



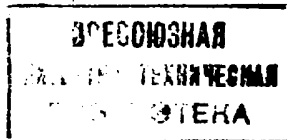
СОЮЗ СОВЕТСКИХ
СОЦИАЛИСТИЧЕСКИХ
РЕСПУБЛИК

(19) **SU** (11) **1514245** **A3**

(51)4 С 07 D 261/08, 263/32, 263/34,
413/04//А 61 К 31/42

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГКНТ СССР

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 4028303/23-04
(22) 16.10.86
(31) 8525578; 8617503
(32) 17.10.85; 17.07.86
(33) GB
(46) 07.10.89. Бюл. № 37
(71) Ф.Хоффманн-Ля Рош унд Ко., АГ (СН)
(72) Питер Джеймс Мэчин, Джон Мервин Озбоунд, Кристофер Реймонд Селф, Кэри Эрнест Смизен и Брайэн Питер Тонг (СВ)
(53) 547.786.1/.3¹787.1/.3.07(088.8)
(56) Европейский патент № 0092239, кл. С 07 D 263/32, опублик. 1983.
Европейский патент № 0111345, кл. С 07 D 261/08, опублик. 1983.
D.R.Shridhar et al. "Potential hypolipidemic agents: part III - synthesis and hypolipidemic activity of 4-(4,5-substituted oxazol-2-yl)phenoxalkanoic acid derivatives". - Ind. I. Chem., Sect. B, 1984, v. 23, № 2, pp. 183-185.

(54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ОКСАЗОЛА ИЛИ ИЗОКСАЗОЛА ИЛИ ИХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИ ПРИЕМЛЕМЫХ СОЛЕЙ С ЩЕЛОЧНЫМИ МЕТАЛЛАМИ

(57) Изобретение касается гетероциклических веществ, в частности получения производных оксазола или изоксазола общей формулы $\text{Het-A-O-C(R}_1\text{)(R}_2\text{)-C(O)R}_3$, где а А - CH_2 ; $\text{R}_1=\text{R}_2=\text{CH}_3$;

$\text{R}_3\text{-OH}$; Het $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_4\text{-C-N} \end{array} \text{R}_5$ при $\text{R}_4\text{-H}$;

$\text{R}_5\text{-4-хлорфенил}$, или $\text{R}_4\text{-CH}_3$; $\text{R}_5\text{-4-хлор(фтор или метилтио)фенил}$; 3-хлорфенил; 3,4-дихлорфенил; CF_3 , или $\text{R}_4\text{-C}_2\text{H}_5$; $\text{R}_5\text{-4-хлорфенил}$, или

Het - $\begin{array}{c} \text{R}_4\text{-C=O} \\ \parallel \\ \text{R}_5\text{-C-N} \end{array}$ при $\text{R}_4\text{-H}$, $\text{R}_5\text{-4-хлорфенил}$ или $\text{R}_4\text{-4-хлорфенил}$, $\text{R}_5\text{-H}$, или Het - $\begin{array}{c} \text{O} \\ \parallel \\ \text{R}_4\text{-C-N} \end{array} \text{R}_5$ при $\text{R}_4\text{-H}$, $\text{R}_5\text{-4-хлор(фтор)фенил}$ или $\text{R}_4\text{-CH}_3$, $\text{R}_5\text{-4-хлорфенил}$, CF_3 , или Het - $\begin{array}{c} \text{O-N} \\ \parallel \\ \text{R}_4\text{-C} \end{array}$ при $\text{R}_4\text{-4-хлорфенил}$,

3,4-дихлорфенил, 5-хлортиен-2-ил; б. $\text{R}_1=\text{R}_2\text{-CH}_3$, $\text{R}_3\text{-OH}$ при А - $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$, Het - 2-(4-хлорфенил)-3-метилоксазол-5-ил, 3-(4-хлорфенил)изоксазол-5-ил или А - $\text{CH}(\text{CH}_3)$, Het - 3-(4-хлорфенил)изоксазол-5-ил; в. А - $>\text{CH}_2$, Het - 2-(4-хлорфенил)-3-метилоксазол-5-ил при $\text{R}_1\text{-CH}_3$, C_2H_5 , $\text{R}_2\text{-C}_2\text{H}_5$, $\text{R}_3\text{-OH}$ или $\text{R}_1=\text{R}_2\text{-CH}_3$, $\text{R}_3\text{-OCH}_3$, OC_2H_5 , ONa , NH_2 ; г. А - $>\text{CH}_2$; $\text{R}_1=\text{R}_2\text{-CH}_3$, Het - 3-(4-хлорфенил)изоксазол-5-ил, $\text{R}_3\text{-NH}_2$, NHCH_3 , пиперизиногруппа, обладающих противояртической активностью, что может быть использовано в медицине. Цель - создание новых более активных веществ указанного класса. Синтез ведут из соответствующих замещенных оксиметил (этил)оксазолов (изоксазолов), алифатических кетонов и CHCl_3 или CCl_4 в избытке алифатического кетона при кипении. В случае, когда $\text{R}_3\text{-OH}$, продукт этерифицируют или переводят в амидопроизводное или соль с щелочным металлом. Новые соединения малотоксичны и в дозе 100 мг/кг (в сутки) уменьшают отек после воспаления на 41-84%, по сравнению с контролем. 2 табл.

(19) **SU** (11) **1514245** **A3**

Изобретение относится к способу получения новых производных оксазола и изоксазола, или их фармацевтически приемлемых солей с щелочными металлами, обладающих противоартрической активностью, которые могут найти применение в медицине для лечения и предупреждения артрита.

Цель изобретения - получение новых производных оксазола и изоксазола, обладающих повышенной противоартрической активностью в этом ряду соединений.

Пример 1. 6,9 г (30,8 ммоль) 2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолметанола смешивают с 6,2 г (155 ммоль) порошкообразной гидроокиси натрия в 45 мл ацетона, после чего полученную взвесь нагревают до температуры кипения. Затем по каплям в течение 30 мин добавляют 4,9 г (41,1 ммоль) хлороформа в 10 мл ацетона, после чего полученную взвесь нагревают при температуре кипения в течение 4 ч. Потом удаляют растворитель путем упаривания под пониженным давлением, после чего остаток разделяют по фазам с помощью 150 мл диэтилового эфира и 400 мл воды. Затем выделяют органическую фазу и водную фазу, два раза экстрагируют диэтиловым эфиром. Водную фазу подкисляют до значения pH 2 с помощью концентрированной хлористоводородной кислоты и три раза экстрагируют дихлорметаном (по 50 мл). Собранные дихлорметановые экстракты высушивают сульфатом магния, фильтруют и выпаривают с получением 3,7 г сырого продукта. В результате перекристаллизации из этилацетата получают 3,1 г (32,5%) 2-//2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазол/метокси/-2-метилпропионовой кислоты с T_m 166-167°. Тот же продукт получают в случае использования четыреххлористого углерода вместо хлороформа и гидроокиси калия вместо гидроокиси натрия.

2-(4-Хлорфенил)-4-метил-5-оксазолметанол, используемый в качестве исходного материала, получают следующим образом.

а. Раствор 15,65 г (0,1 моль) 4-хлорбензойной кислоты в 20 мл ДМФ по каплям добавляют к перемешанной взвеси 5,3 г (0,05 моль) безводного карбоната натрия в 80 мл диметилформамида (ДМФ). Затем взвесь нагревают в течение 1 ч 80°C, после чего добав-

ляют раствор 16,46 г (0,1 моль) этил-2-хлорацетоацетата в 10 мл ДМФ. Затем взвесь нагревают в течение 6 ч при 80°C и охлаждают в течение ночи. Потом удаляют растворитель путем выпаривания под пониженным давлением, после чего полученный остаток разделяют по фазам с помощью 400 мл воды и 300 мл диэтилового эфира. Потом выделяют органическую фазу и два раза промывают водой (по 300 мл). Органическую фазу высушивают сульфатом магния, фильтруют и растворитель удаляют путем выпаривания под пониженным давлением с получением 26,86 г (94%) этил-2-(4-хлорбензоилокси)-3-оксобутирата в виде однородного масла (по данным ТСХ)

б. 19,6 г (0,2 моль) концентрированной серной кислоты в течение 10 мин по каплям добавляют к 90 г (2 моль) формамида, причем температуру раствора с помощью наружного охлаждения поддерживают на уровне ниже 10°C. Затем добавляют 26,8 г (0,09 моль) этил-2-(4-хлорбензоилокси)-3-оксо-бутирата и перемешиваемый раствор нагревают два часа при 140°C. Охлажденную взвесь разделяют по фазам с помощью 400 мл воды и 300 мл диэтилового эфира. Органическую фазу промывают два раза 1 н. хлористоводородной кислотой (по 200 мл) и один раз водой, после чего производят фильтрацию для удаления взвешенных твердых частиц. Органическую фазу затем высушивают сульфатом магния, фильтруют и выпаривают. Полученный остаток очищают с помощью хроматографии на силикагеле с использованием 20 об.% этилацетата в гексане в качестве растворителя. После выпаривания элюата получают 13,3 г (50%) этил-2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолкарбоксилата с температурой плавления 80-81°C.

в 9,3 г (35,1 ммоль) этил-2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолкарбоксилата растворяют в 40 мл сухого тетрагидрофурана (ТГФ). Полученный таким образом раствор в течение 10 мин по каплям добавляют к перемешиваемой взвеси 1,75 г (46,1 ммоль) алюмогидрида лития в 60 мл сухого ТГФ при 0°C. Взвесь перемешивают 1 ч при 0°C, а затем 1,5 ч при комнатной температуре. Избыточный алюмогидрид лития разрушают путем добавления по каплям насыщенного водного раствора сульфат-

та натрия с последующим добавлением 100 мл разбавленной водной серной кислоты. Водную фазу экстрагируют два раза дихлорметаном. Собранные экстракты промывают один раз водой, после чего их высушивают сульфатом магния, фильтруют и выпаривают. Остаток перекристаллизовывают из смеси хлороформа и гексана с получением 6,44 г (82%) 2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолметанола с температурой плавления 135°C.

Пример 2. Аналогично примеру 1 из 8,5 г (41,1 ммоль) 2-(4-фторфенил)-4-метил-5-оксазолметанола после перекристаллизации сырого продукта из этилацетата получают 3,5 г (29%) 2-//2-(4-фторфенил)-4-метил-5-оксазолметокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 166,5-167,5°C.

Используемый в качестве исходного материала 2-(4-фторфенил)-4-метил-5-оксазолметанол (температура плавления 136°C) получают аналогично методу, описанному в примере 1а-в.

Пример 3. Аналогично примеру 1 из 13,5 г (57,9 ммоль) 2-(4-трифторметилфенил)-4-метил-5-оксазолметанола после перекристаллизации сырого продукта из этилацетата получают 5,67 г (28,5%) 2-//2-(4-трифторметилфенил)-4-метил-5-оксазолметокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 156-157°C.

Исходный продукт - 2-(4-трифторметилфенил)-4-метил-5-оксазолметанол с температурой плавления 141-142°C получают аналогично примеру 1а-в.

Пример 4. Аналогично примеру 1 из 4,25 г (20,3 ммоль) 2-(4-хлорфенил)-5-оксазолметанола после перекристаллизации сырого продукта из этилацетата получают 2,2 г (36,6%) 2-//2-(4-хлорфенил)-5-оксазолметокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 151,5-153°C.

Используемый в качестве исходного продукта 2-(4-хлорфенил)-5-оксазолметанол получают следующим образом.

13,8 мл 2,42 г (33,4 ммоль) раствора н-бутиллития в гексане по каплям в течение 5 мин добавляют к перемешиваемому раствору 6 г (33,4 ммоль) 2-(4-хлорфенил)оксазола в 60 мл сухого ТГФ, выдерживаемого при -60°C в аргоновой атмосфере. Затем полученной взвеси в течение 30 мин дают нагреться до -40°C, после чего добав-

ляют 6,9 г (230 ммоль) параформальдегида в виде взвеси в 15 мл сухого ТГФ. Затем смеси в течение 1,5 ч дают нагреться до комнатной температуры, после чего ее перемешивают еще 1 ч. Потом к смеси добавляют 10 мл насыщенного водного раствора хлористого аммония, после чего полученную взвесь разделяют по фазам с помощью 300 мл воды и 200 мл дихлорметана. Затем выделяют органическую фазу, а водную фазу экстрагируют два раза дихлорметаном (по 200 мл). Собранные органические фазы высушивают сульфатом магния и фильтруют, после чего растворитель удаляют путем упаривания под пониженным давлением, в результате чего получают масло, которое хроматографируют на силикагеле, используя этилацетат (70 об.%) в качестве элюента. Полученный элюат выпаривают с получением 4,25 г (60%) 2-(4-хлорфенил)-5-оксазолметанола с температурой плавления 115-116°C.

Пример 5. Аналогично примеру 1, но с использованием вместо порошкообразной гидроокиси натрия порошкообразной гидроокиси калия из 7,2 г (34,4 ммоль) 5-(4-хлорфенил)-2-оксазолметанола после перекристаллизации сырого продукта из этилацетата получают 1,4 г (14%) 2-//5-(4-хлорфенил)-2-оксазолметокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 143-146°C.

Используемый в качестве исходного материала 5-(4-хлорфенил)-2-оксазолметанол получают следующим образом.

а. С перемешиванием и периодическим охлаждением, обеспечивающим температуру не выше комнатной, растворяют 12,78 г (50 ммоль) N-(4-хлорбензоил)метил/-2-этоксинацетамида в 32,5 мл концентрированной серной кислоты. Полученную смесь в течение 20 ч выдерживают при комнатной температуре, после чего ее выливают на 600 мл льда и воды и экстрагируют три раза диэтиловым эфиром (по 150 мл). Собранные эфирные экстракты промывают 100 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушивают сульфатом магния, фильтруют и выпаривают с получением 10,55 г (89%) 5-(4-хлорфенил)-2-этоксиметил-оксазола в виде сиропа.

б. 7,5 мл концентрированной серной кислоты осторожно добавляют к охлаж-

даемой льдом взвеси 1,4 г (5,9 ммоль) 5-(4-хлорфенил)-2-этоксиметил-оксазола в 4,5 мл воды. Полученный раствор перемешивают и нагревают 4 ч с обратным холодильником при 140°C. Затем его охлаждают и выливают на 140 мл смеси льда и воды. Полученную смесь экстрагируют три раза дихлорметаном (по 30 мл). Собранные дихлорметановые экстракты промывают 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия, высушивают сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. После перекристаллизации сырого продукта из толуола получают 0,80 г (65%) 5-(4-хлорфенил)-2-оксазолметанола с температурой плавления 100-103,5°C.

Пример 6. Аналогично примеру 1 из 16 г (76 ммоль) 4-(4-хлорфенил)-2-оксазолметанола после перекристаллизации сырого продукта из толуола получают 8,85 г (39%) 2-//4-(4-хлорфенил)-2-оксазолметанола с температурой плавления 115,5-118°C.

Используемый в качестве исходного материала 4-(4-хлорфенил)-2-оксазолметанола получают следующим образом.

а. 40 г (0,41 моль) концентрированной серной кислоты по каплям с перемешиванием добавляют к 150 г (3,3 моль) формамида, причем температуру раствора выдерживают ниже 10°C путем охлаждения льдом. Затем добавляют 50 г (0,2 моль) (4-хлорбензоил) метилэтоксикацетата, после чего раствор перемешивают и нагревают два часа при 140°C. Массу охлаждают, выливают в 2 л воды, подкисляют до значения pH 1 с помощью концентрированной хлористоводородной кислоты и экстрагируют один раз толуолом (500 мл) и два раза толуолом (по 250 мл). Собранные толуоловые экстракты промывают водой, высушивают сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. Остаток сиропа экстрагируют 700 мл горячего бензина (температура кипения 60-80°C). Раствор выпаривают досуха, а остаток растворяют в 150 мл горячего бензина (температура кипения 40-60°C). После охлаждения в смеси ацетона и CO₂ продукт кристаллизуется, его быстро отфильтровывают и высушивают с получением 21,7 г (47%) 4-(4-хлорфенил)-2-этоксиметил-оксазола в виде мягкого твердого вещества с неопределенной точкой плавления.

б. 181 мл 1 М раствора треххлористого бора в дихлорметане по каплям добавляют к перемешиваемому раствору 21,5 г (90,5 ммоль) 4-(4-хлорфенил)-2-этоксиметил-оксазола в 100 мл дихлорметана. При этом путем охлаждения льдом выдерживают температуру массы на уровне ниже 10°C. По окончании процесса добавки массу перемешивают еще 2 ч при комнатной температуре, после чего ее выливают в 500 мл смеси льда и воды. Затем отделяют дихлорметановую фазу. Водную фазу экстрагируют 100 мл дихлорметана. Собранные дихлорметановые экстракты промывают насыщенным раствором бикарбоната натрия, высушивают сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают. После перекристаллизации остатка из толуола получают 15,7 г (83%) 4-(4-хлорфенил)-2-оксазолметанола с температурой плавления 68-71,5°C.

Пример 7. Аналогично примеру 1 из 23,15 г (90 ммоль) 2-(4-трифторметилфенил)-5-метил-4-оксазолметанола после перекристаллизации сырого продукта из толуола получают 8,0 г (26%) 2-//2-(4-трифторметилфенил)-5-метил-4-оксазолметанола с температурой плавления 146-147°C.

Используемый в качестве исходного материала 2-(4-трифторметилфенил)-5-метил-4-оксазолметанола получают следующим образом.

а. 34,8 г (0,20 моль) 4-трифторметилбензальдегида и 20,2 г (0,20 моль) 2,3-бутандионмонооксида растворяют в 100 мл ледяной уксусной кислоты. С перемешиванием при комнатной температуре через смесь пропускают газообразный хлороводород до образования насыщенного раствора. Затем массу перемешивают при комнатной температуре в течение ночи, после чего ее обрабатывают избытком безводного диэтилового эфира. Бесцветный кристаллический осадок отфильтровывают, с использованием свежего безводного диэтилового эфира отмывают маточные растворы и затем высушивают в вакууме с получением 50 г (86%) хлоргидрата 2-(4-трифторметилфенил)-4,5-диметил-оксазол-N-оксида с температурой плавления 175-177°C (с разл.).

б. 50 г указанного хлоргидрата N-оксида добавляют к взвеси 14 г

(0,17 моль) тонкодисперсного водного ацетата натрия в 100 мл уксусного ангидрида. Полученную смесь перемешивают до затухания экзотермической реакции, после чего ее в течение 4 ч нагревают до температуры около 140°C. Затем массу охлаждают, а неорганический осадок отфильтровывают и промывают толуолом. Собранные органические растворы концентрируют в вакууме, а остаток разделяют по фазам с помощью дихлорметана и избытка водного 2N, раствора карбоната натрия. Затем отделяют органическую фазу, промывают два раза водой, высушивают сульфатом магния, фильтруют через силикагель и концентрируют в вакууме с получением 30 г (60%) сырого 4-ацетоксиметил-2-(4-трифторметилфенил)-5-метилоксазола в виде желтоватого твердого полукристаллического вещества, которое по данным ТСХ является однородным.

в 30 г указанного сложного эфира растворяют в 400 мл этанола. Полученный раствор обрабатывают 300 мл водного 2 н. раствора гидроксида натрия, после чего массу перемешивают при комнатной температуре в течение ночи. Затем ее концентрируют в вакууме, а остаток разделяют по фазам с помощью дихлорметана и воды. Водную фазу отделяют и промывают двумя дополнительными порциями дихлорметана. Собранные органические фазы промывают два раза водой, высушивают сульфатом магния, отфильтровывают и концентрируют в вакууме с получением 23 г (90%) сырого 2-(4-трифторметилфенил)-5-метил-4-оксазолметанола в виде твердого вещества желто-коричневого цвета. После перекристаллизации из циклогексана в присутствии обесцвечивающего древесного угля получают чистый 2-(4-трифторметилфенил)-5-метил-4-оксазолметанол в виде твердого кристаллического вещества кремового цвета с температурой плавления 98-99°C.

Пример 8. Аналогично примеру 1 из 11,2 г (50 ммоль) 2-(4-хлорфенил)-5-метил-4-оксазолметанола после перекристаллизации сырого продукта из толуола получают 2,7 г (17,4%) 2-//2-(4-хлорфенил)-5-метил-4-оксазолил/метокси/-2-метилпропионовой кислоты в виде бесцветного твердого кристаллического вещества с температурой плавления 123-124°C.

Используемый в качестве исходного материала 2-(4-хлорфенил)-5-метил-4-оксазолметанол получают либо путем восстановления известной 2-(4-хлорфенил)-5-метил-4-оксазолкарбоновой кислоты с помощью алюмогидрида лития аналогично методу, описанному в примере 1в, либо из 2-(4-хлорфенил)-4,5-диметилоксазол-N-оксида аналогично методу, описанному в примерах 7б-в. По любому из этих методов получают 2-(4-хлорфенил)-5-метил-4-оксазолметанол с температурой плавления 130-131°C (из циклогексана).

Пример 9. Аналогично примеру 1 из 6,5 г (31,4 ммоль) 2-(4-фторфенил)-5-метил-4-оксазолметанола после перекристаллизации сырого продукта из толуола получают 1,5 г (17%) 2-//2-(4-фторфенил)-5-метил-4-оксазолил/метокси/-2-метилпропионовой кислоты в виде бесцветного кристаллического твердого вещества с температурой плавления 118-120°C.

Используемый в качестве исходного материала 2-(4-фторфенил)-5-метил-4-оксазолметанол получают аналогично методу, описанному в примере 8, путем восстановления известной 2-(4-фторфенил)-5-метил-4-оксазолкарбоновой кислоты с помощью алюмогидрида лития или путем перегруппировки 2-(4-фторфенил)-4,5-диметил-оксазол-N-оксида в ангидриде уксусной кислоты с последующим щелочным гидролизом в водно-спиртовой среде. По любому из этих методов получают 2-(4-фторфенил)-5-метил-4-оксазолметанол с температурой плавления 153-155°C (из циклогексана).

Пример 10. Аналогично предыдущим примерам получают 1,6 г (57%) 2-//2-(4-хлорфенил)-4-оксазолил/метокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 144,5-145°C.

Пример 11. Аналогично примеру 26 получают метил-2-//3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил/метокси/-2-метилпропионат в виде бесцветного масла со степенью чистоты 99% (по данным БДЖК).

Пример 12. Аналогично предыдущим примерам получают 2-//3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил/метокси/-2-метилпропионовую кислоту с температурой плавления 130-134°C.

Пример 13. Аналогично примеру 1, но с использованием вместо гид-

роокиси натрия гидроокиси калия из 5 г (24 ммоль) 5-(4-хлорфенил)-3-изоксазолметанола после перекристаллизации сырого продукта из смеси толуола и гексана получают 1,06 г (15%) 2-//5-(4-хлорфенил)-3-изоксазолил/метокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 115-118°C.

Используемый в качестве исходного материала 5-(4-хлорфенил)-3-изоксазолметанол получают следующим образом.

Этил-5-(4-хлорфенил)-3-изоксазолкарбоксилат с температурой плавления 124-126°C в количестве 4,75 г (19 ммоль) растворяют в 30 мл диэтилового эфира в атмосфере азота и по каплям добавляют взвесь 1,05 г (48 ммоль) боргидрида лития в 5 мл эфира. Полученную смесь перемешивают в течение 15 мин при 20°C, постепенно нагревают до температуры дефлегмации и выдерживают при этой температуре в течение 3,5 ч. Затем ее выливают в смесь льда и воды, экстрагируют эфиром и собранные эфирные экстракты высушивают сульфатом магния, фильтруют и выпаривают. В результате перекристаллизации остатка из толуола получают 2,8 г (71%) 5-(4-хлорфенил)-3-изоксазолметанола с температурой плавления 93-95°C.

Пример 14. Аналогично примеру 1, но используя вместо гидроокиси натрия порошкообразную гидроокись калия, из 5 г (22,4 ммоль) 3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил-2-этанола после перекристаллизации сырого продукта из этилацетата-гексана получают 0,9 г (13%) 2-/2-/3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил/-этокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 98-100°C.

Используемый в качестве исходного материала 3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил-2-этанол получают следующим образом.

5,05 г (5 ммоль) триэтиламина в 20 мл диэтилового эфира при -10°C по каплям добавляют к раствору 3,86 г (5,5 ммоль) 3-бутил-1-ола и 9,50 г (5 ммоль) 4-хлорбензол-N-оксикарбонилхлорида в 200 мл сухого диэтилового эфира. Через 3 ч фильтруют реакционную массу, выпаривают фильтрат и остаток перекристаллизовывают из этилацетата-гексана с получением 6,15 г (55%) 3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил-2-этанола с температурой

плавления 65,5-67,5°C после кристаллизации из этилацетата.

Пример 15. Аналогично примеру 26 получают чистый метил-2-//3-(3,4-дихлорфенил)-5-изоксазолил/метокси/-2-метилпропионата в виде масла.

Вычислено, %: С 52,34; Н 4,39; N 4,07

$C_{15}H_{15}Cl_2NO_4$

Найдено, %: С 52,57; Н 4,38; N 4,15

Пример 16. Аналогично предыдущим примерам получают 2-//3-(3,4-дихлорфенил)-5-изоксазолил/-метокси/-2-метилпропионовую кислоту с температурой плавления 129-131°C.

Пример 17. Аналогично примеру 1, но используя вместо гидроокиси натрия порошкообразную гидроокись калия, из 5 г (22,4 ммоль) 3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил-1-этанола после перекристаллизации сырого продукта из смеси этилацетата и гексана получают 0,7 г (10%) 2-/1(RS)-/3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил/-этокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 141-143°C.

Повторное растворение указанной кислоты RS осуществляют следующим образом.

Смесь 6,18 г (200 ммоль) кислоты RS и 3,32 г (200 ммоль) (+)-эфедрина перекристаллизовывают из 20 мл изопропанола. Затем кристаллы 6 раз перекристаллизовывают из изопропанола с получением чистой (-)-кислотной соли эфедрина. Затем соль разделяют по фазам с помощью 2 н. хлористоводородной кислоты и диэтилового эфира. Потом эфирный экстракт высушивают сульфатом натрия, фильтруют и выпаривают с получением после перекристаллизации из этилацетата-гексана (-)-2-/1-/3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил/этокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 121-125°C; $d_{589}^{20} = -96,1$ (с=1% в этаноле).

Аналогично, но используя вместо (+)-эфедрина (-)-эфедрин, получают (+)-2-/1-/3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил-этокси/-2-метилпропионовую кислоту с температурой плавления 120-124°C; $d_{589}^{20} = +94,7$ (с=1% в этаноле).

3-(4-Хлорфенил)-5-изоксазолил-1-этанол, используемый в качестве исходного материала, получают следующим образом.

Аналогично третьему абзацу примера 14, используя 1,93 г (27 ммоль) 3-бутин-2-ола, после перекристаллизации из метилциклогексана получают 3,82 г (68%) 3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил-1-этанола с температурой плавления 63-65°C.

Пример 18. Аналогично предыдущим примерам получают 2-//3-(5-хлортиен-2-ил)-5-изоксазолил/метокси/-2-метилпропионовую кислоту с температурой плавления 128-130°C.

Пример 19. 1,3 г оксалилхлорида по каплям добавляют к 3 г (100 ммоль) 2-//3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил/-метокси/-2-метилпропионовой кислоты в 100 мл диэтилового эфира. Через 4 ч при 20°C удаляют диэтиловый эфир под пониженным давлением и хлорангидрид кислоты растворяют в 75 мл ТГФ и добавляют к раствору ТГФ, насыщенному аммиачным газом. Через 1,5 ч удаляют тяжелый белый осадок путем фильтрации, а полученный фильтрат выпаривают. В результате получают 2,46 г (82%) 2-//3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил/метокси/-2-метилпропионамида, который выкристаллизовывают из этанола с температурой плавления 154-155°C.

Пример 20. Аналогично примеру 19, но используя вместо насыщенного аммиачным газом раствора ТГФ метиламин в сухом диэтиловом эфире, после кристаллизации из этилацетата получают 2-//3-(4-хлорфенил)-5-изоксазолил/метокси/-N,2-диметилпропионамид с температурой плавления 93-94°C.

Пример 21. Аналогично примеру 19, но используя вместо насыщенного аммиачным газом раствора ТГФ пиперидин в сухом диэтиловом эфире, после кристаллизации из этилацетата-гексана получают 3-(4-хлорфенил-5-//1-метил-1-(пиперидинокарбонил)этокси/-метил/изоксазол с температурой плавления 239-242°C.

Пример 22. Аналогично примеру 1 из 5,17 г (20 ммоль) 2-(3,4-дихлорфенил)-4-метил-5-оксазолметанола после перекристаллизации сырого продукта из этилацетата-гексана получают 1,69 г (24,6%) 2-//2-(3,4-дихлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/метокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 130-131°C.

2-(3,4-Дихлорфенил)-4-метил-5-оксазолметанол с температурой плавления

158-159°C, используемый в качестве исходного материала, получают аналогично методу, описанному в примере 1а-в.

Пример 23. Аналогично примеру 1 из 4,6 г (20,6 ммоль) 2-(3-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолметанола после перекристаллизации сырого продукта из этилацетата-гексана получают 1,2 г (18,8%) 2-//2-(3-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/метокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 117°C.

2-(3-Хлорфенил)-4-метил-5-оксазолметанол с температурой плавления 123°C, используемый в качестве исходного материала, получают аналогично примеру 1а-в.

Пример 24. Аналогично примеру 1 из 5 г (21,3 ммоль) 4-метил-2-/4-(метилтио)фенил/-5-оксазолметанола после перекристаллизации сырого продукта из этилацетата-гексана получают 0,4 г (6%) 2-метил-2-//4-метил-2-/4-(метилтио)фенил/-5-оксазолил/метокси/-пропионовой кислоты с температурой плавления 128°C.

4-Метил-2-/4-(метилтио)фенил/-5-оксазолметанола с температурой плавления 130°C, используемый в качестве исходного материала, получают аналогично примеру 1а-в.

Пример 25. 4,44 г (14,5 ммоль) 2-//2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/-метокси/-2-метилпропионовой кислоты растворяют в 40 мл сухого дихлорметана и добавляют 1 каплю ДМФ. Затем добавляют 1,96 г (16 ммоль) тионилхлорида, после чего полученную смесь нагревают при температуре кипения в течение 4 ч. Затем охлажденный раствор полученного хлорангидрида кислоты с перемешиванием добавляют к 70 мл водного раствора гидроксида аммония (удельный вес 1,880) и измельченному льду. После перемешивания в течение 16 ч взвесь экстрагируют 200 мл дихлорметана. Потом выделяют органическую фазу и два раза промывают водой (по 100 мл). Затем высушивают органическую фазу сульфатом магния и фильтруют, после чего растворитель удаляют путем упаривания под пониженным давлением. В результате перекристаллизации сырого твердого продукта из этилацетата получают 2,2 г (49%) 2-//2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/метокси/-2-метил-

пропионамида с температурой плавления 177-178°C.

Пример 26. 4,44 г 14,5 ммоль 2-//2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/-метокси/-2-метилпропионовой кислоты растворяют в 40 мл сухого дихлорметана, после чего добавляют 1 каплю ДМФ. Затем добавляют 1,9 г (16 ммоль) тионилхлорида, после чего смесь нагревают 4 ч при температуре кипения. К перемешиваемому раствору полученного таким образом хлорангидрида кислоты при 0°C медленно добавляют 70 мл этанола. Полученную смесь перемешивают 18 ч, а затем удаляют растворитель под пониженным давлением и остаток очищают хроматографией на силикагеле с использованием 17 об.% этилацетата в гексане для элюирования. После выпаривания азота получают 2,8 г (57,2%) этил-2-//2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/метокси/-2-метилпропионата с температурой плавления 75-76°C.

Пример 27. Аналогично примеру 1 из 2 г (8,4 ммоль) 2-(4-хлорфенил)-4-этил-5-оксазолметанола после перекристаллизации из этилацетата-гексана получают 1,09 г (40%) 2-//2-(4-хлорфенил)-4-этил-5-оксазолил/метокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 133,5-134,5°C.

2-(4-Хлорфенил)-4-этил-5-оксазолметанол с температурой плавления 135-136°C, используемый в качестве исходного материала, получают из 4-хлорбензойной кислоты и этил-2-хлор-3-оксопентаноата аналогично методу, описанному в примере 1а-в.

Пример 28. Аналогично предыдущим примерам получают 2-//2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/метокси/-2-этилмасляную кислоту с температурой плавления 157°C.

Пример 29. Аналогично примеру 1 из 5,5 г (23 ммоль) 2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-(2-оксиэтил)оксазола после перекристаллизации сырого продукта из этилацетата-гексана получают 0,4 г (5,2%) 2-/2-/2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/этокси/-2-метилпропионовой кислоты с температурой плавления 114-115°C.

Пример 30. Аналогично примеру 1, но используя вместо ацетона этилметилкетон, из 3,5 г (15,6 ммоль) 2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолметанола после перекристаллизации сырого

продукта из толуола получают 0,47 г (9,27%) 2-//2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/метокси/-2-метилмасляной кислоты с температурой плавления 143-144°C.

Пример 31. Аналогично примеру 26 получают метил-2-//2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/метокси/-2-метилпропионат с температурой плавления 88-90°C.

Пример 32. 10,0 мл 1 М раствора изопропанолята натрия в изопропанолу долавливают к теплому перемешиваемому раствору 3,09 г (10 ммоль) 2-//2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/метокси/-2-метилпропионовой кислоты в 30 мл изопропанола. После медленного остывания смеси получают 3,0 г (90%) 2-//2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/метокси/-2-метилпропионата натрия в виде бесцветного кристаллического твердого вещества с температурой плавления 277-278°C.

Изучение биологической активности соединений формулы (I).

Соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), где R³ означает гидроксильную группу, с основаниями обладают ценными противоартрическими свойствами, проявляющимися, например, в следующем случае.

Крысам женского пола в побритую спину подкожно вводили эмульсию (10 × 0,1 мл) коллагена типа (II) и неполного адьюванта Фрейнда (Freund's incomplete adjuvant). Через две недели крыс с воспалившимися задними лапами обрабатывали испытуемым соединением, вводя его орально в виде суточной дозы на протяжении еще двух недель. Затем плетизмографически с вытеснением воды измеряли объемы лап и активность действующего начала выражали в виде средних изменений объема лап по сравнению с объемом необработанных лап. Статистический анализ осуществляли с использованием испытания Student's unpaired "t" test. Результаты противоартрическое действие, полученные с использованием производных оксазола в качестве испытуемых соединений, представлены в табл. 1.

Воспаление также вызывали у крыс-самок подподошвенным впрыскиванием бактерий *Mycobacterium tuberculosis* в правые задние лапы групп крыс. Изменение объема лап измеряли на основе

утеснения воды раз в день после перорального введения соединения. Полученные результаты (противоартрическое действие производных оксазола и изоксазола) представлены в табл. 2.

Соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли соединений формулы (I), где R_3 означает гидроксильную группу, с щелочными металлами можно использовать в качестве лекарственных, например в виде фармацевтических препаратов. Фармацевтические препараты могут быть введены орально, например в виде таблеток, таблеток с покрытием, драже, твердых и мягких желатиновых капсул, растворов, эмульсий или суспензий, или же ректально, например в виде суппозиторий, или парентерально, например в виде растворов для инъекций.

Фармацевтические препараты содержат в качестве действующего начала соединения формулы (I) и фармацевтически приемлемые соли таких соединений, где R_3 означает гидроксильную группу, с щелочными металлами.

Таблетки, приготовленные обычным образом, содержат следующие ингредиенты, мг:

Действующее начало	50
Лактоза	120
Крахмал кукурузный	75
Тальк	4
Стеарат магния	1
Вес таблетки составляет	250 мг

Капсулы, приготовленные обычным образом, содержат следующие ингредиенты, мг:

Действующее начало	100
Лактоза	150
Крахмал кукурузный	20
Тальк	5

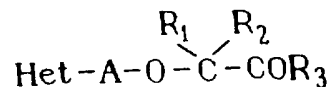
Вес содержимого капсулы составляет 275 мг

Соединения формулы (I) относятся к малотоксичной категории, так, например, 2-//2-(4-хлорфенил)-4-метил-5-оксазолил/метокси/-2-метилпропионовая кислота не оказала отрицательного влияния на крысах при дозах до 200 мг/кг/день.

Как видно из табл. 2, новые производные оксазола и изоксазола уменьшают отек после воспаления на 41-84% и являются перспективными для их применения в медицине в качестве противоартрических средств.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

Способ получения производных оксазола или изоксазола общей формулы (I)



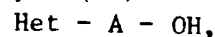
где A - C_1-C_4 -алкилен;

Het - 2-фенилоксазол-4-ил или -5-ил или 4- или 5-фенил-оксазол-2-ил, монозамещенный в фенильном кольце атомом галогена или трифторметил- или метилтиогруппой или дизамещенный в фенильном кольце атомами хлора и возможно содержащий в оксазольном кольце C_1-C_4 -алкил или Het - 3- или 5-фенил-изоксазол-5-ил или -3-ил, моно- или дизамещенный в фенильном кольце атомами хлора, или хлортиенил-изоксазол-2-ил;

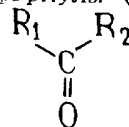
R_1 и R_2 независимо друг от друга C_1-C_4 -алкил;

R_3 - гидроксильная, C_1-C_4 -алкокси-, амино-, C_1-C_4 -алкиламино- или пиперидиногруппа,

или в случае, когда R_3 - гидроксильная группа, их фармацевтически приемлемых солей с щелочными металлами, отличающийся тем, что спирт общей формулы (II)



где A и Het имеют указанные значения, подвергают взаимодействию с избытком кетона общей формулы (III)



где R_1 и R_2 имеют указанные значения, и хлороформом или четыреххлористым углеродом в присутствии гидроокиси щелочного металла при температуре кипения реакционной массы и выделяют целевой продукт, где R_3 - гидроксильная группа, или его подвергают взаимодействию с C_1-C_4 -алканолом с получением целевого продукта, где R_3 - C_1-C_4 -алкоксигруппа, или с аммиаком или соответствующим амином с получением целевого продукта, где R_3 - амино-, C_1-C_4 -алкиламино- или пиперидиногруппа, или целевой продукт, где R_3 - гидроксильная группа, переводят в его фар-

мацевтически приемлемую соль с щелочным металлом.

Приоритет по признакам:

17.10.85, при A - метилен; Het - 2-фенилоксазол-4-ил или -5-ил или 4-или 5-фенил-оксазол-2-ил, монозамещенный в фенильном кольце атомом галогена и трифторметилгруппой или дизамещенный в фенильном кольце атомами хлора и возможно содержащий в оксазольном ядре C₁-C₄-алкил или Het - 3- или 5-фенил-изоксазол-5-ил или -3-ил, моно- или дизамещенный в фенильном кольце атомами хлора; R₁ и R₂ независимо друг от друга означают C₁-C₄-алкил; R₃ - гидроксигруппа, C₁-C₄-алкокси-, амино-, C₁-C₄-алкиламиногруппа или в случае, когда R₃ - гидроксигруппа, их фармацевтически приемлемых солей с щелочными металлами;

17.07.86, при A - C₁-C₄-алкилен; Het - 2-фенилоксазол-4-ил или -5-ил или 4- или 5-фенилоксазол-2-ил, монозамещенный в фенильном кольце атомом галогена или трифторметил- или метилтиогруппой или дизамещенный в фенильном кольце атомами хлора и возможно содержащий в оксазольном кольце C₁-C₄-алкил или Het - 3-или 5-фенил-изоксазол-5-ил или -3-ил, моно- или дизамещенный в фенильном кольце атомами хлора, или хлортенилизоксазол-2-ил; R₁ и R₂ независимо друг от друга означают C₁-C₄-алкил; R₃ - гидроксигруппа, C₁-C₄-алкокси-, амино-, C₁-C₄-алкиламино- или пиперидиногруппа, или в случае, когда R₃ - гидроксигруппа, их фармацевтически приемлемых солей с щелочными металлами.

Т а б л и ц а 1

5	Соединение, полученное по примеру	Дозировка, мг/кг/сут	Объем лап, среднее его изменение на 11-е сутки по сравнению с первыми
10	1	50	-0,29±0,005 ⁺⁺
	10	100	-0,47±0,06 ⁺
	8	100	-0,44±0,11 ⁺⁺
	Контрольный опыт	-	+0,13±0,12
15	⁺ p=0,005; ⁺⁺ p=0,01 по сравнению с контрольным опытом (в испытании Student's "t" test).		

Т а б л и ц а 2

20	Соединение полученное по примеру	Дозировка, мг/кг/сут	Уменьшение отека лапы в течение периода от 1-го до 4-го дня по сравнению с контрольными животными
25	1	100	81 ^{**}
30	10	100	84 ^{**}
	8	100	67 ^{**}
	19	100	61 ^{**}
35	20	100	44 [*]
	21	100	41 [*]
	25	100	61 [*]
40	26	100	71 ^{**}
	[*] p=0,01; ^{**} p=0,001 по сравнению с контрольным опытом.		

Составитель Э. Матыпова

Редактор В. Данко

Техред Л. Олиничук

Корректор М. Максимшинец

Заказ 6103/59

Тираж 352

Подписное

ВНИИНИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР
113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101