeny; nebo její sůl.

2. Sloučenina podle nároku 1, kde R^1 je popřípadě substituovaná heterocyklická skupina nebo popřípadě substituovaná cyklická uhlovodíková skupina.

3. Sloučenina podle nároku 1, kde X je vazba nebo skupina NR^6 , kde R^6 je popřípadě substituovaná alkylová skupina.

4. Sloučenina podle nároku 1, kde n je 1 nebo 2.

5. Sloučenina podle nároku 1, kde Y je kyslíkový atom.

6. Sloučenina podle nároku 1, kde p je celé číslo od 1 do 3.

7. Sloučenina podle nároku 1, kde R^3 je hydroxylová skupina nebo $-OR^8$ nebo $-NR^9R^{10'}$, kde R^8 je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina a R^9 a $R^{10'}$ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu nebo kde R^9 a $R^{10'}$ spolu tvoří kruh.

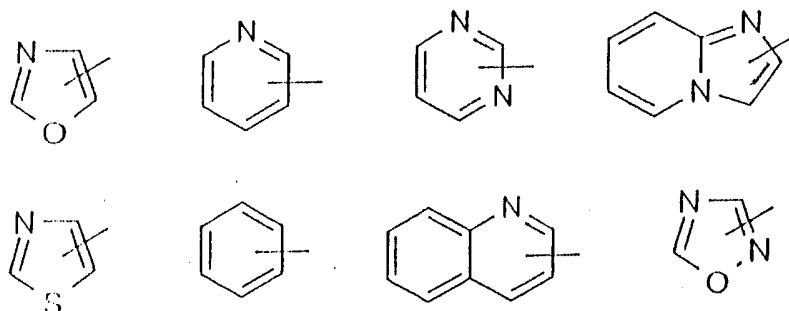
8. Sloučenina podle nároku 1, kde q je celé číslo od 0 do 4.

9. Sloučenina podle nároku 1, kde R^2 je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina.

10. Sloučenina s názvem kyselina *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylmásečná nebo její sůl.

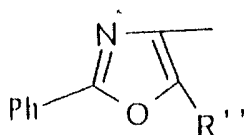
11. Sloučenina vybraná ze skupiny tvořené *E*-4-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-4-fenylbutyramidem a kyselinou *E*-8-[4-(5-methyl-2-fenyl-4-oxazolylmethoxy)benzyloxyimino]-8-fenylkaprylovou.

12. Sloučenina podle nároku 2, kde kruh popřípadě substituované heterocyklické skupiny nebo popřípadě substituované cyklické uhlovodíkové skupiny na R^1 je vybrán ze skupiny znázorněné vzorci



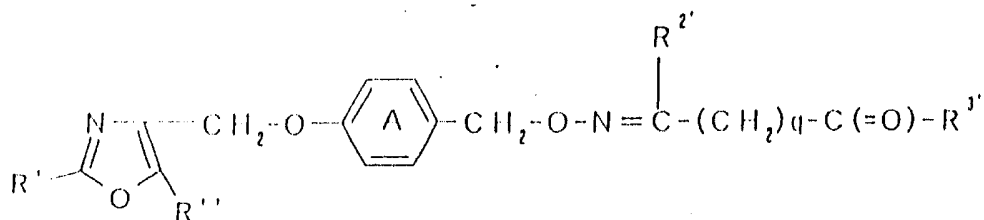
13. Sloučenina podle nároku 12, kde kruh nese popřípadě jeden nebo dva substituenty vybrané ze skupiny obsahující popřípadě substituovaný fenyl, popřípadě substituovaný furyl, popřípadě substituovaný thienyl a popřípadě substituovaný C_1 až C_4 alkyl.

14. Sloučenina podle nároku 12, kde kruh má vzorec



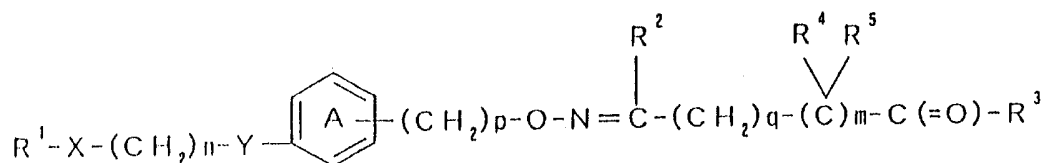
v němž Ph je popřípadě substituovaný fenyl a R'' je vodík nebo popřípadě substituovaný C_1 až C_6 alkyl.

15. Sloučenina obecného vzorce:



kde R' je popřípadě substituovaný fenyl, furyl nebo thienyl, R'' je vodík nebo popřípadě substituovaný C₁ až C₆ alkyl, R^{2'} je fenyl popřípadě substituovaný alespoň jedním substituentem vybraným ze skupiny obsahující vodík, C₁ až C₆ alkyl, C₁ až C₆ alkoxykupinu a halogen, q je celé číslo od 1 do 6, a R^{3'} je hydroxylová skupina, C₁ až C₆ alkoxykupina nebo -NR⁹R¹⁰, kde R⁹ a R¹⁰ jsou nezávisle vybrány ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a popřípadě substituovanou acylovou skupinu nebo kde R⁹ a R¹⁰ se spojují za vzniku kruhu; nebo její sůl.

16. Farmaceutický prostředek, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu obecného vzorce



v němž R¹ je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, -CO-, -CH(OH)- nebo skupina -NR⁶-, kde R⁶ je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od jedné do tří; Y je kyslíkový atom, atom síry, -SO-, -SO₂- nebo skupina -NR⁷-, kde R⁷ je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh popřípadě nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od jedné do osmi; R² je vodíkový atom, popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od nuly do šesti; m je 0 nebo 1; R³ je hydroxylová skupina, OR⁸ (R⁸ je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR⁹R¹⁰ (R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a popřípadě substituovanou acylovou skupinu nebo jsou R⁹ a R¹⁰ spojené dohromady za vzniku kruhu); R⁴ a R⁵ jsou stejné

nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom a popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, přičemž R^4 může tvořit kruh s R^2 ; nebo její sůl.

17. Farmaceutický prostředek podle nároku 16, vyznačující se tím, že je prostředkem pro prevenci nebo léčbu diabetu mellitus.

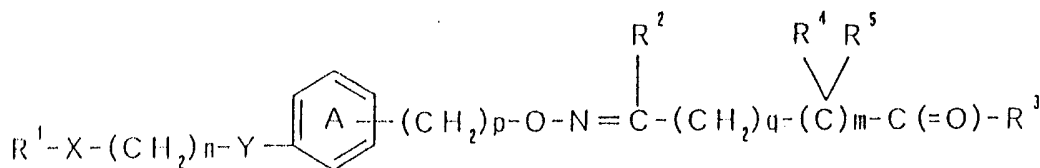
18. Farmaceutický prostředek podle nároku 16, vyznačující se tím, že je prostředkem pro prevenci nebo léčbu hyperlipemie.

19. Farmaceutický prostředek podle nároku 16, vyznačující se tím, že je prostředkem pro prevenci nebo léčbu narušené snášenlivosti vůči glukóze.

20. Farmaceutický prostředek podle nároku 16, vyznačující se tím, že je prostředkem pro prevenci nebo léčbu zánětlivých onemocnění.

21. Farmaceutický prostředek podle nároku 16, vyznačující se tím, že je prostředkem pro prevenci nebo léčbu arteriosklerózy.

22. Činidlo pro ovládání retinoidům příbuzných receptorů, vyznačující se tím, že obsahuje sloučeninu znázorněnou vzorcem



v němž R^1 je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, -CO-, -CH(OH)- nebo skupina -NR⁶-, kde R⁶ je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od jedné do tří; Y je kyslíkový atom, atom síry, -SO-, -SO₂- nebo skupina -NR⁷-, kde R⁷ je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh popřípadě nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od jedné do osmi; R² je vodíkový atom, popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od nuly do šesti; m je 0 nebo 1; R³ je hydroxylová skupina, OR⁸ (R⁸ je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR⁹R¹⁰ (R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a popřípadě substituovanou acylovou skupinu nebo R⁹ a R¹⁰ spolu tvoří kruh); R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom a popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, přičemž R⁴ může tvořit kruh s R²; nebo její sůl.

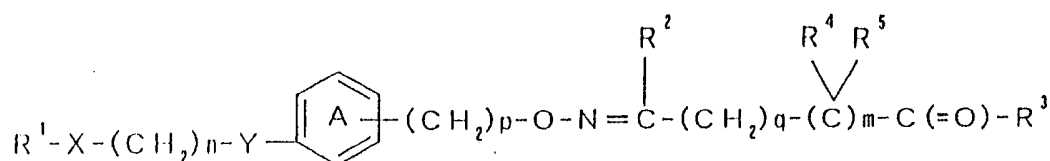
23. Činidlo podle nároku 22, vyznačující se tím, že je ligandem peroxisomových receptorů aktivovaných proliferátorem.

24. Činidlo podle nároku 22, vyznačující se tím, že je ligandem receptoru retinoidu X.

25. Činidlo podle nároku 22, vyznačující se tím, že je činidlem pro prevenci nebo léčbu insulinové citlivosti.

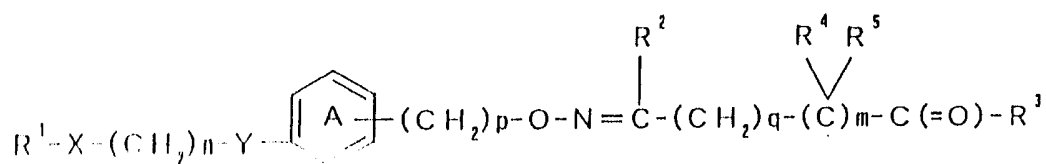
26. Činidlo podle nároku 22, vyznačující se tím, že je činidlem pro prevenci nebo léčbu insulinové odolnosti.

27. Použití sloučeniny znázorněné vzorcem



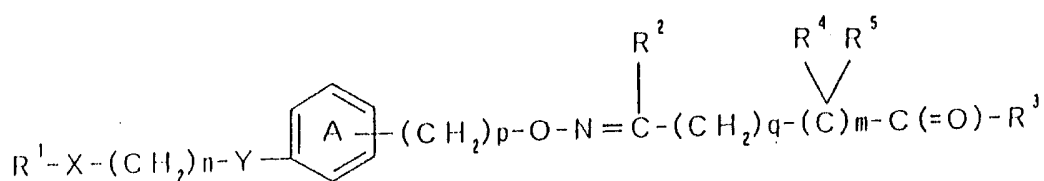
nebo její soli pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčbu diabetu mellitus, přičemž v tomto vzorci je R^1 popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, $-CO-$, $-CH(OH)-$ nebo skupina znázorněná jako $-NR^6-$, kde R^6 je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od jedné do tří; Y je kyslíkový atom, atom síry, $-SO-$, $-SO_2-$ nebo skupina znázorněná jako $-NR^7-$, kde R^7 je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh popřípadě nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od jedné do osmi; R^2 je vodíkový atom, popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od nuly do šesti; m je 0 nebo 1; R^3 je hydroxylová skupina, OR^8 (R^8 je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR^9R^{10} (R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu nebo popřípadě substituovanou acylovou skupinu nebo R^9 a R^{10} spolu tvoří kruh); R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom nebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, přičemž R^4 může tvořit kruh s R^2 .

28. Použití sloučeniny znázorněné vzorcem



nebo její soli pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčbu hyperlipemie, přičemž v tomto vzorci je R^1 popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, $-CO-$, $-CH(OH)-$ nebo skupina $-NR^6-$, kde R^6 je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od jedné do tří; Y je kyslíkový atom, atom síry, $-SO-$, $-SO_2-$ nebo skupina $-NR^7-$, kde R^7 je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh popřípadě nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od jedné do osmi; R^2 je vodíkový atom, popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od nuly do šesti; m je 0 nebo 1; R^3 je hydroxylová skupina, OR^8 (R^8 je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR^9R^{10} (R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a popřípadě substituovanou acylovou skupinu nebo R^9 a R^{10} spolu tvoří kruh); R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom a popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, přičemž R^4 může tvořit kruh s R^2 .

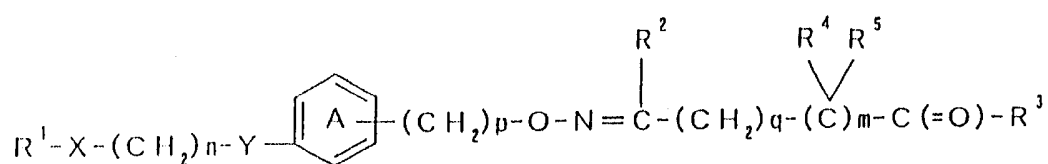
29. Použití sloučeniny obecného vzorce



nebo její soli pro výrobu léčiva pro zvýšení inzulinové citlivosti, přičemž v tomto vzorci je R^1 popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, $-CO-$, $-CH(OH)-$ nebo skupina $-NR^6-$, kde R^6 je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od jedné do tří; Y je kyslíkový atom, atom síry, $-SO-$, $-SO_2-$ nebo skupina $-NR^7-$, kde R^7 je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh popřípadě nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od jedné do osmi; R^2 je vodíkový atom, popřípadě substituovaná

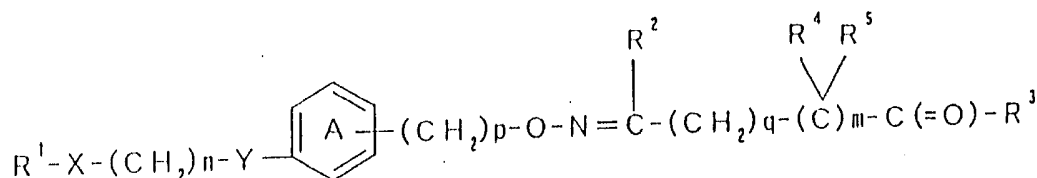
uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od nuly do šesti ; m je 0 nebo 1; R³ je hydroxylová skupina, OR⁸ (R⁸ je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR⁹R¹⁰ (R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a popřípadě substituovanou acylovou skupinu nebo R⁹ a R¹⁰ spolu tvoří kruh); R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom a popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, přičemž R⁴ může tvořit kruh s R².

30. Použití sloučeniny obecného vzorce



nebo její soli pro výrobu léčiva pro zlepšení inzulinové odolnosti, přičemž v tomto vzorci je R¹ popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, -CO-, -CH(OH)- nebo skupina -NR⁶-, kde R⁶ je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od jedné do tří; Y je kyslíkový atom, atom síry, -SO-, -SO₂- nebo skupina -NR⁷-, kde R⁷ je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh popřípadě nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od jedné do osmi; R² je vodíkový atom, popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od nuly do šesti ; m je 0 nebo 1; R³ je hydroxylová skupina, OR⁸ (R⁸ je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR⁹R¹⁰ (R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a popřípadě substituovanou acylovou skupinu nebo R⁹ a R¹⁰ spolu tvoří kruh); R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom a popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, přičemž R⁴ může tvořit kruh s R².

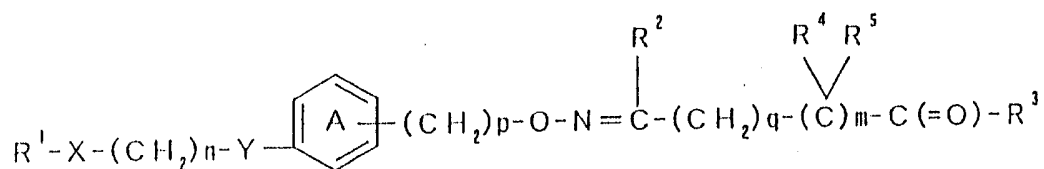
31. Použití sloučeniny obecného vzorce



nebo

nebo její soli pro výrobu léčiva pro prevenci ~~a~~ léčbu narušené snášenlivosti vůči glukóze, přičemž v tomto vzorci je R^1 popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$ nebo skupina $-\text{NR}^6-$, kde R^6 je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od jedné do tří; Y je kyslíkový atom, atom síry, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ nebo skupina $-\text{NR}^7-$, kde R^7 je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh popřípadě nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od jedné do osmi; R^2 je vodíkový atom, popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od nuly do šesti; m je 0 nebo 1; R^3 je hydroxylová skupina, OR^8 (R^8 je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR^9R^{10} (R^9 a R^{10} jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu a popřípadě substituovanou acylovou skupinu nebo R^9 a R^{10} spolu tvoří kruh); R^4 a R^5 jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom a popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, přičemž R^4 může tvořit kruh s R^5 .

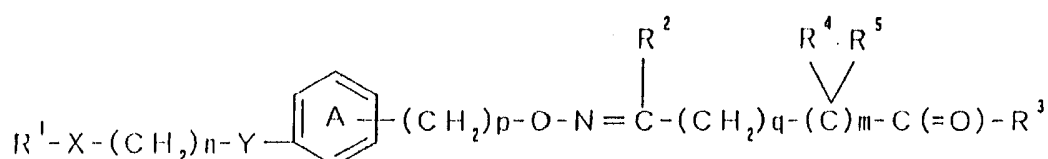
32. Použití sloučeniny obecného vzorce



nebo její soli pro výrobu léčiva pro prevenci nebo léčbu zánětlivých onemocnění, přičemž v tomto vzorci je R^1 popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, $-\text{CO}-$, $-\text{CH}(\text{OH})-$ nebo skupina $-\text{NR}^6-$, kde R^6 je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od jedné do tří; Y je kyslíkový atom, atom síry, $-\text{SO}-$, $-\text{SO}_2-$ nebo skupina $-\text{NR}^7-$, kde R^7 je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh popřípadě nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od jedné do osmi; R^2 je vodíkový atom, popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; q je

celé číslo od nuly do šesti ; m je 0 nebo 1; R³ je hydroxylová skupina, OR⁸ (R⁸ je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR⁹R¹⁰ (R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu ^anebo popřípadě substituovanou acylovou skupinu nebo R⁹ a R¹⁰ spolu tvoří kruh); R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom ^anebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, přičemž R⁴ může tvořit kruh s R².

33. Použití sloučeniny obecného vzorce



nebo její soli

pro výrobu léčiva pro prevenci ^{nebo} a léčbu arteriální sklerózy, přičemž v tomto vzorci je R¹ popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; X je vazba, -CO-, -CH(OH)- nebo skupina -NR⁶-, kde R⁶ je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; n je celé číslo od jedné do tří; Y je kyslíkový atom, atom síry, -SO-, -SO₂- nebo skupina -NR⁷-, kde R⁷ je vodíkový atom nebo popřípadě substituovaná alkylová skupina; kruh A je benzenový kruh popřípadě nesoucí další jeden až tři substituenty; p je celé číslo od jedné do osmi; R² je vodíkový atom, popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina nebo popřípadě substituovaná heterocyklická skupina; q je celé číslo od nuly do šesti ; m je 0 nebo 1; R³ je hydroxylová skupina, OR⁸ (R⁸ je popřípadě substituovaná uhlovodíková skupina) nebo NR⁹R¹⁰ (R⁹ a R¹⁰ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom, popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, popřípadě substituovanou heterocyklickou skupinu ^anebo popřípadě substituovanou acylovou skupinu nebo R⁹ a R¹⁰ spolu tvoří kruh); R⁴ a R⁵ jsou stejné nebo různé skupiny, vybrané ze skupiny obsahující vodíkový atom ^anebo popřípadě substituovanou uhlovodíkovou skupinu, přičemž R⁴ může tvořit kruh s R².