

(19) DANMARK



PATENTDIREKTORATET
TAASTRUP

(12) FREMLÆGGELSESSKRIFT

(11) 157078 B



(21) Patentansøgning nr.: 2484/76

(22) Indleveringsdag: 04 jun 1976

(41) Alm. tilgængelig: 06 dec 1976

(44) Fremlagt: 06 nov 1989

(86) International ansøgning nr.: -

(30) Prioritet: 05 jun 1975 DE 2524929

(51) Int.Cl.⁴

C 07 C 121/417

C 07 C 121/78

C 07 C 103/58

C 07 C 103/60

C 07 C 103/66

C 07 C 149/42

(71) Ansøger: *HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT; Brueningstrasse 45; D-6230 Frankfurt/ Main 80, DE

(72) Opfinder: Hartmut *Ertel; DE, Guenther *Heubach; DE, Erhard *Wolf; DE

(74) Fuldmægtig: Ingeniørfirmaet Budde, Schou & Co.

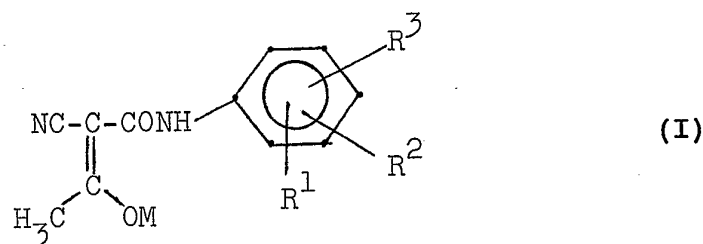
(54) **Fremgangsmåde til fremstilling af 2-hydroxyethylidencyaneddikesyreanilid-derivater**

(56) Fremdragne publikationer

DK 157078 B

Den foreliggende opfindelse angår en fremgangsmåde til fremstilling af hidtil ukendte 2-hydroxyethylidencyan-
eddikesyreanilider med den almene formel

5



10

hvori R^1 , R^2 og R^3 er ens eller forskellige og betyder alkyl med 1, 2 eller 3 carbonatomer, alkoxy med 1, 2 eller 3 carbonatomer, alkylthio med 1, 2 eller 3 carbonatomer, hvilke grupper hver især kan være fuldstændig eller delvis substitueret med ens eller forskellige halogenatomer, såsom fluor, chlor, brom eller iod, halogen, såsom fluor, chlor, brom eller iod, nitro, cyan, carbalkoxy med 1, 2 eller 3 carbonatomer i alkylgruppen, hvori R^1 og R^2 endvidere betyder hydrogen, i hvilket tilfælde R^3 dog ikke kan være methyl, i hvilket tilfælde R^3 dog yderligere kan betyde phenyl, der eventuelt er substitueret enten én eller to gange med fluor, chlor, brom, iod, alkyl med 1, 2 eller 3 carbonatomer eller alkoxy med 1, 2 eller 3 carbonatomer, eller betyder phenoxy, der eventuelt er substitueret enten én eller to gange med fluor, chlor, brom, iod, alkyl med 1, 2 eller 3 carbonatomer eller alkoxy med 1, 2 eller 3 carbonatomer, eller hvori R^1 betyder hydrogen og R^2 og R^3 tilsammen betyder en methylen-dioxy-gruppe eller sammen med en phenylring, der bærer dem, betyder en naphthalenring, og hvori M betyder hydrogen, et alkalimetal, såsom natrium eller kalium, eller ammonium.

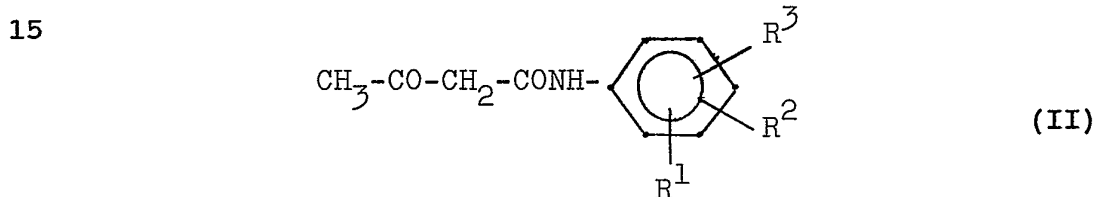
Der foretrækkes forbindelser med formlen I, hvori R^1 og R^2 betyder hydrogen, R^3 betyder halogen, såsom fluor, chlor, brom, en CF_3 -gruppe eller en alkoxygruppe med 1 eller 2 carbonatomer, der fuldstændig eller delvis kan være substitueret med ens eller forskellige halogenatomer, især fluor eller chlor.

Der foretrækkes endvidere forbindelser med formlen I, hvori R^1 betyder hydrogen, R^2 og R^3 kan være ens eller forskellige, og betyder halogen, såsom fluor, chlor, brom eller en CF_3 -gruppe.

5 Der foretrækkes endvidere forbindelser med formlen I, hvori R^1 betyder hydrogen, R^2 betyder en alkylgruppe med 1 eller 2 carbonatomer, og R^3 betyder halogen, såsom fluor, chlor eller brom.

Endvidere foretrækkes en forbindelse med formlen I, 10 hvori R^1 betyder hydrogen, og R^2 og R^3 tilsammen danner en 3,4-methylenedioxy-gruppe.

Fremgangsmåden ifølge opfindelsen er ejendommelig ved, at et aceteddikesyreanilid med formlen II



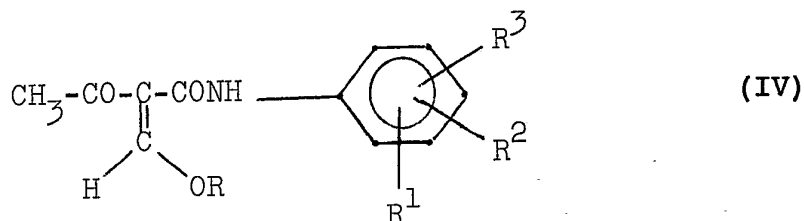
20 hvori R^1 , R^2 og R^3 har ovennævnte betydninger, opvarmes med en hensigtsmæssigt mindst ækvimolær mængde orthomyresyreester med formlen III



30 hvori R betyder en C_{1-4} -alkylgruppe, fortrinsvis en methyl- eller ethylgruppe, og hensigtsmæssigt et dobbelt eller fire-dobbelt molært overskud af et syreanhydrid, hensigtsmæssigt et alifatisk syreanhydrid med 4-6 carbonatomer, fortrinvis acetanhydrid, i 30 minutter til 3 timer til en temperatur mellem 80 og 150°C, fortrinsvis til blandingens kogetemperatur, og det således fremkomne 2-alkoxymethylenaceteddikesyreanilid med formlen IV

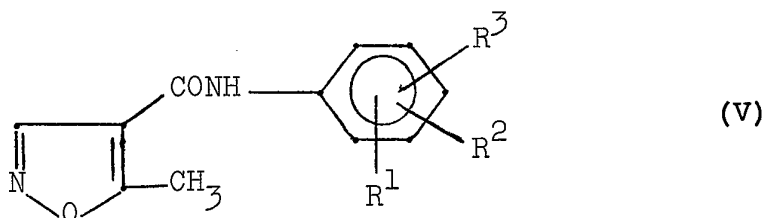
35

5



hvor R^1 , R^2 og R^3 har ovennævnte betydninger, isoleres, den
 10 isolerede forbindelse behandles med en mindst ækvimolær
 mængde hydroxylamin i et organisk opløsningsmiddel eller
 opløsningsmiddelblanding, fortrinsvis methyl-, ethyl-, pro-
 pyl- eller isopropylalkohol, eventuelt under tilsætning af
 op til 2 volumendele, fortrinvis op til 1 volumendel, vand
 15 pr. volumendel organisk opløsningsmiddel, ved en temperatur
 mellem 0 og 100°C, fortrinsvis mellem 10 og 50°C, og den
 således fremkomne isoxazol med formlen V

20



25 hvori R^1 , R^2 og R^3 har ovennævnte betydninger, ved en tempe-
 ratur mellem -10 og +100°C, fortrinsvis mellem +10 og +50°C,
 behandles med en alkalimetal- eller ammoniumbase såsom na-
 triumhydroxid, kaliumhydroxid, natriumcarbonat, kaliumcar-
 bonat, ammoniak, eller et alkalimetal-(C_{1-3})-alkoholat,
 30 fortrinsvis natriummethylat eller -ethylat i et organisk
 opløsningsmiddel, fortrinsvis i en alkohol med 1-3 carbon-
 atomer eller i en keton med 3-5 carbonatomer, eventuelt
 under tilsætning af vand, eller med én af de nævnte baser i
 vand uden tilsætning af et organisk opløsningsmiddel, og de
 35 således fremstillede alkalimetal- eller ammonium-forbindelser
 med formlen I eventuelt, hensigtsmæssigt i vandig opløsning,

omsættes med en mineralsyre eller en stærk, organisk syre, hensigtsmæssigt med den i det mindste ækvimolære mængde af syren.

Til den ovenfor beskrevne fremstilling af alkalimetal- eller ammonium-forbindelserne med formlen I anvendes de nævnte baser hensigtsmæssigt ækvimolært og også i ringe overskud, især i 1,1-1,3-molært overskud.

De som udgangsmateriale til fremstillingen af de her omhandlede forbindelser med formlen I anvendte 2-alkoxymethylenaceteddikesyreanilider med formlen IV er hidtil ukendte.

Kun fremstillingen af det ifølge den foreliggende ansøgning ikke anvendte 2-ethoxymethylenaceteddikesyreanilid af aceteddikesyreanilid, orthomyresyretetriethylester og acetanhydrid er beskrevet af G. Kempter, W. Schmidt og H. Dost, Chem. Ber. 98, 955-961 (1965).

I tabel I er de nye 2-ethoxymethylenaceteddikesyreanilider anført.

Isoxazolerne med formlen V er ligeledes nye. Kun tre analoge isoxazoler, hvor R^1 , R^2 og R^3 betyder hydrogen, eller R^1 og R^2 betyder hydrogen, og R^3 betyder 2- CH_3 eller 4- CH_3 , er beskrevet af F.B. Dains og E. L. Griffin, J. Am. Chem. Soc. 35, 959-976 (1913).

Reaktionstrinnet fra en forbindelse med formlen IV til en forbindelse med formlen V er overraskende. Det omfatter cyclisering af de let tilgængelige 2-ethoxymethylenaceteddikesyreanilider med hydroxylamin til isoxazolerne med formlen V, der allerede ved stuetemperatur forløber i udbytter mellem 90 og 100%.

De syntetiserede isoxazoler er sammenfattet i tabel II.

Den ovenfor forklarede ringåbning af isoxazolerne med formlen V til 2-hydroxyethylidencyaneddikesyreaniliderne med formlen I med baser forløber praktisk talt kvantitativt. De nye slutprodukter er sammenfattet i tabel III.

De her omhandlede forbindelser med formlen I udviser

stærke antiphlogistiske og analgetiske egenskaber. Deres antiphlogistiske og analgetiske virkning er stærkere end phenylbutazons virkning.

De her omhandlede forbindelser med formel I udviser i det terapeutiske dosisområde ingen ulcerogene virkninger.

Den antiphlogistiske virkning påvises på adjuvans-arthritis hos rotter (Pearson, C. M. og Wood, F. D., *Arthrit. Rheumat.* 2 (1959), 440) og den analgetiske virkning ved et Writhing-forsøg med mus (Sigmund, E. et al., *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 95 (1957), 729).

ED₅₀-værdierne bestemmes grafisk i et sandsynlighedsnet. Ved Writhing-forsøget defineres ED₅₀-værdien ved den præparatdosis, der i forhold til kontrolværdien nedsætter antallet af sløjfebevægelser med 50%. Ved adjuvans-arthritis forsøget bedømmes virkningen ved den på den 17. dag efter begyndelsen af præparatindgiften i forhold til kontrolgruppen iagttagne hæmning af de sekundære læsioner på dyrenes ører, poter og hale. Som ED₅₀-værdi gælder den dosis, der formindsker disse læsioner med 50% i forhold til kontrolgruppen.

Til undersøgelse af den ulcerogene virkning indgives prøvesubstanserne oralt til hanrotter af en Sprague-Dawley-stamme, der har fastet i 18 timer, og 24 timer derefter undersøges dyrenes mave-tarmområde for ulcera.

Ved den akutte toksicitetsundersøgelse ifølge Litchfield og Wilcoxon (Litchfield, J. T. og Wilcoxon, F. W., *J. Pharmacol, exp. Ther.* 96 (1949), 99) sker bestemmelsen af LD₅₀-værdierne på han- eller hun-N.M.R.I.-mus eller på Wistar-Lewis-hunrotter.

De konstaterede værdier for nogle forbindelser med formel I og det kendte phenylbutazon er angivet i nedenstående tabel IV.

Tabel IV

5	Substans nr. fra tabel III	ED ₅₀ i mg/kg per os		LD ₅₀ i mg/kg per os ¹⁾		Grænsedosis i mg/kg per os uden ul- cerogen virkning
		Writhing- forsøg	Adjuvans- arthritis	Mus	Rotte	
10	2	ca. 25	22	585 (492-696)	445 (380-521)	200
	11	25	28	660 (554-1117)	670 ²⁾ (517-863)	100
15	Phenyl- butazon	60-100	37	1145 (939-1397)	780 (675-901)	63

20 1) Konfidensinterval for $p = 0,05$ i parentes,
iagttagelsestid 7 dage

2) Sprague-Dawley-rotter som forsøgsdyr

25 Fremstillingseksempel 1

a) 2-Ethoxymethylenaceteddikesyre-3,4-dichloranilid
med formlen IV

246 g, 1,0 mol, aceteddikesyre-3,4-dichloranilid med
formlen II koges i 1,5 timer under tilbagesvaling med 166
30 g, 1,12 mol, orthomyresyrettriethylester med formlen III og
302 g, 2,97 mol, acetanhydrid. Efter afkøling til stuetempe-
ratur fraskilles de udfældede krystaller ved sugning og
vaskes med en blanding af 1 volumendel benzen og 2 volumen-
dele benzin.

35 Udbyttet udgør 251 g 2-ethoxymethylenaceteddikesyre-
-3,4-dichloranilid svarende til 83% af det teoretiske.

Smeltepunkt efter omkrystallisation fra benzen: 125-
126°C.

Analyse for $C_{13}H_{13}Cl_2NO_3$ molekylvægt 302,15

40 Beregnet:	C% 51,7	H% 4,3	N% 4,5
Fundet:	C% 51,8	H% 4,1	N% 4,5

Analogt hermed fremstilles de i tabel I anførte for-
bindelser.

Ved godt opløselige 2-ethoxymethylenaceteddikesyre-anilider skal reaktionsblandingen eventuelt koncentreret destillativt.

5 b) 5-Methyl-isoxazol-4-carboxylsyre-3,4-dichloranilid
 med formlen V

7,65 g, 0,11 mol, hydroxylaminhydrochlorid opløses i 30 ml vand, blandes med en iskold opløsning af 4,4 g, 0,11 mol, natriumhydroxid i 20 ml vand og fortyndes med 150 ml
10 methanol. Derpå tilsættes 30,2 g, 0,1 mol, af det ifølge a) fremstillede 2-ethoxymethylenaceteddikesyre-3,4-dichloranilid, og der omrøres i ca. 4 timer ved stuetemperatur. Blandingen afkøles derefter til +5°C, krystallerne fraskilles ved sugning og der vaskes med vand. Efter tørring i luften
15 fås der farveløse krystaller.

Udbyttet udgør 26,4 g 5-methyl-isoxazol-4-carboxylsyre-3,4-dichloranilid svarende til 97,5% af det teoretiske.

Smeltepunkt efter omkrystallisation fra methanol:

146°C.

20 Analyse for $C_{11}H_8Cl_2N_2O_2$ molekylvægt 271,1

Beregnet: C% 48,7 H% 3,0 N% 10,3

Fundet: C% 48,6 H% 3,0 N% 10,2

25 Analogt hermed fremstilles de i tabel II anførte forbindelser.

c) 2-Hydroxyethylidencyaneddikesyre-3,4-dichloranilid
med formlen I

27,1 g, 0,1 mol, af det ifølge b) fremstillede 5-
30 methyl-isoxazol-4-carboxylsyre-3,4-dichloranilid i 100 ml methanol blandes ved +10°C med en opløsning af 4,4 g, 0,11 mol, natriumhydroxidopløsning i 100 ml vand, og der omrøres i 30 minutter og syres med saltsyre efter fortynding med vand. Den udfældede krystalgrød fraskilles ved sugning,
35 vaskes med vand og tørres i luften.

Udbyttet udgør 26,0 g 2-hydroxyethylidencyaneddikesyre-

-3,4-dichloranilid svarende til 96% af det teoretiske.

Smeltepunkt (fra methanol): 209-210°C.

Analyse for $C_{11}H_8Cl_2N_2O_2$ molekylvægt 271

Beregnet:	C% 48,7	H% 2,9	N% 10,3
5 Fundet:	C% 48,9	H% 2,7	N% 10,4

Eksempel 2

2-Hydroxyethylenidencyaneddiksyre-3-trifluormethyl- anilid med formlen I

10 27,0 g, 0,1 mol, 5-methyl-isoxazol-4-carboxylsyre-3-trifluormethylanilid med formlen V i 100 ml methanol blandes ved +10°C med en opløsning af 4,4 g, 0,11 mol, natriumhydroxidopløsning i 100 ml vand, og blandingen omrøres i 30 minutter og gøres sur med koncentreret saltsyre efter fortynning med vand. Den udfældede krystalgrød fraskilles ved
15 sugning, vaskes med vand og tørres i luften.

Udbyttet udgør 26,2 g 2-hydroxy-ethylidencyaneddiksyre-3-trifluormethylanilid svarende til 97% af det teoretiske.

20 Smeltepunkt (fra methanol): 181-182°C.

Analyse for $C_{12}H_9F_3N_2O_2$ molekylvægt 270,2




Beregnet:	C% 53,4	H% 3,4	N% 10,2
Fundet:	C% 53,3	H% 3,2	N% 10,1

Tabel I

Mellemprodukter med formelen IV:

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Smp. (°C)
1	H	H	2-Cl	95-96
2	H	H	3-Cl	98
3	H	H	4-Cl	139,5
4	H	2-Cl	4-Cl	127
5	H	2-Cl	5-Cl	146
6	H	3-Cl	4-Cl	125-126
7	H	3-Cl	5-Cl	131
8	H	H	3-Br	118
9	H	H	4-Br	124
10	H	H	4-F	127
11	H	H	3-CF ₃	84
12	H	3-CF ₃	5-CF ₃	111
13	H	H	4-NO ₂	160-162
14	H	H	3-OCF ₂ -CHF ₂	73-74
15	H	H	3-CH ₃	73
16	H	2-CH ₃	4-CH ₃	105
17	H	H	2-OCH ₃	94-95
18	H	H	3-OCH ₃	88
19	H	H	4-OCH ₃	94
20	H	H	2-OC ₂ H ₅	110
21	H	$\begin{array}{l} 3,4-O \\ \diagdown \quad / \\ \quad \quad CH_2 \\ \diagup \quad \diagdown \\ -O \end{array}$		136-137
22	H	H	4-COOC ₂ H ₅	137-138

Tabel I (fortsat)

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Smp. (°C)
23	H	2,3	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}=\text{CH} \\ \\ -\text{C}=\text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	126
24	H	2-CH ₃	3-Cl	129
25	H	2-CH ₃	4-Cl	128
26	H	2-CH ₃	5-Cl	141
27	H	2-CF ₃	4-Cl	108
28	H	H	4-O-  -Cl	78-79
29	H	H	4-O-  -Br	88
30	H	H	2- 	113-114
31	H	H	3-OCF ₂ -CHClF	62
32	H	H	3-SCH ₃	92
33	H	2-Br	5-Br	140
34	H	3-Cl	4-CH ₃	120
35	H	H	3-J	148
36	H	H	3-CN	106,5
37	H	2-CH ₃	5-Br	140-141
38	H	3-CH ₃	4-Br	123

Tabel I (fortsat)




Nr.	R ¹	R ²	R ³	Smp. (°C)
39	H	H	3-F	109,5
40	H	2-CH ₃	3-F	124-125
41	H	3-Cl	4-F	110,5-111,5
42	H	3-CF ₃	4-Cl	115,5
43	H	H	4-SCH ₃	116-118

Tabel II

Mellemprodukter med formelen V:

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Smp. (°C)
1	H	H	2-Cl	111-112
2	H	H	3-Cl	106-107
3	H	H	4-Cl	151
4	H	2-Cl	4-Cl	120-121
5	H	2-Cl	5-Cl	122
6	H	3-Cl	4-Cl	146
7	H	3-Cl	5-Cl	182-183
8	H	H	3-Br	122
9	H	H	4-Br	162-163
10	H	H	4-F	117-118
11	H	H	3-CF ₃	119-120
12	H	3-CF ₃	5-CF ₃	176
13	H	H	4-NO ₂	190-191
14	H	H	3-OCF ₂ -CHF ₂	< 40
15	H	H	3-CH ₃	80-81
16	H	2-CH ₃	4-CH ₃	160-161
17	H	H	2-OCH ₃	81,5
18	H	H	3-OCH ₃	92-93
19	H	H	4-OCH ₃	133-134
20	H	H	2-OC ₂ H ₅	105-106
21	H	3,4-O -O	CH ₂	125-126
22	H	H	4-COOC ₂ H ₅	167,5

Tabel II (fortsat)

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Smp. (°C)
23	H	2,3	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}=\text{CH} \\ \\ -\text{C}=\text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	137-138
24	H	2-CH ₃	3-Cl	158-159
25	H	2-CH ₃	4-Cl	147-148
26	H	2-CH ₃	5-Cl	127-128
27	H	2-CF ₃	4-Cl	133-134
28	H	H	2- 	116-117
29	H	H	4-0-  -Cl	137-138
30	H	H	4-0-  -Br	138
31	H	H	3-OCF ₂ -CHClF	73,5-74,5
32	H	H	3-SCH ₃	71-72
33	H	2-Br	5-Br	171-173
34	H	3-Cl	4-CH ₃	149-150
35	H	H	3-J	148-149
36	H	H	3-CN	199,5-200,5
37	H	2-CH ₃	5-Br	138-139
38	H	3-CH ₃	4-Br	130-131

Tabel II (fortsat)




Nr.	R ¹	R ²	R ³	Smp. (°C)
39	H	H	3-F	122
40	H	2-CH ₃	3-F	142
41	H	3-Cl	4-F	123-124
42	H	3-CF ₃	4-Cl	161-161,5
43	H	H	4-SCH ₃	135,5-136,5

Tabel III

2-Hydroxyethylidencyaneddikesyreanilider med formelen I

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Smp. (°C)
1	H	H	2-Cl	93-94
2	H	H	3-Cl	168-169
3	H	H	4-Cl	204,5-205,5
4	H	2-Cl	4-Cl	141
5	H	2-Cl	5-Cl	118
6	H	3-Cl	4-Cl	209-210
7	H	3-Cl	5-Cl	227
8	H	H	3-Br	179
9	H	H	4-Br	208-209
10	H	H	4-F	170-171
11	H	H	3-CF ₃	181-182
12	H	3-CF ₃	5-CF ₃	192-193
13	H	H	4-NO ₂	225-226
14	H	H	3-OCF ₂ -CHF ₂	150
15	H	H	3-CH ₃	131
16	H	2-CH ₃	4-CH ₃	109-110
17	H	H	2-OCH ₃	103
18	H	H	3-OCH ₃	128-129
19	H	H	4-OCH ₃	151-152
20	H	H	2-OC ₂ H ₅	111
21	H	3,4-O- -O-CH ₂		166-167
22	H	H	4-COOC ₂ H ₅	149

Tabel III (fortsat)

Nr.	R ¹	R ²	R ³	Smp. (°C)
23	H	2,3	$\begin{array}{c} \text{H} \\ \\ -\text{C}=\text{CH} \\ \\ -\text{C}=\text{CH} \\ \\ \text{H} \end{array}$	114-115
24	H	2-CH ₃	3-Cl	164-165
25	H	2-CH ₃	4-Cl	163-164
26	H	2-CH ₃	5-Cl	127-128
27	H	2-CF ₃	4-Cl	133
28	H	H	4-O-  -Cl	167-168
29	H	H	4-O-  -Br	172-173
30	H	H	3-O-CF ₂ -CHClF	141
31	H	H	3-SCH ₃	135-136
32	H	2-Br	5-Br	151-152
33	H	3-Cl	4-CH ₃	168-169
34	H	H	3-J	199-200
35	H	H	3-CN	206-207
36	H	H	natriumsalt af nr. 11	>230
37	H	H	2- 	
38	H	2-CH ₃	5-Br	
39	H	3-CH ₃	4-Br	

Tabel III (fortsat)

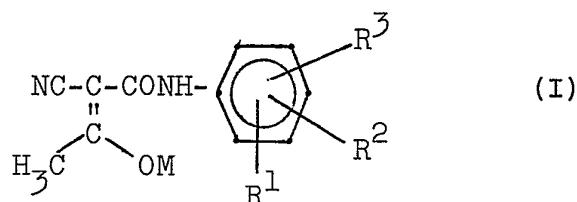
Nr.	R ¹	R ²	R ³	Smp. (°C)
40	H	H	3-F	135-136
41	H	2-CH ₃	3-F	139-140
42	H	3-Cl	4-F	206-207
43	H	3-CF ₃	4-Cl	133-133,5
44	H	H	4-SCH ₃	162-163

0

P a t e n t k r a v .

Fremgangsmåde til fremstilling af 2-hydroxyethyliden-
cyaneddikesyreanilider med den almene formel

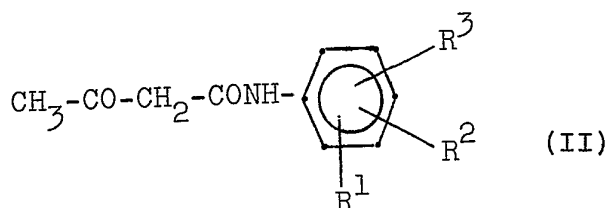
5



10

hvor R^1 , R^2 og R^3 er ens eller forskellige og betyder alkyl
med 1, 2 eller 3 carbonatomer, alkoxy med 1, 2 eller 3 carbon-
atomer, alkylthio med 1, 2 eller 3 carbonatomer, hvilke grup-
per hver især kan være fuldstændig eller delvis substitueret
med ens eller forskellige halogenatomer, halogen, nitro, cyan,
carbalkoxy med 1, 2 eller 3 carbonatomer i alkylgruppen, hvori
 R^1 og R^2 endvidere betyder hydrogen, i hvilket tilfælde
 R^3 dog ikke kan være methyl, i hvilket tilfælde R^3 dog yder-
ligere betyder phenyl, der eventuelt er substitueret enten
én eller to gange med fluor, chlor, brom, iod, alkyl med
1, 2 eller 3 carbonatomer eller alkoxy med 1, 2 eller 3
carbonatomer, eller betyderphenoxy, der eventuelt er substi-
tueret enten én eller to gange med fluor, chlor, brom, iod,
alkyl med 1, 2 eller 3 carbonatomer eller alkoxy med 1, 2 el-
ler 3 carbonatomer, eller hvori R^1 betyder hydrogen, og R^2
og R^3 tilsammen betyder en methylenedioxy-gruppe, eller sammen
med phenylringen, der bærer dem, betyder en naphthalenring,
og hvori M betyder hydrogen, et alkalimetal eller ammonium,
k e n d e t e g n e t ved, at et acetaddikesyreanilid med
formlen II

30



35

hvor R^1 , R^2 og R^3 har ovennævnte betydninger, på i og for

0

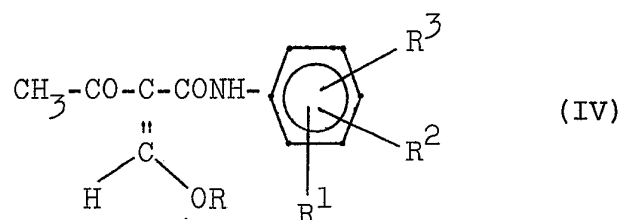
sig kendt måde opvarmes med orthomyresyreester med
formlen III



5

hvor R betyder C_{1-4} -alkyl, og acetanhydrid ved en tempe-
ratur på mellem 80 og 150°C , og det således fremstillede
2-alkoxymethylenaceteddikesyreanilid med formelen IV

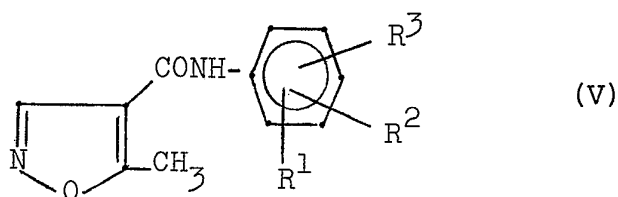
10



15

hvor R^1 , R^2 og R^3 har ovennævnte betydninger, isoleres,
den isolerede forbindelse behandles med en mindst ækvimolær
mængde hydroxylamin i et organiske opløsningsmiddel ved
en temperatur på mellem 0 og 100°C , og den således fremstil-
lede isoxazol med formelen V

25



30

hvor R^1 , R^2 og R^3 har ovennævnte betydninger,
behandles med en alkalimetall- eller ammonium-base ved en
temperatur på mellem -10 og 100°C , og de således fremkomne
alkalimetall- eller ammonium-forbindelser med formelen I
eventuelt omsættes med en mineralsyre eller en stærk organisk
syre.

35