



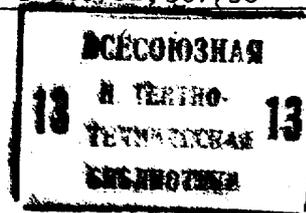
СОЮЗ СОВЕТСКИХ  
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ  
РЕСПУБЛИК

(SU) (11) 1169536 A

(SU) 4С 07 D 407/04, 413/04//А 61 К 31/34,  
31/42, С 07 D 263/32, 307/38

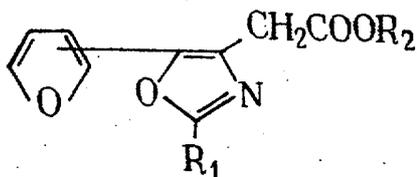
ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ СССР  
ПО ДЕЛАМ ИЗОБРЕТЕНИЙ И ОТКРЫТИЙ

# ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 3555401/23-04
- (22) 25.02.83
- (31) 30921/82
- (32) 26.02.82
- (33) JP
- (46) 23.07.85. Бюл. № 27
- (72) Кацуо Матсумото и Кожи Такасима (JP)
- (71) Танабе Сейяку Ко., ЛТД (JP)
- (53) 547.727\*787.2.07 (088.8)
- (56) Машковский М.Д. Лекарственные средства. М., "Медицина", 1978, т. 2, с. 12.

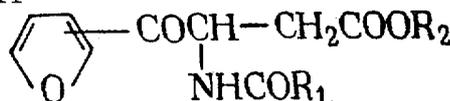
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРИЛОКСАЗОЛИЛУКСУСНОЙ КИСЛОТЫ ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ.
- (57) Способ получения производных фурилоксазолилуксусной кислоты общей формулы I



где  $R_1$  -  $C_1C_6$ -алкил,  $C_5C_6$ -циклоалкил-фенил, фенил или фенил, замещенный одним или двумя

атомами галогена,  $C_1C_2$ -алкилом или  $C_1C_2$ -алкоксигруппой;  
 $R_2$  - атом водорода или  $C_1C_{12}$ -алкил,

или их фармацевтически приемлемых солей, отличающийся тем, что соединение общей формулы II



где  $R_1$  имеет указанные значения  
 $R_2$  -  $C_1C_{12}$ -алкил,  
подвергают дегидратационной циклизации в присутствии дегидратирующего агента при температуре от  $-5$  до  $70^\circ\text{C}$ , при необходимости полученное соединение общей формулы I, где  $R_2$  -  $C_1C_{12}$ -алкил, подвергают гидролизу с получением соединения общей формулы I, где  $R_2$  - атом водорода, и при необходимости полученное соединение общей формулы I, где  $R_1$  - атом водорода, подвергают этерификации с получением другого соединения общей формулы I, где  $R_2$  -  $C_1C_{12}$ -алкил, и целевой продукт выделяют в свободном виде или в виде фармацевтически приемлемых солей.

(SU) (11) 1169536 A

Изобретение относится к органической химии, а именно к способу получения новых производных фурил-оксазолилуксусной кислоты или их фармацевтически приемлемых солей, которые обладают гипополидеммической активностью и могут найти применение в медицине.

Целью изобретения является получение новых производных фурилоксазолилуксусной кислоты, обладающих гипополидеммической активностью с высокой эффективностью действия, которые могут найти применение в медицине.

**Пример 1.** 37 г этилового эфира 3-(4-хлорбензоиламино)-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты растворяют в 150 мл хлороформа. В раствор при комнатной температуре по каплям прибавляют 64,9 г оксихлорида фосфора, смесь при перемешивании нагревают с обратным холодильником при 60-70°C в течение 8 ч. После завершения реакции смесь выливают в воду со льдом. Водную смесь нейтрализуют бикарбонатом натрия и затем экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат, обрабатывают активированным углем и выпаривают при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток кристаллизуют с диизопропиловым эфиром и перекристаллизовывают из этанола. При этом получают 30 г этилового эфира 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 85,5%. Т.пл. 105-106°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 1723, 1600.

**Пример 2.** 1,6 г этилового эфира 3-ацетиламино-4-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты, 20 мл хлороформа и 4,8 г оксихлорида фосфора обрабатывают так же, как описано в примере 1. Полученный таким образом сырой продукт очищают хроматографией на силикагеле (растворитель - диизопропиловый эфир:хлороформ = 1:1) и получают 1,2 г этилового эфира 2-[2-метил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты в виде масла. Выход 80,0%. ИК  $\nu_{\text{пленка макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3130, 1735.

**Пример 3.** К раствору 5,0 г этилового эфира 3-пентаноиламино-

-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты в 50 мл метилхлорида прибавляют смесь 10 г пятиокси фосфора и 10 г кизельгура. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 6 ч при перемешивании. После завершения реакции смесь обрабатывают так же, как описано в примере 2. Таким образом получают 4,0 г этилового эфира 2-[2-н-бутил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты в виде масла. Выход 85,1%. ИК  $\nu_{\text{пленка макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3120, 1735.

**Пример 4.** К раствору 10 г этилового эфира 3-(4-метоксибензоиламино)-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты в 60 мл хлороформа по каплям при комнатной температуре прибавляют 15 мл тионилхлорида. Смесь при перемешивании нагревают с обратным холодильником при 60-70°C в течение 6 ч. После завершения реакции смесь обрабатывают аналогично примеру 1. Таким образом получают этиловый эфир 2-[2-(4-метоксифенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 31,6%. Т.пл. 64-66°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3130, 1730.

**Пример 5.** 4,0 г этилового эфира 3-бензоиламино-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты, 20 мл хлороформа и 9,7 г оксихлорида фосфора обрабатывают аналогично примеру 1. Таким образом получают 3,0 г этилового эфира 2-[2-фенил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 78,9%. Т.пл. 79 - 80°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3130, 1735.

**Пример 6.** 20 г этилового эфира 3-(4-фторбензоиламино)-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты, 100 мл хлороформа и 36,8 г оксихлорида фосфора обрабатывают аналогично примеру 1. Таким образом получают 15 г этилового эфира 2-[2-(4-фторфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 78,9%. Т.пл. 110-111°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3110, 1725.

**Пример 7.** 10 г этилового эфира 3-(4-метилбензоиламино)-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты, 40 мл хлороформа и 23,3 г оксихлорида фосфора обрабатывают аналогично

примеру 1. При этом получают 4,0 г этилового эфира 2-[2-(4-метилфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 42,3%. Т. пл. 84-85°C  
ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3110, 1725.

Пример 8. 2,0 г этилового эфира 3-бензоиламино-3-(3-фурилкарбонил)пропионовой кислоты, 15 мл хлороформа и 4,9 г оксихлорида фосфора обрабатывают аналогично примеру 1. Таким образом получают 1,5 г этилового эфира 2-[2-фенил-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 79,0%. Т. пл. 84 - 85°C.  
ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3140, 1718.

Пример 9. 8,0 г этилового эфира 3-(4-фторбензоиламино)-3-(3-фурилкарбонил)пропионовой кислоты, 40 мл хлороформа и 20 г оксихлорида фосфора обрабатывают аналогично примеру 1. Таким образом получают 5,0 г этилового эфира 2-[2-(4-фторфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 65,8%. Т. пл. 102-103°C.  
ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3130, 1720, 1643.

Пример 10. 8,5 г этилового эфира 3-(4-хлорбензоиламино)-3-(3-фурилкарбонил)пропионовой кислоты, 50 мл хлороформа и 18,6 г оксихлорида фосфора обрабатывают аналогично примеру 1. Таким образом получают 6,93 г этилового эфира 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 85,5%. Т. пл. 124-125°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3130, 1725.

Пример 11. 12,0 г этилового эфира 3-изобутириламино-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты, 60 мл хлороформа и 32,7 г оксихлорида фосфора обрабатывают аналогично примеру 2. Таким образом получают 10,0 г этилового эфира 2-[2-изопропил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты в виде масла. Выход 89,2%. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3130, 1735.

Пример 12. 5,0 г этилового эфира 3-циклогексилкарбониламино-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты, 30 мл хлороформа и 16,0 г оксихлорида фосфора обрабатывают аналогично примеру 2. Таким образом получают 3,3 г этилового эфира 2-[2-циклогексил-5-(2-фурил)-4-окса-

золил]уксусной кислоты в виде масла. Выход 70,0%. ИК  $\nu$  пленка макс, см<sup>-1</sup>: 3150, 1740.

5 Пример 13. 10,0 г этилового эфира 3-(3,4-дихлорбензоиламино)-3-(3-фурилкарбонил)пропионовой кислоты, 50 мл хлороформа и 20,0 г оксихлорида фосфора обрабатывают аналогично примеру 1. В результате получают 4,44 г этилового эфира 2-[2-(3,4-дихлорфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 46,5%. Т. пл. 130 - 131°C.  
10 ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 1730.

Пример 14. Раствор 0,4 г гидроокиси калия в 30 мл метанола прибавляют к 1,0 г этилового эфира 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты при 5-10°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 ч. После этого осадок собирают фильтрованием, промывают эфиром и сушат. Получают 0,85 г 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]ацетата калия. Выход 80,2%. Т. пл. больше 250°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 1610.

30 Пример 15. 0,85 г 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]ацетата калия растворяют в 20 мл воды, раствор подкисляют хлористоводородной кислотой. Осадок собирают фильтрованием и перекристаллизовывают из этанола. В результате получают 0,69 г 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 90,9%. Т. пл. 191-194°C (с разложением). ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 1720.

45 Пример 16. 3,5 г этилового эфира 2-[2-фенил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты растворяют в смеси 50 мл метанола и 10 мл воды, прибавляют 1,2 г гидроокиси натрия. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 ч. После завершения реакции смесь концентрируют под вакуумом для удаления метанола. К остатку прибавляют воду, водную смесь доводят до pH=2 концентрированной соляной кислотой, после чего экстрагируют этилацетатом. Экстракт промывают водой, сушат и затем выпаривают при понижен-

ном давлении для удаления растворителя. Остаток перекристаллизовывают из этанола и получают 2,5 г 2-[2-фенил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]-уксусной кислоты. Выход 78,1%.

Т.пл. 175 - 177°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол}}$  макс, см<sup>-1</sup>: 3100, 1690.

**Пример 17.** 5,0 г этилового эфира 2-[2-(4-фторфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты, 70 мл метанола, 10 мл воды и 1,5 г гидроокиси натрия обрабатывают аналогично примеру 16. В результате получают 4,0 г 2-[2-(4-фторфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 87,7%. Т.пл. 212-214°C.

ИК  $\nu_{\text{нуйол}}$  макс, см<sup>-1</sup>: 3080, 1700.

**Пример 18.** 4,0 г этилового эфира 2-[2-(4-метилфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты, 60 мл метанола, 10 мл воды и 1,5 г гидроокиси натрия обрабатывают аналогично примеру 16. В результате получают 2,0 г 2-[2-(4-метилфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 55,6%. Т.пл. 176 - 177°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол}}$  макс, см<sup>-1</sup>: 3120, 1720.

**Пример 19.** 2,0 г этилового эфира 2-[2-(4-метоксифенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты, 30 мл метанола, 3 мл воды и 0,85 г гидроокиси калия обрабатывают аналогично примеру 16. В результате получают 1,5 г 2-[2-(4-метоксифенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 82,0%. Т.пл. 177-178°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол}}$  макс, см<sup>-1</sup>: 3100, 1700.

**Пример 20.** 1,5 г этилового эфира 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты, 40 мл метанола, 5 мл воды и 1,5 г гидроокиси калия обрабатывают аналогично примеру 16. В результате получают 1,2 г 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 87,6%. Т.пл. 218 - 219°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол}}$  макс, см<sup>-1</sup>: 3140, 1715.

**Пример 21.** 7,0 г этилового эфира 2-[2-(3,4-дихлорфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты, 70 мл метанола, 7 мл воды и

2,0 г гидроокиси калия обрабатывают аналогично примеру 16. В результате получают 5,25 г 2-[2-(3,4-дихлорфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 81,0%. Т.пл. 222 - 223°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол}}$  макс, см<sup>-1</sup>: 1725.

**Пример 22.** 1,1 г этилового эфира 2-[2-метил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты, 20 мл метанола, 5 мл воды и 0,7 г гидроокиси калия обрабатывают аналогично примеру 16. Получают 0,55 г 2-[2-метил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 56,5%.

Т.пл. 103-104°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол}}$  макс, см<sup>-1</sup>: 3130, 1720.

**Пример 23.** 5,0 г этилового эфира 2-[2-изопропил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты, 70 мл метанола, 7 мл воды и 3,75 г гидроокиси калия обрабатывают аналогично примеру 16. Получают 3,0 г 2-[2-изопропил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 67,1%.

Т.пл. 108-109°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол}}$  макс, см<sup>-1</sup>: 3110, 1730.

**Пример 24.** 3,3 г этилового эфира 2-[2-циклогексил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты, 50 мл метанола, 5 мл воды и 1,2 г гидроокиси калия обрабатывают аналогично примеру 16. Сырой продукт перекристаллизовывают из диизопропилового эфира и получают 2,4 г 2-[2-циклогексил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 80%. Т.пл. 99-100°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол}}$  макс, см<sup>-1</sup>: 3100, 1730.

**Пример 25.** 4,0 г этилового эфира 2-[2-н-бутил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты, 50 мл метанола, 5 мл воды и 4,75 г гидроокиси калия обрабатывают аналогично примеру 16. В результате получают 3,0 г 2-[2-н-бутил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 83,3%. Т.пл. 62 - 63°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол}}$  макс, см<sup>-1</sup>: 3100, 1720.

**Пример 26.** 6,30 г этилового эфира 2-[2-(4-фторфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты, 70 мл метанола, 7 мл воды и

1,5 г гидроокиси натрия обрабатывают аналогично примеру 16. Получают 4,88 г 2-[2-(4-фторфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 85%. Т. пл. 208 - 209°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3140, 1710.

Пример 27. 1,0 г 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты, 1,0 г 2-хлор-1-метилпиридинийодида и 0,24 г изопропанола растворяют в 30 мл тетрагидрофурана и по каплям прибавляют 0,8 г триэтиламина. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 10 ч. К смеси прибавляют воду, водную смесь выпаривают при пониженном давлении для удаления тетрагидрофурана. Остаток экстрагируют этилацетатом, экстракт последовательно промывают водным 20%-ным раствором лимонной кислоты, водным раствором бикарбоната натрия и водой. После этого экстракт сушат и затем выпаривают под вакуумом для удаления растворителя. Остаток перекристаллизовывают из этанола и получают 0,5 г изопропилового эфира 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 43,6%. Т. пл. 96-97°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3110, 1725.

Пример 28. 2,0 г 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты, 2,02 г 2-хлор-1-метилпиридинийодида, 1,47 г лаурилового спирта, 1,60 г триэтиламина и 60 мл тетрагидрофурана обрабатывают аналогично примеру 27. Получают 2,4 г лаурилового эфира 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 77,4%. Т. пл. 69,5 - 71°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3050, 1735.

Пример 29. К раствору 2,0 г 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты в 20 мл хлороформа при комнатной температуре прибавляют 2,0 г тионилхлорида. Смесь кипятят с обратным холодильником в течение 3 ч при перемешивании. После охлаждения к смеси прибавляют 0,6 г н-бутанола и результирующую смесь перемешивают при комнатной температуре в течение

6 ч. После завершения реакции смесь выпаривают при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток экстрагируют этилацетатом, экстракт последовательно промывают водным раствором бикарбоната натрия и водой. После этого экстракт сушат и затем выпаривают при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток перекристаллизовывают из этанола и получают 1,5 г н-бутилового эфира 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 62,3%. Т. пл. 96 - 97°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3050, 1730.

Пример 30. К раствору 1,5 г 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты и 1,0 г N-гептилбромида в 25 мл диметилформамида по каплям при комнатной температуре прибавляют 0,92 г триэтиламина. Затем смесь выливают в воду и водную смесь экстрагируют смесью диэтилового эфира и этилацетата (1:1). Экстракт обрабатывают аналогично примеру 27 и получают 0,85 г N-гептилового эфира 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты. Выход 42,7%. Т.пл. 69-70°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3050, 1735.

Получение исходных продуктов.

Препаративный пример 1.

1. К смеси 10 г гидрохлорида (2-фурилкарбонил)метиламина, 12,5 г бикарбоната натрия, 200 мл этилацетата и 100 мл воды по каплям при перемешивании прибавляют 12,0 г 4-хлорбензоилхлорида при температуре ниже 10°C. Смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 3 ч. После этого этилацетатный слой собирают, промывают водой и сушат. Указанный этилацетатный слой выпаривают под вакуумом для удаления растворителя. В результате получают 16,0 г N-(4-хлорбензоил)-(2-фурилкарбонил)метиламина. Выход 98,2%. Т. пл. 138-139°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3400, 1680, 1660, 1595.

2. К раствору 40 г N-(4-хлорбензоил)-(2-фурилкарбонил)метиламина в 160 мл диметилформамида прибавляют при перемешивании 7,2 г 61%-ного гидрида натрия при температуре от

-50 до -40°C. Смесь перемешивают при этой же температуре еще в течение 5 мин. При температуре от -50 до -40°C к смеси прибавляют 27,9 г этилбромацетата и эту смесь перемешивают при такой же температуре в течение 1 ч и затем при 0°C еще 1 ч. После завершения реакции смесь нейтрализуют уксусной кислотой. Затем к смеси прибавляют воду и результирующую смесь экстрагируют этилацетатом. Экстракт последовательно промывают водным раствором бикарбоната натрия и водой. Указанный экстракт сушат и выпаривают при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток кристаллизуют со смесью изопропилового эфира и n-гексана и получают этиловый эфир 3-(4-хлорбензоиламино)-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты. Выход 70%. Т. пл. 100-102°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3300, 3100, 1738, 1680, 1630, 1595.

#### Препаративный пример 2.

1. 6,0 г трет-бутилата натрия растворяют в 60 мл тетрагидрофурана и по каплям при перемешивании прибавляют 4,4 г метилового эфира N-изоцианоуксусной кислоты при -50°C. Смесь перемешивают при этой же температуре в течение 1 ч. Затем по каплям при перемешивании прибавляют 5,8 г 3-фурилкарбонилхлорида при -50°C и указанную смесь перемешивают еще в течение 2 ч. После завершения реакции смесь доводят до pH=3-4 уксусной кислотой и затем выпаривают при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток экстрагируют этилацетатом и экстракт последовательно промывают водой и водным раствором бикарбоната натрия. Указанный экстракт сушат и выпаривают при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток промывают изопропиловым эфиром и получают 6,5 г метилового эфира 5-(3-фурил)-оксазол-4-карбоновой кислоты. Выход 75,4%. Т. пл. 87 - 88°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3120, 1695.

2. 3 г метилового эфира 5-(3-фурил)оксазол-4-карбоновой кислоты и 2,6 г 85%-ной гидроокиси калия растворяют в 100 мл метанола, раствор

перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. После этого реакционную смесь выпаривают при пониженном давлении для удаления растворителя. Осадившиеся кристаллы собирают фильтрованием, промывают холодной водой и сушат. В результате получают 2,6 г 5-(3-фурил)оксазол-4-карбоновой кислоты. Выход 93,7%.

Т. пл. 189-191°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3110, 1700, 1600.

3. Смесь 3,0 г 5-(3-фурил)оксазол-4-карбоновой кислоты и 50 мл 3N хлористоводородной кислоты перемешивают при 40-50°C в течение 6,5 ч. После этого смесь концентрируют при пониженном давлении и остаток кристаллизуют с ацетоном. Осадившиеся кристаллы собирают фильтрованием и получают 2,2 г гидрохлорида (3-фурилкарбонил)метиламина. Выход 80%.

Т. пл. 196-198°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3110, 1680, 1560.

4. 5 г гидрохлорида (3-фурилкарбонил)метиламина, 6,0 г бикарбоната натрия и 6,0 г 4-хлорбензоилхлорида обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.-1. В результате получают 8,2 г N-(4-хлорбензоил)-(3-фурилкарбонил)метиламина. Выход 100%. Т. пл. 152-154°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3350, 3110, 1675, 1635, 1595.

5. 8,3 г N-(4-хлорбензоил)-(3-фурилкарбонил)метиламина, 1,5 г 61%-ного гидрида натрия и 5,8 г этилбромацетата обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.1. В результате получают 8,5 г этилового эфира 3-(4-хлорбензоиламино)-3-(3-фурилкарбонил)пропионовой кислоты. Выход 77,3%. Т.пл. 93-95°C (с разложением). ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3340, 3100, 1705, 1670, 1640.

#### Препаративный пример 3.

1. 3,4 г гидрохлорида (2-фурилкарбонил)метиламина, 4,4 г бикарбоната натрия и 3,3 г бензоилхлорида обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.1. В результате получают 4,0 г N-бензоил-(2-фурилкарбонил)метиламина. Выход 83,3%.

Т. пл. 132–133°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3400, 3100, 1675, 1600.

2. 4,0 г N-бензоил-(2-фурилкарбонил)метиламина, 0,8 г 61%-ного гидрида натрия и 3,2 г этилбром-ацетата обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.2. В результате получают 4,0 г этилового эфира 3-бензоиламино-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты. Выход 72,7%. Т. пл. 75–76°C.

ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3300, 1715, 1680, 1640.

Препаративный пример 4.

1. 23,4 г гидрохлорида (2-фурилкарбонил)метиламина, 29,3 г бикарбоната натрия и 23,0 г 4-фторбензоилхлорида обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.1. В результате получают 24,0 г N-(4-фторбензоил)-2-(2-фурилкарбонил)метиламина. Выход 66,8%. Т.пл. 153–155°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3410, 3100, 1680, 1655.

2. 24,0 г N-(4-фторбензоил)-(2-фурилкарбонил)метиламина, 4,7 г 61%-ного гидрида натрия и 18,4 г этилбром-ацетата обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.2. В результате получают 21,0 г этилового эфира 3-(4-фторбензоиламино)-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты. Выход 64,8%. Т. пл. 95,5–97°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3300, 1725, 1690, 1640, 1600.

Препаративный пример 5.

1. 8,0 г гидрохлорида (2-фурилкарбонил)метиламина, 10,5 г бикарбоната натрия и 9,2 г 4-метилбензоилхлорида обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.1. В результате получают 10,0 г N-(4-метилбензоил)-(2-фурилкарбонил)метиламина. Выход 83,3%. Т. пл. 139–141°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3300, 3140, 1690, 1640.

2. 12,0 г N-(4-метилбензоил)-(2-фурилкарбонил)метиламина, 2,3 г 61%-ного гидрида натрия и 9,1 г этилбром-ацетата обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.2. В результате получают 13,9 г эти-

лового эфира 3-(4-метилбензоиламино)-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты. Выход 85,5%. Т. пл. 83,5–84,5°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3300, 3250, 1710, 1680, 1640, 1610.

Препаративный пример 6.

1. 8,0 г гидрохлорида (2-фурилкарбонил)метиламина, 10,5 г бикарбоната натрия и 10,1 г 4-метоксибензоилхлорида обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.1. В результате получают 11,0 г N-(4-метоксибензоил)-(2-фурилкарбонил)метиламина. Выход 85,3%. Т. пл. 114–114°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3310, 3150, 1690, 1635.

2. 11,0 г N-(4-метоксибензоил)-(2-фурилкарбонил)метиламина, 2,0 г 61%-ного гидрида натрия и 7,8 г этилбром-ацетата обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.2. В результате получают 10,7 г этилового эфира 3-(4-метоксибензоиламино)-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты. Выход 72,8%. Т. пл. 104–106°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3300, 1715, 1680, 1635, 1610.

Препаративный пример 7.

1. К смеси 3,2 г гидрохлорида (2-фурилкарбонил)метиламина, 10 мл уксусного ангидрида и 50 мл этил-ацетата по каплям при перемешивании и при комнатной температуре прибавляют водный раствор бикарбоната натрия до тех пор, пока указанная смесь не станет щелочной. Затем смесь перемешивают еще в течение 1 ч. После этого этилацетатный слой собирают, промывают водой, сушат и выпаривают при пониженном давлении для удаления растворителя. Остаток промывают изопропиловым эфиром. и получают 1,5 г N-ацетил-(2-фурилкарбонил)метиламина. Выход 45,0%. Т. пл. 114–115°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3380, 3090, 1670, 1655.

2. 2,6 г N-ацетил-(2-фурилкарбонил)метиламина, 0,74 г 61%-ного гидрида натрия и 2,9 г этилбром-ацетата обрабатывают также, как описано в препаративном примере 1.2. В результате получают 1,6 г этилового эфира 3-ацетиламино-3-(2-фурил-

карбонил)пропионовой кислоты. Выход 41%. Т. пл. 82 - 84°C.

ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3280, 3100, 1735, 1680, 1650.

Препаративный пример 8.

1. 16,0 г гидрохлорида (2-фурилкарбонил)метиламина, 20,5 г бикарбоната натрия и 11,4 г изобутилхлорида обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.1. В результате получают 13,0 г N-изобутирил-(2-фурилкарбонил)метиламина. Выход

67,0%. Т. пл. 78-80°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3300, 3130, 1680, 1640.

2. 13,0 г N-изобутирил-(2-фурилкарбонил)метиламина, 3,1 г 61%-ного гидрида натрия и 12,2 г этилбромацетата обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.2. В результате получают 12,0 г этилового эфира 3-изобутириламино-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты. Выход 64,2%. Т.пл. 65-67°C. ИК  $\nu$  нуйол макс,

см<sup>-1</sup>: 3270, 1730, 1660, 1650.

Препаративный пример 9.

1. 5,0 г гидрохлорида (2-фурилкарбонил)метиламина, 7,6 г бикарбоната натрия и 4,8 г циклогексикарбонилхлорида обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.1. Выход

91,5%. Т. пл. 110-111°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3250, 3080, 1690, 1640.

2. 6,5 г N-циклогексикарбонил-(2-фурилкарбонил)метиламина, 1,3 г 61%-ного гидрида натрия и 5,1 г этилбромацетата обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.2. В результате получают 5,0 г этилового эфира 3-циклогексикарбонил-амино-3-(2-фурилкарбонил)пропионо-

вой кислоты. Выход 56,2%. Т. пл. 58-61°C. ИК  $\nu$  KBr макс, см<sup>-1</sup>: 3330, 3280, 3120, 1725, 1680, 1640.

Препаративный пример 10.

1. 5,0 г гидрохлорида (2-фурилкарбонил)метиламина, 6,6 г бикарбоната натрия и 4,5 г n-капроилхлорида обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.1. В результате получают 5,0 г N-n-капроил-(2-фурилкарбонил)метиламина. Выход

77,0%. Т.пл. 64-65°C. ИК  $\nu$  нуйол макс,

см<sup>-1</sup>: 3320, 3100, 1690, 1675, 1630.

5 2. 5 г N-n-капроил-(2-фурилкарбонил)метиламина, 1,2 г 61%-ного гидрида натрия и 4,4 г этилбромацетата обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.2. В результате получают 5,0 г этилового эфира

3-n-капроил-3-(2-фурилкарбонил)пропионовой кислоты. Выход 70,4%, т.пл.

50-51°C. ИК  $\nu$  KBr макс, см<sup>-1</sup>: 3280, 3120,

15 1740, 1725, 1675, 1640.

Препаративный пример 11.

1. 6,0 г гидрохлорида (3-фурилкарбонил)метиламина, 7,8 г бикарбоната натрия и 6,4 г 4-фторбензоилхлорида обрабатывают также, как в препаративном примере 1.1. В результате получают 8,5 г N-(4-фторбензоил)-(3-фурилкарбонил)метиламина. Выход 92,4%. Т. пл. 142 - 143°C.

25 ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3370, 3110, 1670, 1640, 1610.

2. 8,5 г N-(4-фторбензоил)-(3-фурилкарбонил)метиламина, 1,6 г 61%-ного гидрида натрия и 6,3 г этилбромацетата обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.2. В результате получают 8,0 г этилового эфира 3-(4-фторбензоиламина)-3-(3-

35 -фурилкарбонил)пропионовой кислоты. Выход 69,6%. Т. пл. 107-109°C (с разложением). ИК  $\nu$  KBr макс, см<sup>-1</sup>: 3290, 3120, 1725, 1670, 1635.

Препаративный пример 12.

1. 6,0 г гидрохлорида (3-фурилкарбонил)метиламина, 7,8 г бикарбоната натрия и 5,7 г бензоилхлорида обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.1. В результате получают 7,8 г N-бензоил-(3-фурилкарбонил)метиламина. Выход 91,8%.

50 Т. пл. 102-103°C. ИК  $\nu$  нуйол макс, см<sup>-1</sup>: 3400, 3100, 1680, 1645, 1610.

2. 7,8 г N-бензоил-(3-фурилкарбонил)метиламина, 1,6 г 61%-ного гидрида натрия и 6,3 г этилбромацетата обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.2. В результа-

те получают 9,2 г этилового эфира 3-бензоиламино-3-(3-фурилкарбонил)пропионовой кислоты. Выход 86,0%. Т. пл. 108 - 110°C (с разложением). ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3290, 1725, 1670, 1635.

Препаративный пример 13.

1. 5,0 г гидрохлорида (3-фурилкарбонил)метиламина, 6,5 г бикарбоната натрия и 6,8 г 3,4-дихлорбензоилхлорида обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.1. В результате получают 7,6 г N-(3,4-дихлорбензоил)-(3-фурилкарбонил)метиламина. Выход 82,0%. Т. пл. 133 -

134°C. ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3460, 3360, 3130, 1680, 1650, 1580.

2. 7,6 г N-(3,4-дихлорбензоил)-(3-фурилкарбонил)метиламина, 1,2 г 61%-ного гидрида натрия и 4,7 г этилбромацетата обрабатывают аналогично препаративному примеру 1.2. В результате получают 9,0 г этилового эфира 3-(3,4-дихлорбензоиламино)-3-(3-фурилкарбонил)пропионовой кислоты. Выход 91,9%. Т.пл.

127-129°C (с разложением). ИК  $\nu_{\text{нуйол макс}}$ , см<sup>-1</sup>: 3330, 3180, 1715, 1690, 1640, 1590.

Эксперимент 1. (Гиполипидемическая активность).

Испытуемое соединение (50 мг%) добавляют в продажный корм и самцов-крыс SD (вес тела: 120-140 г, группа из 5 крыс) кормят этим кормом ad libitum (т.е. "по желанию") в течение одной недели. После окончания эксперимента собирают кровь крыс из хвостовой вены под эфирным наркозом. Затем из крыс удаляют печень и определяют ее вес. Кроме того, измеряют сывороточный холестерин и сывороточный триглицерид по методам соответственно Зака и Ван Хандель-Сильверсмита. На основании полученных результатов рассчитывают понижение (%) сывороточного холестерина или триглицерида и увеличение (%) веса печени по следующим формулам:

5 Понижение сывороточного холестерина или триглицерида

$$= 1 - \frac{\text{Сывороточный холестерин или триглицерид, мг/мл, в испытуемой группе}}{\text{Сывороточный холестерин или триглицерид, мг/мл, в контрольной группе}} \times 100$$

10 Увеличение веса печени

$$= \frac{\text{Вес печени в испытуемой группе}}{\text{Вес печени в контрольной группе}} \times 100$$

Результаты показаны в табл. 1.

20 Каждое из предлагаемых соединений не вызывает существенного увеличения веса печени, в то время как клофибрат вызывает увеличение веса печени на 12%.

25 Эксперимент 2. (Активность, ингибирующая агрегацию тромбоцитов).

30 Кровь собирают из брюшной аорты самцов-крыс SD (вес тела: 250-300 г) анестезированных эфиром. Девять объемов указанной крови смешивают с одним объемом водного 3,8%-ного (вес. об.) раствора тринатрийцитрата и смесь центрифугируют при 500 g в течение 5 мин с получением обогащенной тромбоцитами плазмы (ОТП) в виде супернатантного раствора. Нижний слой затем центрифугируют при 35 1000 g в течение 10 мин с получением бедной тромбоцитами плазмы (БТП) в виде супернатантного раствора. ОТП разводят БТП таким образом, чтобы количество тромбоцитов крови было равно  $8-10 \cdot 10^5/\text{мм}^3$ . Затем 45 смесь 200 мкл указанной разбавленной ОТП и 25 мкл раствора испытуемого соединения (результатирующая концентрация 100 мкг/мл) вводят в стеклянную ячейку агрегометра SIENCO (Sienco Inc., Morrison, Colo, Medel DP-247-D). После перемешивания смеси при 1100 об./мин при 37°C в течение 2 мин, к ней прибавляют 50 25 мкл раствора коллагена (полученного по способу Холмсена), и из степени агрегации тромбоцитов, оцениваемой по способу Борна, рассчитывают процент ингибирования агрегации тромбоцитов по формуле:

$$\text{Процент ингибирования агрегации тромбоцитов} = 1 - \frac{\text{Степень агрегации тромбоцитов, определенная при добавлении испытуемого соединения}}{\text{Степень агрегации тромбоцитов, определенная без добавления испытуемого соединения}} \times 100$$

Кроме того, на основании указанного процента ингибирования активности ингибирования агрегации тромбоцитов испытуемого соединения обозначают "-", если испытуемое соединение обнаруживает меньше 10% ингибирования агрегации тромбоцитов, или "+", если испытуемое соединение обнаруживает не менее чем 10% ингибирования агрегации тромбоцитов.

Результаты представлены в 15 табл. 2.

Т а б л и ц а 1

Соединение	Понижение сы- вороточного холестерина, %	Понижение сы- вороточного триглицери- да, %
Предлагаемые		
2-[2-(4-Хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусная кислота	20	35
Этиловый эфир 2-[2-(4-фторфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты	20	24
Этиловый эфир 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты	18	47
n-Бутиловый эфир 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты	20	27
2-[2-n-Бутил-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусная кислота	32	22
Этиловый эфир 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты	25	42
Этиловый эфир 2-[2-(3,4-дихлорфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты	19	49
Этиловый эфир 2-[2-(4-фторфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты	30	26
2-[2-(4-Хлорфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусная кислота	23	42
2-[2-(3,4-Дихлорфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусная кислота	19	60
2-[2-(4-Фторфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусная кислота	23	38
Контроль		
Клофибрейт	15	16

Соединение	Активность, ингибирующая агрегацию тромбоцитов
Предлагаемые	
2-[2-(4-Хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусная кислота	+
Этиловый эфир 2-[2-(4-фторфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты	+
Этиловый эфир 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(2-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты	+
Этиловый эфир 2-[2-(4-хлорфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты	+
Этиловый эфир 2-[2-(4-фторфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусной кислоты	+
2-[2-(4-Хлорфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусная кислота	+
2-[2-(4-Фторфенил)-5-(3-фурил)-4-оксазолил]уксусная кислота	+
Контроль	
Клофибрейт	-

Составитель С. Кедик  
 Редактор С. Патрушева    Техред Л. Мартяшова    Корректор В. Гирияк

Заказ 4633/57    Тираж 384    Подписное

ВНИИПИ Государственного комитета СССР  
 по делам изобретений и открытий  
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Филиал ИПИ "Патент", г. Ужгород, ул. Проектная, 4