

(19)



SUOMI - FINLAND

(FI)

PATENTTI- JA REKISTERIHALLITUS

PATENT- OCH REGISTERSTYRELSEN

FINNISH PATENT AND REGISTRATION OFFICE

(10) **FI 834478 A7**

(12) **JULKISEKSI TULLUT PATENTTIHAKEMUS
PATENTANSÖKAN SOM BLIVIT OFFENTLIG
PATENT APPLICATION MADE AVAILABLE TO THE
PUBLIC**

(21) Patentihakemus - Patentansökan - Patent application **834478**

(51) Kansainvälinen patenttiluokitus - Internationell patentklassifikation -
International patent classification (IPC⁴)
C07D261/08

(22) Tekemispäivä - Ingivningsdag - Filing date **07.12.1983**

(23) Saapumispäivä - Ankomstdag - Reception date **07.12.1983**

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig - Available to the public **14.06.1984**

(43) Julkaisupäivä - Publiceringsdag - Publication date **12.06.2019**

(32) (33) (31) Etuoikeus - Prioritet - Priority

13.12.1982 US 449_060 17.10.1983 US 542_871

(71) Hakija - Sökande - Applicant

1 • Sterling Drug Inc, 90 Park Avenue, New York, NY 10016, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare - Inventor

1 • Diana, Guy Dominic, USA, AMERIKAN YHDYSVALLAT, (US)

(74) Asiamies - Ombud - Agent

Kolster Oy Ab, Salmisaarenaukio 1, 00180 Helsinki

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning - Title of the invention

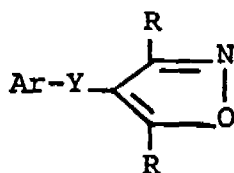
Viruslääkkeinä käyttökelpoisia isoksatsoleja ja niiden valmistus.

Som virusläkemedel användbara isoxazoler och framställning av dem.

Viruslääkkeinä käyttökelpoisia isoksatsoleja ja niiden valmistus

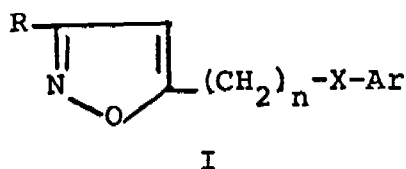
Tämä keksintö koskee uusia 5-(aryyli-alifaattinen)-
3-alempi-isoksatsoleja ja niiden isomeerejä, niiden valmistusta sekä menetelmiä ja tapoja, jotka liittyvät niiden käyttöön viruslääkkeinä.

US-patenttijulkaisussa 4 268 678 on esitetty virusten vastaisesti vaikuttavia yhdisteitä, jotka ovat kaavaa

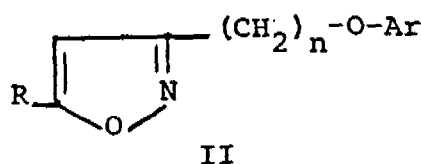


jossa Ar on fenyyli substituoituna yhdellä tai kahdella substituentilla ryhmästä halogeeni, alempi-alkoksi, nitro ja hydroksi; Y on $(CH_2)_2$ tai $O(CH_2)_n$, jossa n on kokonaisluku 1-8, ja R on alempi-alkyyli. Patentissa julkistettuja tyypillisiä yhdisteitä ovat 4- $\overline{4}$ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)butyyli $\overline{7}$ -3,5-dietyyli-isoksatsoli, 4- $\overline{7}$ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3,5-dietyyli-isoksatsoli ja 4- $\overline{6}$ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli $\overline{7}$ -3,5-dietyyli-isoksatsoli.

Käsiteltävänä oleva keksintö koskee yhdisteitä, jotka ovat kaavaa



tai

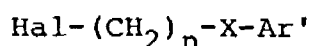


jossa R on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyylili; X on O tai CH₂; n on kokonaisluku 4-8 ja Ar on fenyyli tai fenyyli substituoituna yhdellä tai kahdella halogeeni-, alempi-alkyyli-, alempi-alkoksi-, nitro-, syano-, karboksi-, alempi-alkoksikarbonyyli-, alempi-alkanoyyli-, 1-oksimino-alempi-alkyyli-, hydratsinokarbonyyli-, karbamyyli- tai N,N-di-alempi-alkyylikarbamyyliryhmällä.

Koostumukset virusten torjumiseksi muodostuvat virusten vastaisesti tehokkaasta määrästä vähintään yhtä yllä olevan kaavan I tai II yhdistettä seoksena sopivan katajan tai laimentimen kanssa.

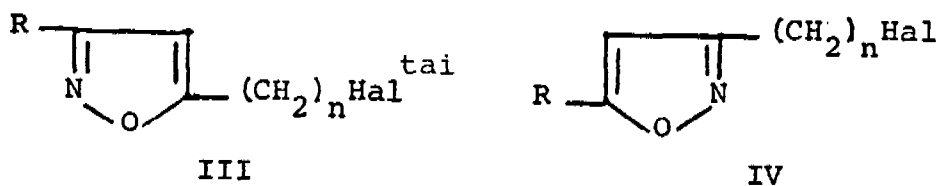
Kaavan I tai II yhdisteen valmistusmenetelmä tunnetaan siitä, että

a) annetaan reagoida 3-R-5-metyyli-isoksatsolin alkalimetallisuola ja yhdiste, joka on kaavaa



jossa Hal on bromi tai jodi ja Ar' on fenyyli tai fenyyli substituoituna yhdellä tai kahdella halogeeni-, alempi-alkyyli-, alempi-alkoksi-, nitro- tai syanosubstituentilla; tai

b) annetaan reagoida yhdiste, joka on kaavaa



jossa Hal on bromi tai jodi, ja kaavaa



olevan yhdisteen alkalimetallisuola, jolloin Ar' merkitsee kuten yllä.

Virukset voidaan torjua saattamalla mainittujen virusten sijaintipaikka kosketukseen virusten vastaisesti tehokkaan määrän kanssa vähintään yhtä kaavan I tai II yhdistettä.

5 Kun kaavojen I ja II yhdisteissä fenyyli-ryhmä on substituoitu alempi-alkyyli-llä, alempi-alkoksilla, alempi-alkoksikarbonyyli-llä, alempi-alkanoyyli-llä tai di-alempi-alkyylikarbamoyyli-llä, alempi-alkyyliosissa on mieluiten 1-4 hiiliatomia ja ne voivat olla suoria tai haarautuneita
10 ja halogeenisubstituenttien ollessa läsnä kysymykseen tulee mikä tahansa neljästä tavanomaisesta halogeenista eli fluori, kloori, bromi tai jodi.

 Kaavan I yhdisteiden valmistus, jossa alkyloidaan 3-R-5-metyyli-isoksatsoli ariyli-alifaattisella halogeni-
15 dilla, tapahtuu tavallisesti vahvan emäksen läsnäollessa olennaisesti vedettömissä olosuhteissa. Reaktio tapahtuu helposti inertissä liuottimessa huoneen lämpötilan alittavassa lämpötilassa. Suositeltava lämpötila on $-70 - -30^{\circ}\text{C}$, korkeammissa lämpötiloissa muodostuu väriä ja saanto pienenee. Vahvana emäksenä voi olla mikä tahansa reagenssi,
20 joka muodostaa 3-R-5-metyyli-isoksatsolinalkalimetallijohdannaisen ja edistää C-alkylointia poistamalla vetyhalogenidi. Tällaisia reagensseja ovat alkalimetallialkoksidit, alkalimetalliamidit, alkalimetallihydridit tai alkalime-
25 tallihiilivety-yhdisteet, esim. alkyylilitiumit. Suositeltavia reagensseja ovat n-butyylilitium ja litiumdiisopropyyli-amidi.

 Yllä kuvatun menetelmän avulla voidaan valmistaa kaavan I yhdisteitä, jossa Ar on fenyyli tai fenyyli substi-
30 toituna halogeenilla, alempi-alkyyli-llä, alempi-alkoksilla tai syanolla. Yhdisteet, joissa Ar on substituoitu karboksilla, alempi-alkoksikarbonyyli-llä, alempi-alkanoyyli-llä, hydratsinokarbonyyli-llä tai karbamoyyli-llä, ei voida tehokkaasti valmistaa suoraan perusmenetelmän avulla
35 joko reagoimattomuuden tai kilpailevien sivureaktioiden vuoksi. Poikkeuksen tästä muodostaa yhdiste, jossa Ar

on substituoitu tert-butylioksikarbonyylillä, joka
 voitiin valmistaa pienin saannoin perusmenetelmän avulla.
 Sen sijaan voitiin yhdisteet, joissa Ar on substituoitu
 karboksilla, alempi-alkoksikarbonyylillä, alempi-alkanoy-
 5 yylillä, 1-oksimino-alempi-alkyyllillä, hydratsinokarbonyy-
 lillä, karbamoyylillä tai N,N-di-alempi-alkyylikarbamyylil-
 lä, valmistaa seuraavalla tavalla vastaavista yhdisteistä,
 joissa Ar on substituoitu syanolla:

Happohydrolysoimalla syanoyhdisteet saatiin vastaa-
 10 vat karboksiiyhdisteet, jotka sitten esteröitiin tavanomai-
 sin menetelmän alempi-alkoksikarbonyylisubstituoiduiksi
 yhdisteiksi. Syanoyhdisteiden lievästi alkalisen hydro-
 lyysin avulla saatiin vastaavat amidit, joissa syano on
 korvautunut karbamyyllillä.

15 N,N-di-alempi-alkyylikarbamyyliryhmä muodostettiin
 antamalla karboksisubstituoidun yhdisteen happokloridin
 reagoida di-alempialkyyliamiinin kanssa.

Kaavan I yhdistest, joissa Ar on substituoitu
 alempi-alkanoyylillä, valmistettiin antamalla vastaavien
 20 syanoyhdisteiden reagoida alempi-alkyylimagnesiumhalige-
 nidin kanssa tavanomaisena grignardreaktiona. Oksiimin
 muodostuminen hydroksyyliamiinin kanssa tuotti 1-oksimino-
 alempi-alkyyliyhdisteet.

Hydratsinokarbonyyliryhmä muodostui annettaessa
 25 vastaavan alkoksikarbonyyliyhdisteen reagoida tavanomaisena
 amidointireaktiona hydratsiinin kanssa.

Välituotteina syntyvät aryyli-alifaattiset halo-
 genidit $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{X}-\text{Ar}'$ muodostavat tunnetun yhdisteluo-
 kan. Välituotteet, joissa X on O, valmistetaan antamalla
 30 dihalogenidin $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{Hal}$ reagoida fenolin HOAr' alkali-
 metallisuolan kanssa US-patenttijulkaisussa 4 031 246 ku-
 vatulla tavalla. Välituotteet, joissa X on CH_2 , valmiste-
 taan US-patenttijulkaisussa 4 093 726 kuvattuja menetelmiä
 vastaavien menetelmien avulla lähtien asianmukaisesta
 35 aldehydistä $\text{Ar}'\text{CHO}$ ja metyyli syklopropyyliketonista ja
 seuraten mainitun patentin reaktiojaksoa A.

Kaavan I yhdisteet, joissa X on O, voidaan myös valmistaa antamalla kaavan III 3-R-5-halogeenialkyyli-isoksatsolin reagoida fenolin HOAr' alkalimetallisuolan kanssa. Reaktio suoritetaan kuumentamalla substituotua isoksatsolia, fenolia ja alkalimetalliemästä kuten kaliumkarbonaattia inertissä liuottimessa. Kaavan III väli-
 5 tuote puolestaan valmistetaan antamalla 3-R-5-metyyli-isoksatsolin alkalimetallijohdannaisen reagoida dihalogeenidin $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{Hal}$ kanssa.

10 Samalla tavoin valmistetaan kaavan II yhdisteet antamalla kaavan IV 5-R-3-halogeenialkyyli-isoksatsolin reagoida fenolin HOAr' alkalimetallisuolan kanssa. Kaavan IV yhdisteet puolestaan valmistetaan reaktiosarjan avulla, joka muodostuu tavanomaisista sivuketjujen homologointireaktioista 5-R-isoksatsoli-3-karboksyylilhaposta. Alla
 15 olevan esimerkin 40 menetelmät kuvaavat tätä menettelyä.

Keksinnön yhdisteiden rakenteet määritettiin synteesien, alkuaineanalyysien ja infrapuna- ja ydinmagneettisen resonanssispektroskopian avulla.

20 Kaavojen I ja II yhdisteet ovat käyttökelpoisia viruslääkkeinä tai välituotteina muiden kaavojen I ja II vuristen vastaisen aktiivisuuden omaavien yhdisteiden saamiseksi.

Keksinnön yhdisteiden testaus in vitro rinovirusta vastaan osoitti, että ne estivät virusten kasvun minimikonsentraationa (MIC), joka vaihteli alueella n. 0,04 - n. 25 mikrogrammaa per millilitra. MIC-arvot määritettiin sarjalaimennusvakiomenetelmien avulla. Laajat testit suositeltavalla yhdisteellä 5-7-(2-kloori-4-metoksifenoksi)-
 25 heptyyli7-3-metyyli-isoksatsolilla osoittivat yhdisteen aktiivisuuden in vitro erilaisia pikornaviruksia ja enteroviruksia vastaan, joihin kuulivat lukuisat rinovirus- ja polioviruskannat, sekä aktiivisuuden in vivo poliovirusinfektioita vastaan hiiressä.

35 Käyttöä varten viruslääkekoostumukset formuloidaan valmistamalla laimea liuos tai suspensio farmaseutti-

sesti hyväksyttävässä vesi-, orgaaniseessa tai vesi-or-
 gaanisessa väliaineessa annettavaksi parenteraalisti ruis-
 keena laskimoon tai lihakseen tai käytettäväksi nenäon-
 telossa sisältäviä tabletteja tai kapseleita suun kautta
 antoa varten.

Seuraavat esimerkit selventävät keksintöä.

Esimerkki 1

5- $\overline{7}$ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃)

10

Seokseen, jossa oli 2,91 g (0,03 moolia) 3,5-dimetyyli-isoksatsolia 70 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania jäähdytettynä -70°C:seen, lisättiin 18,8 ml (0,03 moolia) n-butyylililitiumia (1,55 moolinen heksaaniliuos) ja
 15 9,6 g (0,03 moolia) 6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)-heksyylibromidia 3 ml:ssa tetrahydrofuraania. Lisättiin vielä 10 ml tetrahydrofuraania ja reaktioseosta sekoitettiin tunti -65°C:ssa. Sitten reaktioseoksen annettiin lämmetä huoneen lämpötilaan, seisotettiin huoneenlämpötilassa
 20 kaksi vuorokautta, konsentroidtiin sitten vakuumissa ja saatiin 22 g oranssinväristä öljyä. Tämän annettiin jakaantua 80 ml:aan 5 %:ista ammoniumkloridiliuosta ja 100 ml:aan eetteriä. Vesikerros uutettiin kahdesti 80 ml:lla eetteriä ja yhdistetyt eetterikerrokset kuivat-
 25 tiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroidtiin vakuumissa. Jäännös liuotettiin 100 ml:aan absoluuttista eetteriä ja kromatografioitiin pylväässä, jossa oli 300 g alumiinioksidia. Pylväs eluoitiin heksaanilla (Skellysolve B), jossa oli kasvavia määriä eetteriä. Elu-
 30 aateista, jotka sisälsivät 20-40 % eetteriä, saatiin 6,0 g haluttua tuotetta 5- $\overline{7}$ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia, sp. 45-46°C.

Välituote 6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)-heksyylibromidi valmistettiin 2-kloori-4-metoksifenolin kaliumsuolasta ja 1,6-dibromiheksaanista US-patentin
 35 4 031 246 esimerkin 2 mukaan.

Esimerkki 2

5-7-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyyli7-3-metyyli-isoksatsoli

- Litiumlangasta (3,5 g, 0,5 moolia) poistettiin
 5 öljy pesemällä heksaanissa ja leikattiin n. 5 mm pätkiksi, joita säilytettiin upotettuina tetrahydrofuraaniin ennen lisäämistä reaktioastiain. Reaktio suoritettiin 1 litran kolvissa, joka oli varustettu typen syöttöputkella, lämpömittarilla ja paineen tasaavalla tiputussuppilolla.
 10 Kolviin lisättiin 125 ml kuivaa tetrahydrofuraania, kolviin synnytettiin typpekehä ja litium lisättiin. Lisättiin kerralla 77 ml (0,35 moolia) di-isopropyyliamiinia ja ylläpidettäessä sisälämpötila 20-25°C:ssa lisättiin tiputtaen kahden tunnin aikana 40 ml (0,35 moolia)
 15 styreeniä. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin ympäristölämpötilassa siksi, kunnes litium oli reagoanut täysin (n. 2 tuntia).

- Litiumdi-isopropyyliamidia sisältävä reaktioseos jäädytettiin kuivajää-isopropanolihauteessa -55°C:seen
 20 ja lämpötila ylläpidettiin -55[±]5°C:ssa lisättäessä 15 minuutin aikana 50 g (0,5 moolia) 3,5-dimetyyli-isoksatsolia ja sekoitettaessa tunti. Lisättiin vielä hitaasti 125 ml tetrahydrofuraania lämpötilan nousun estämiseksi. Ylläpidettäessä lämpötila alueella -55[±]5°C alettiin lisätä
 25 166 g (0,6 moolia) 1-(6-bromiheksyylioksi)-2-kloori-4-metoksibentseeniä (kiteytetty uudelleen metanolista). Reaktio oli varsin eksoterminen ja lisäyksen kesto oli n. 45 minuuttia, jona aikana lämpötilan ei annettu kohota yli -30°C. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin
 30 yli yön ympäristölämpötilassa. Reaktioseos konsentroitiin vakuuissa meripihkanväriseksi öljyksi, joka otettiin 700 ml:aan 5 %:ista ammoniumkloridivesiliuosta ja 750 ml:aan etyylietteriä. Orgaaninen kerros erotettiin ja vesikerros uutettiin kahdesti etterillä (300 ml,
 35 200 ml). Yhdistetyt orgaaniset liuokset pestiin 400 ml:lla vettä ja sitten 300 ml:lla keittosuolaliuosta ja kuivattiin

vedettömän magnesiumsulfaatin päällä.

Kun oli suodatettu kuivausaineenpoistamiseksi, suodos konsentroitiin kiertohaihduttimessa ja saatiin 190 g vaalean meripihkanväristä öljyä, joka kiteytyi seisoes-
 5 saan. Kiteinen jäännös otettiin 380 ml:aan etyylietteriä ja laimennettiin 380 ml:lla heksaania. Liuos jäähdytettiin, kiteytynyt kiintoaine eristettiin suodattamalla ja suodos-
 kakku pestiin 200 ml:lla 1:1 eetteri-heksaania. Ilmassa
 10 kuivatun kiintoaineen paino oli 101,6 g (60 % teoreettisesta). Neste konsentroitiin uudelleen ja saatiin 82 g öljyä. Tämä otettiin 125 ml:aan etyylietteriä, laimennettiin 165 ml:lla heksaania ja saatiin toinen saanto, joka painoi 28,3 g (16,8 % teoreettisesta). Näin saatiin
 15 129,9 g 5- γ -(2-kloori-metoksifenyyli)heptyyli-3-metyyliisoksatsolia, sp. 45-46°C vakuumikaapissa huoneenlämpötilassa kuivaamisen jälkeen. Tuote oli identtinen esimerkissä 1 saadun yhdisteen kanssa.

Emäliuoksista saatiin lisää 20 % tuotetta antamalla jäännöksen, josta yhdiste oli poistettu, absorboitua imusuodattimella olevaan Silica 7G-kakkuun (Baker-
 20 reagenssi, jossa oli 13 % kalsiumsulfaattihemihydraattia) ja eluoimalla kakkua ensin heksaanilla ja sitten heksaanieetterillä 5:1. Lähtöaines (bromieetteri) oliheksaanissa ja lopputuote heksaanieetterissä.

25 Tutkimukset in vitro osoittivat, että 5- γ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyyli-3-metyyliisoksatsoli tehosi (MIC= 0,01 - 5,8 μ g/ml) 24:ään ihmisen 27:stä rinovirusserotyypistä (kuuteen seitsemästä yleisimmästä setoryypistä). Se tehosi myös muihin pikornaviruksiin ja enteroviruksiin ja havaitut MIC-arvot olivat 0,15, 0,04, 0,15 ja
 30 0,08 μ g/ml vastaavasti viruksille ECHO-9, ECHO-11, polio-2- ja polio-3.

5- γ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyyli-3-metyyliisoksatsoli tehosi myös in vivo. Hiiriä infektoitiin aivojensisäisesti letaaliannoksella poliovirusta ja hiiriä
 35 lääkittiin antamalla suun kautta 14 vrk näennäislääkkeenä

maissiöljyä tai maissiöljyyn liuotettua testiyhdistettä. Tulokset osoittivat, että mainitun yhdisteen minimiestoannos oli 31 mg/kg b.i.d. Yhdisteellä suositettu parenteraalilääkitys esti kuoleman hiirissä, jotka oli infektoitu polioviruksen vasteen aiheuttavilla annoksilla määrään 5 200 LD₅₀ saakka.

Havaittiin, että 5-/7-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyyli-7-3-metyyli-isoksatsoli oli vähintään 15-kertaa aktiivisempi in vitro rinovirus tyyppi 2:n suhteen kuin 10 vastaavat 2-kloori-4-metoksifenoksiyhdisteet US-patentista 4 268 678.

Seuraavat esimerkit 3-13 valmistettiin menetelmillä, jotka vastasivat esimerkissä 1 kuvattua menetelmää.

Esimerkki 3

15 5-/6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyyli-7-3-metyyli-isoksatsoli (I; R on CH₃, n on 6, X on O, Ar on 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃)

Väritön, kirkas neste, saanto 53 %, 3,5-di-dimetyyli-isoksatsolista ja 5-(2-kloori-4-metoksifenoksi)pentyylibromidista, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in 20 vitro = 0,8 µg/ml.

Välituote 5-(2-kloori-4-metoksifenoksi)pentyylibromidi valmistettiin 2-kloori-4-metoksifenolin kaliumsuolasta ja 1,5-dibromipentaanista.

Esimerkki 4

25 5-/5-(2-kloori-4-metoksifenoksi)pentyyli-7-3-metyyli-isoksatsoli (I; R on CH₃, n on 5, X on O, Ar on 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃)

Sulamispiste 38°C, saanto 65 %, 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 4-(2-kloori-4-metoksifenoksi)butyylibromidista, 30 MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 0,4 µg/ml.

Välituote 4-(2-kloori-4-metoksifenoksi)butyylibromidi valmistettiin 2-kloori-4-metoksifenolin kaliumsuolasta ja 1,4-dibromibutaanista.

Esimerkki 5

5- $\underline{7}$ -(4-syanofenoksi)heptyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-NCC₆H₄)

5 Sulamispiste 56°C, 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 6-(4-syanofenoksi)heksyylibromidista, tehoton rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro toksisten pitoisuuksien alapuolella.

10 Välituote 6-(4-syanofenoksi)heksyylibromidi valmistettiin 4-syanofenolin kaliumsuolasta ja 1,6-dibromiheksaanista.

Esimerkki 6

5- $\underline{6}$ -(4-syanofenoksi)heksyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 6, X on O, Ar on 4-NCC₆H₄)

15 Sulamispiste 54°C, valkoisesta vaaleankeltaiseen vaihteleva kiintoaine, saanto 49 % 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 5-(4-syanofenoksi)pentyylibromidista, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 3,1 µg/ml.

20 Lähtöaine 5-(4-syanofenoksi)pentyylibromidi valmistettiin 4-syanofenolin kaliumsuolasta ja 1,5-dibromipentaanista.

Esimerkki 7

5- $\underline{5}$ -(4-syanofenoksi)pentyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 5, X on O, Ar on 4-NCC₆H₄)

25 Sulamispiste 60-61°C, saanto 61 %, 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 4-(4-syanofenoksi)butyylibromidista, tehoton rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro toksisten pitoisuuksien alapuolella.

30 Välituote 4-(4-syanofenoksi)butyylibromidi valmistettiin 4-(4-syanofenoksi)butyylibromidista, tehoton rinovirus tyyppi 2:n

Esimerkki 8

5- $\overline{7}$ -(4-tert-butylioksikarbonyylifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

(I; R on CH₃, n on 5, X on O, Ar on 4-(CH₃)₃COOCC₆H₄)

5 Sulamispiste 76°C, saanto 23 %, 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 6-(4-tert-butylioksikarbonyylifenoksi)heksyylibromidista, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 6,2 µg/ml.

10 Välituote 6-(4-tert-butylioksikarbonyylifenoksi)heksyylibromidi valmistettiin 4-(tert-butylioksikarbonyyli)fenolin kaliumsuolasta ja 1,6-dibromiheksaanista.

Esimerkki 9

5- $\overline{7}$ -(3-syanofenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 3-NCC₆H₄)

15 Sulamispiste 45°C, saanto 24 % 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 6-(3-syanofenoksi)heksyylibromidista.

Välituote 6-(3-syanofenoksi)heksyylibromidi valmistettiin 3-syanofenolin kaliumsuolasta ja 1,6-dibromiheksaanista.

20 Esimerkki 10

5- $\overline{8}$ -(4-syanofenoksi)oktyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

(I; R on CH₃, n on 8, X on O, Ar on 4-NCC₆H₄)

25 Vaaleankeltainen jauhe, sulamispiste 60°C, saanto 30 %, 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 7-(4-syanofenoksi)heptyylibromidista, tehoton rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro toksisten pitoisuuksien alapuolella.

Välituote 7-(4-syanofenoksi)heptyylibromidi valmistettiin 4-syanofenolin kaliumsuolasta ja 1,7-bidromiheptaanista.

30 Esimerkki 11

3-metyyli-5- $\overline{7}$ -(4-isopropoksifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ isoksatsoli

(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-(CH₃)₂CHOC₆H₄)

35 Vaalean nahan värinen kiintoaine, sulamispiste 38°C, saanto 30 %, 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 6-(4-isopropoksifenoksi)heksyylibromidista, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 9,65 µg/ml.

Välituote 6-(4-isopropoksifenoksi)heksyylibromidi valmistettiin 4-isopropoksifenolin kaliumsuolasta ja 1,6-dibromiheksaanista.

Esimerkki 12

- 5 3-metyyli-5- $\bar{7}$ -(4-isopropyylifenoksi)heptyyli $\bar{7}$ isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-(CH₃)₂CHC₆H₄)

Viskoosi, keltainen neste, saanto 70 %, 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 6-(4-isopropyylifenoksi)heksyylibromidista, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro =
10 0,98_{ug}/ml.

Välituote 6-(4-isopropyylifenoksi)heksyylibromidi valmistettiin 4-isopropyylifenolin kaliumsuolasta ja 1,6-dibromiheksaanista.

Esimerkki 13

- 15 5- $\bar{4}$ -(4-syanofenoksi)butyyli $\bar{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 4, X on O, Ar on 4-NCC₆H₄)

Väritön neste, 3,5-dimetyyliisoksatsolista ja 3-(4-syanofenoksi)-propyylibromidista.

- Välituote 3(4-syanofenoksi)propyylibromidi valmistettiin 4-syanofenolin kaliumsuolasta ja 1,3-dibromipropanista.
20

Esimerkki 14

3-metyyli-5- $\bar{7}$ -(4-kloorifenoksi)heptyyli $\bar{7}$ isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-ClC₆H₄)

- 25 Väritön neste, sulamispiste 81^oC, 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 6-(4-kloorifenoksi)heksyylibromidista, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 1,5_{ug}/ml ja polio-2 viruksen vuhteen = 0,4_{ug}/ml.

- Välituote 6-(4-kloorifenoksi)heksyylibromidi valmistettiin 4-kloorifenolin kaliumsuolasta ja 1,6-dibromiheksaanista.
30

Esimerkki 15

5- $\overline{7}$ -(2-kloori-4-metyylifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli-(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 2-Cl-4-CH₃C₆H₃)

Meripihkanvärinen öljy, 3,5-dimetyyli-isoksatsolis-
5 ta ja 6-(2-kloori-4-metyyli)-heksyylibromidista, MIC
rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 1,2 μ g/ml
ja polio-2 viruksen suhteen = 0,82 μ g/ml.

Välituote 6-(2-kloori-4-metyyli)heksyylibromidi
valmistettiin 2-kloori-4-metyylifenolin kaliumsuolasta
10 ja 1,6-dibromiheksaanista.

Seuraavat yhdisteet voidaan valmistaa menetelmien
avulla, jotka tarkoin vastaavat yllä kuvattuja menetelmiä.

5- $\overline{7}$ -(2-kloori-4-metoksifenyyli)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-
isoksatsoli (I; R on CH₃, n on 6, X on CH₂, Ar on
15 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃), 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 6-(2-
kloori-4-metoksifenyyli)heksyylijodidista (joka vuorostaan
valmistetaan syklopropyylimetyyliketonista ja 2-kloori-4-
metoksibentsaldehydistä US-patentissa 4 093 736 kuvatus
menetelmän mukaan).

20 5-(7-fenoksiheptyyli)-3-metyyli-isoksatsoli (I; R
on CH₃, n on 7, X on O, Ar on C₆H₅), 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 6-fenoksiheksyylibromidista.

5- $\overline{7}$ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-etyyli-
isoksatsoli (I; R on CH₂CH₃, n on 7, X on O, Ar on
25 2-Cl-4-CH₃OC₆O₃), 3-etyyli-5-metyyli-isoksatsolista ja
6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyylibromidista.

5- $\overline{7}$ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-propyyli-
isoksatsoli (I; R on CH₂CH₂CH₃, n on 7, X on O,
Ar on 2-Cl-4-CH₃OC₆O₃), 3-propyyli-5-metyyli-isoksatsolis-
30 ta ja 6-(2-kloori-4-metoksifenoksi)heksyylibromidista.

5- $\overline{8}$ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)oktyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-
isoksatsoli (I; R on CH₃, n on 8, X on O, Ar on
2-Cl-4-CH₃OC₆H₃), 3,5-dimetyyli-isoksatsolista ja 7-
(2-kloori-4-metoksifenoksi)heptyylibromidista.

Esimerkki 16

5- $\overline{7}$ -(4-karboksifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-HOOC C₆H₄)

Seosta, jossa oli 3,0 g (0,01 moolia) 5- $\overline{7}$ -(4-
5 syanofenoksi)-heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia (esi-
merkki 5), 20 ml 20 %:ista kloorivetyhappovesiliuosta
ja 20 ml jäätikkaa, kuumennettiin pystyjäähdyttären 19 tun-
tia. Reaktioseos jäähdytettiin, lisättiin 20 ml vettä, kiin-
teä tuote eristettiin suodattamalla ja saatiin 3,0 g 5-
10 $\overline{7}$ -(4-karboksifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia vä-
rittömänä kiintoaineena, sp. 129-130°C; MIC rinovirus
tyyppi 2:n suhteen in vitro = 10 µg/ml.

Seuraavat esimerkit 17-21 valmistettiin menetel-
millä, jotka vastaavat esimerkissä 16 kuvattua menetelmää.

15 Esimerkki 17

5- $\overline{5}$ -(4-karboksifenoksi)pentyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 5, X on O, Ar on 4-HOOC C₆H₄)

Sulamispiste 151°C, saanto 78 %, esimerkin 7 yh-
disteestä, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro
20 = 12,5 µg/ml.

Esimerkki 18

5- $\overline{6}$ -(4-karboksifenoksi)heksyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 6, X on O, Ar on 4-HOOC C₆H₄)

Sulamispiste 153-154°C, saanto 75 %, esimerkin 6
25 yhdisteestä.

Esimerkki 19

5- $\overline{7}$ -(3-karboksifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 3-HOOC C₆H₄)

Sulamispiste 95-96°C, saanto 80 %, esimerkin 9 yh-
30 disteestä, tehoton rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro
toksisten pitoisuuksien alapuolella.

Esimerkki 20

5- $\overline{8}$ -(4-karboksifenoksi)oktyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 8, X on O, Ar on 4-HOOC C₆H₄)

Sulamispiste 115-116°C, saanto 80 %, esimerkin 10
35 yhdisteestä, tehoton rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro

toksisten pitoisuuksien alapuolella.

Esimerkki 21

5- $\overline{4}$ -(4-karboksifenoksi)butyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

(I: R on CH_3 , n on 4, X on O, Ar on 4- HOOC_6H_4)

- 5 Sulamispiste $147\text{--}148^\circ\text{C}$, saanto 75 %, esimerkin 13 yhdisteestä.

Esimerkki 22

5- $\overline{7}$ -(4-etoksikarbonyylifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

- 10 (I; R on CH_3 , n on 7, X on O, Ar on 4- EtOOC_6H_4)

- Kuplitettiin vetykloridikaasua liuoksen läpi, jossa oli 5,0 g (0,01 moolia) 5- $\overline{7}$ -(4-syanofenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia (esimerkki 5) 185 ml:ssa absoluuttista etanolia ja 0,8 ml:ssa vettä, ja liuosta kuumennettiin pystyjäähdyttämällä 24 tuntia. Reaktioseos haihdutettiin vakuuimissa ja saatiin 7,0 g kiintojäännöstä, jota hierrettiin eetterissä ja kiteytettiin uudelleen etanolista. Muodostui 1,5 g kiintotuotetta, sp. 151°C , joka osoittautui vastaavaksi amidiksi (ks. esimerkki 34). Uudelleenkiteytyksestä saadut emäliuokset konsentroitiin liuottimen poistamiseksi, jäännös kiteytettiin pentaanipitoisesta etanolista ja saatiin 1,9 g 5- $\overline{7}$ -(4-etoksikarbonyylifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia, sp. $60\text{--}61^\circ\text{C}$, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 0,025 $\mu\text{g/ml}$.

- 25 Esimerkki 23

5- $\overline{5}$ -(4-etoksikarbonyylifenoksi)pentyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

(I; R on CH_3 , n on 5, X on O, Ar on 4- EtOOC_5H_4)

- Seosta, jossa oli 4,0 g (0,0138 moolia) 5- $\overline{5}$ -(4-karboksifenoksi)-pentyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia (esimerkki 17), 40 ml absoluuttista etanolia ja 0,8 ml rikkihappoa, kuumennettiin pystyjäähdyttämällä kuusi tuntia. Liuotin haihdutettiin vakuuimissa ja jäännös tehtiin emäkseksi laimealla ammoniumhydroksidiliuoksella. Jälkimmäisen seos uutettiin eetterillä ja eetteriuutteet kuivatettiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä ja konsentroitiin

vakuumissa. Jäännös liuotettiin 30 ml:aan absoluuttista etanolia, liuos haihdutettiin puoleen tilavuuteen ja laimennettiin 10 ml:lla pentaania. Jäähdytymisen jälkeen saostui 2,0 g 5- $\underline{5}$ -(4-etoksikarbonyylifenoksi)pentyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia, sp. 50-51°C, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 0,015 μ g/ml.

Seuraavat esimerkit 24-30 valmistettiin menetelmillä, jotka vastaavat esimerkissä 23 kuvattua menetelmää.

Esimerkki 24

10 5- $\underline{6}$ -(4-etoksikarbonyylifenoksi)heksyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

(I; R on CH₃, n on 6, X on O, Ar on 4-EtOOC₆H₄)

Sulamispiste 51°C, saanto 90 %, 5- $\underline{6}$ -(5-karboksifenoksi)heksyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolistasta (esimerkki 18),
15 MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 0,025 μ g/ml.

Esimerkki 25

5- $\underline{8}$ -(4-etoksikarbonyylifenoksi)oktyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli (I; R on CH₃, n on 8, X on O, Ar on 4-EtOOC₆H₄)

Sulamispiste 49°C, saanto 80 %, 5- $\underline{8}$ -(4-karboksifenoksi)oktyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolistasta (esimerkki 20),
20 MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 0,05 μ g/ml.

Esimerkki 26

5- $\underline{7}$ -(3-etoksikarbonyylifenoksi)heptyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

25 (I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 3-EtOOC₆H₄)

Meripihkan värinen neste, sulamispiste 16-18°C, 5- $\underline{7}$ -(3-karboksifenoksi)heptyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolistasta (esimerkki 19), MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 1,6 μ g/ml.

30 Esimerkki 27

5- $\underline{7}$ -(4-isopropyylioksikarbonyylifenoksi)heptyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-(CH₃)₂CHOOC₆H₄)

Sulamispiste 45-46°C, 5- $\underline{7}$ -(karboksifenoksi) heptyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolistasta (esimerkki 16) ja isopropyylialkoholistasta, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 0,23 μ g/ml.

Esimerkki 28

5- $\overline{7}$ -(4-propyylioksikarbonyylifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-CH₃(CH₂)₂OOCC₆H₄)

- 5 Sulamispiste 54°C, 5- $\overline{7}$ -(4-karboksifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolistista (esimerkki 16) ja n-propyylialkoholistista, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in viro = 0,07 μ g/ml.

Esimerkki 29

- 10 5- $\overline{7}$ -(4-metoksikarbonyylifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-CH₃OOCC₆H₄)

- 15 Sulamispiste 60°C, saanto 95 %, 5- $\overline{7}$ -(4-karboksifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolistista (esimerkki 16) ja metanolista, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 3 μ g/ml.

Esimerkki 30

5- $\overline{4}$ -(4-etoksikarbonyylifenoksi)butyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

- 20 (I; R on CH₃, n on 4, X on O, Ar on 4-C₂H₅OOCC₆H₄)

Sulamispiste 61°C, saanto 90 %, 5- $\overline{4}$ -(4-karboksifenoksi)butyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolistista (esimerkki 21), MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 3,1 μ g/ml.

Esimerkki 31

- 25 5- $\overline{7}$ -(4-asetyyliifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-CH₃COC₆H₄)

- 30 Vasta valmistettuun liuokseen, jossa on metyyli-magnesiumjodidia (valmistettu 1,092 g:sta magnesiumia ja 3,325 ml:sta metyylijodidia 15 ml:ssa eetteriä), lisättiin tiputtaen liuos, jossa oli 8,46 g 5- $\overline{7}$ -(4-syanofenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia (esimerkki 5) 12 ml:ssa bentseeniä. Lisäyksen päätyttyä seosta kuumentettiin pystyjäähdyttämällä kolme tuntia. Sitten lisättiin sekoittaen 60 ml kyllästettyä ammoniumkloridiliuosta.

- 35 Vesikerros poistettiin dekanttoimalla ja jäännöstä käsiteltiin 50 ml:lla laimeta kloorivetyhappoa. Seosta sekoi-

tettiin täydelliseen liukenemiseen saakka. Vesikerros erotettiin ja kuumennettiin pystyjäähdyttään tunti. Saostunut tuote eristettiin, kuivattiin, kiteytettiin uudeen etanolista, ja saatiin 5,23 g 5- $\overline{7}$ -(4-asetyyylifenoksi) heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia keltaisena jauheena, sp. 69-71°C, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 1,6 μ g/ml.

Esimerkki 32

5- $\overline{7}$ -(4-propionyyylifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-CH₃CH₂COC₆H₄)

Valmistettiin 8,9 g:sta 5- $\overline{7}$ -(4-syanofenoksi) heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia (esimerkki 5) ja etyyli-magnesiumbromidista (1,45 g:sta magnesiumia ja 7,08 g:sta etyylibromidia) esimerkissä 31 kuvatun menetelmän mukaan. Saatiin 5,7 g tuotetta, sp. 61°C, joka kiteytettiin uudeen heksaanista, MIV rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 1,7 μ g/ml.

Esimerkki 33

5- $\overline{7}$ -(4-hydratsinokarbonyylifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli

(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-H₂NNHCOC₆H₄)

Seosta, jossa oli 3,0 g (0,086 moolia 5- $\overline{7}$ -(4-etoksikarbonyylifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia (esimerkki 22) ja 10 ml hydratsiinihydraattia, kuumennettiin pystyjäähdyttään kuusituntia. Reaktioseos jäähdytettiin 0°C:seen, jolloin kiinteä tuote saostui. Tämä eristettiin, pestiin, kuivattiin vakuumissa ja saatiin 2,6 g 5- $\overline{7}$ -(4-hydratsinokarbonyylifenoksi)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia, sp. 121-122°C, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 0,64 μ g/ml.

Esimerkki 34

5- $\underline{7}$ -(4-karbamyylifenoksi)heptyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli
(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-H₂NCOO₆H₄)

Seosta, jossa oli 4,47 g (0,015 moolia) 5- $\underline{7}$ -(4-syanofenoksi)-heptyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia (esimerkki 5),
5 8 ml 30 %:ista vetyperoksidia, 8 ml 95 %:ista etanolia ja
0,6 ml 6-n natriumhydroksidiliuosta, sekoitettiin 10 mi-
nuuttia. Sitten lisättiin 10 ml 95 %:ista etanolia ja
reaktioseosta lämmitettiin 4,5 tuntia 40-50°C:ssa, seiso-
tettiin yli yön huoneen lämpötilassa ja käsiteltiin
10 5 %:isella rikkihapolla neutraali-pH-arvoon. Seos jäähdy-
tettiin, sitten kiinteä tuote eristettiin suodattamalla
ja saatiin 4,4 g 5- $\underline{7}$ -(4-karbamyylifenoksi)heptyyli $\underline{7}$ -3-
metyyli-isoksatsolia, sp. 153-154°C, uudelleenkiteytettynä
metanolista.

15 5- $\underline{7}$ -(4-karbamyylifenoksi)heptyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-
isoksatsoli ei tehonnut rinovirus tyyppi 2:een toksisten
pitoisuuksien alapuolella, mutta on käyttökelpoinen väli-
tuote vastaavan etoksikarbonyyliyhdisteen (ks. esimerkki
22) valmistamiseksi jatkamalla hydrolysoimalla ja este-
20 röimällä.

Esimerkki 35

a) 5- $\underline{7}$ -(4-kloorikarbonyylifenoksi)heptyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-
isoksatsoli

Liuokseen, jossa oli 6,34 g 5- $\underline{7}$ -(4-karboksifenok-
25 si $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia (esimerkki 16) 20 ml:ssa kui-
vaa bentseeiä, lisättiin 10,6 g tionyyliokloridia. Seosta
kuumennettiin pystyjäähdyttään 90 minuuttia ja konsentroi-
tiin vakuuimissa. Jäännös liuotettiin 30 ml:aan tolueenia,
konsentroidiin uudelleen vakuuimissa ja saatiin 8,0 g
30 happokloridia, joka käytettiin lisäpuhdistamatta suoraan
seuraavassa reaktiossa.

b) N,N-dimetyyli-4- $\underline{7}$ -(3-metyyli-5-isoksatsolyyli)hep-
tyylioksi $\underline{7}$ -bentsamidi

(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-(CH₃)₂NCOC₆H₄)

35 Liuos, jossa oli 8,0 g 5- $\underline{7}$ -(4-kloorikarbonyyli-
fenoksi)heptyyli $\underline{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia 50 ml:ssa
kuivaa tolueenia, kyllästettiin dimetyyluamiinikaasulla

30 minuuttia. Reaktioseos konsentroitiin vakuuissa ja jäännös liuotettiin eetteriin. Eetteriliuosta keitettiin, käsiteltiin petrolieetterillä samentumiseen saakka, jäähdytettiin ja saatiin 6,0 g N,N-dimetyyli-4- $\bar{7}$ -(3-metyyli-5-isoksatsolyyli)-heptyylioksi $\bar{7}$ bentsamidia, sp. 58-59°C, MIC polio-2 viruksen suhteen in vitro = 2,5 μ g/ml.

Esimerkki 36

5- $\bar{7}$ -(4-propionyylifenoksi)heptyyli $\bar{7}$ -3-metyyli-isoksatsolioksiimi
 10 (I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-CH₃CH₂C(=NON)C₆H₄)
 Liuokseen, jossa oli 1,6 g 5- $\bar{7}$ -(4-propionyylifenoksi)heptyyli $\bar{7}$ -3-metyyli-isoksatsolia (esimerkki 32) 40 ml:ssa etanolia, lisättiin liuos, jossa oli 368 mg hydroksyyliamiinihydrokloridia ja 730 mg natriumasetaattia
 15 8 ml:ssa vettä. Reaktioseosta kuumennettiin pystyjäähdyttämällä yli yön ja konsentroitiin sitten vakuuissa. Jäännös kiteytettiin uudelleen vesipitoisesta etanolista ja saatiin 1,0 g 5- $\bar{7}$ -(4-propionyylifenoksi)heptyyli $\bar{7}$ -3-metyyli-isoksatsolioksiimia, väritön kiintoaine, sp. 88-89°C,
 20 MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 2,6 μ g/ml ja polio-2- viruksensuhteen = 0,2 μ g/ml.

Esimerkki 37

a) 5-(7-bromiheptyyli)-3-metyyli-isoksatsoli
 (III; R on CH₃, n on 7, Hal on Br)
 25 Liuokseen, jossa oli 5,52 g (0,06 moolia) 3,5-dimetyyli-isoksatsolia 90 ml:ssa tetrahydrofuraania jäähdytettynä -70°C:seen typpisuojaan, lisättiin kymmenen minuutin aikana 37,5 ml (0,06 moolia) butyyllitiumia (1,6-m heksaaniliuos). Seosta sekoitettiin 30 minuut-
 30 tia -70°C:ssa ja lisättiin 75 minuutin aikana 1,45 g (0,06 moolia) 1,6-dibromiheksaania ja 30 ml tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin tunti -70°C:ssa annettiin lämmetä huoneenlämpötilaan ja säilytettiin jääkaapissa kolme vuorokautta. Konsentroimalla seos vakuu-
 35 missa saatiin oranssinvärinen öljy. Tämä yhdistettiin 0,12 mooliin toisesta ajosta saatua epäpuhdasta tuotetta

ja hierrettiin 350 ml:ssa metyleenidikloridia, 200 ml:ssa 5 %:ista ammoniumkloridiliusota ja 40 ml:ssa laimeaa kloorivetyhappoa. Orgaaninen kerros eristettiin, kuivat-
 tiin vedettömän magnesiumsulfaatin päällä, konsentroitiin
 5 vakuuissa ja saatiin 32,2 g oranssinväristä öljyä. Käsit-
 telemällä tätä öljyä heksaanilla saatiin 11,5 g kiintoai-
 netta, sp. 82°C, joka osoitautui yhdisteeksi 1,8-oktamety-
 leeni-5,5'-bis-(3-metyyli-isoksatsoli). Jälkimmäisestä
 erotuksesta saadut emäliuokset konsentroitiin ja tislat-
 tiin 90-100°C:ssa (0,01 mm) ja saatiin 3,0 g 5-(7-bromihep-
 10 tyyli)-3-metyyli-isoksatsolia keltaisena öljynä.

(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 4-O₂NC₆H₄)

Seosta, jossa oli 3,0 g (0,0115 moolia) 5-(7-bromi-
 heptyyli)-3-metyyli-isoksatsolia ja 1,85 g (0,0115 moolia)
 15 4-nitrofenolin natriumsuolaa 50 ml:ssa kuivaa tetrahydro-
 furaania, jossa oli muutama kide natriumjodidia, kuumen-
 nettiin 24 tuntia 80°C:ssa. Reaktioseos konsentroitiin
 vakuuissa ja jäännöstä hierrettiin 100 ml:ssa metylee-
 nidikloridia ja 40 ml:ssa vettä. Orgaaninen faasi kuivat-
 tiin ja konsentroitiin, jäännös kiteytettiin eetteristä ja
 20 saatiin 3,5 g 3-metyyli-5-[7-(4-nitrofenoksi)heptyyli]-
 isoksatsolia värittömänä kiintoaineena, sp. 58°C, MIC-
 polio-2 viruksen suhteen in vitro = 1,5_{ug/ml}.

Esimerkki 38

25 3-metyyli-5-[7-(2-nitro-4-metoksifenoksi)heptyyli]-isoksat-
 soli

(I; R on CH₃, n on 7, X on O, Ar on 2-O₂N-4-CH₃OC₆H₃)

Valmistettiin 4,0 g:sta 5-(7-bromiheptyyli)-3-
 metyyli-isoksatsolia (esimerkki 37a) ja 2,94 g:sta 2-nitro-
 30 4-metoksifenolin natriumsuolaa esimerkin 37 osan (b) me-
 netelmän mukaan. Saatiin 4,0 g keltaista kiintoainetta,
 sp. 51°C, joka kiteytettiin uudelleen eetterin ja heksaa-
 nin seoksesta, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro
 = 0,3_{ug/ml} ja polio-2 viruksen suhteen = 0,17_{ug/ml}.

Esimerkki 39

a) 4-syanofenyylivinyylisyklopropyyliketoni

5 Liuokseen, jossa oli 39,3 g 4-syanobentsaldehydiä
 ja 25,2 g syklopropyyylimetyyliketonia 60 ml:ssa abso-
 luuttista etanolia, lisättiin 25 minuutin aikana 21 ml
 20 %:ista natriumhydroksidiliusota. Seosta sekoitettiin
 tunti huoneen lämpötilassa, jäähdyttiin 1°C:seen ja lisät-
 tiin 40 ml kylmää vettä. Kiintoaines eristettiin suodatta-
 malla ja hierrettiin 450 ml:ssa metyleenidikloridia ja
 10 150 ml:ssa vettä huoneen lämpötilassa. Vesifaasi uutet-
 tiin metyleenidikloridilla ja yhdistetyt orgaaniset ker-
 rokset kuivattiin ja konsentroitiin vakuumissa. Jäännös
 kiteytettiin uudelleen absoluuttisesta etanolista ja
 saatiin 45,0 g 4-syanofenyylivinyylisyklopropyyliketo-
 15 nia, sp. 104°C.

b) 4-syanofenyylieytyylisyklopropyyliketoni

20 Liuokseen, jossa oli 11,83 g 4-syanofenyylivinyyli-
 syklopropyyliketonia 200 ml:ssa absoluuttista etanolia,
 jossa oli 0,3 g 10 %:ista palladium-hiilikatalyyttiä,
 hydrattiin tunti alkupaineessa 3,2 kg/cm². Katalyytti
 poistettiin suodattamalla, tuote eristettiin suo-
 doksesta, kiteytettiin uudelleen metanolista ja saatiin
 8,9 g 4-syanofenyylieytyylisyklopropyyliketonia, sp. 76°C.

c) 4-syanofenyylieytyylisyklopropyylikarbinoli

25 Liuokseen, jossa oli 30,9 g 4-syanofenyylieytyyli-
 syklopropyyliketonia 90 ml:ssa absoluuttista etanolia,
 lisättiin 1,48 g natriumboorihydridiä ja seosta sekoitet-
 tiin kolme tuntia huoneen lämpötilassa. Tuote eristettiin
 vielä reagoimatonta lähtöainesta sisältävästä reaktioseok-
 30 sesta, joten aines liuotettiin uudelleen 90 ml:aan eta-
 nolia ja käsiteltiin kolme tuntia 0,7 g:n lisäämäärällä
 natriumboorihydridiä. Haihduttamalla liuotin, hiertämällä
 jäännöstä metyleenidikloridissa ja vedessä, ja eristämäl-
 lä orgaanisesta faasista saatiin 31,0 g 4-syanofenyylie-
 35 ettyylisyklopropyylikarbinolia öljynä, joka kiteytyi
 värittömäksi kiintoaineeksi, sp. 70-71°C.

d) 4-(6-bromiheks-3-enyyli)bentsonitriili

Liuokseen, jossa oli 9,8 g 4-syanofenyylietyyli-
 syklopropyylikarbinolia 140 ml:ssa eetteriä, lisättiin
 4,24 g litiumbromidia ja 3 ml 2,4,6-kollidiinia. Seos
 5 jäähdytettiin -60°C :seen ja lisättiin viiden minuutin
 aikana 9,8 g fosforitribromidia. Reaktioseoksen annettiin
 lämmetä 0°C :seen, seisotettiin tässä lämpötilassa kaksi
 tuntia ja annettiin sitten lämmetä 18°C :seen. Lisättiin
 18 ml kollidiinia, sekoitettiin 15 minuuttia ja seos
 10 kaadettiin 200 ml:aan vettä ja 100 ml:aan eetteriä.
 Eetteriuutteet pestiin laimealla rikkihappovesiliuoksella
 ja vedellä, kuivattiin vedettömän magnesiumsulfaatin
 päällä ja konsentroitiin tilavuuteen 150 ml. Sitten lisät-
 tiin jäähdyttään 11,6 g sinkkibromidia ja seosta sekoitet-
 15 tiin 29 tuntia huoneen lämpötilassa. Eetteriliuos pestiin
 vedellä, kuivattiin, konsentroitiin ja saatiin 12,5 g
 4-(6-bromiheks-3-enyyli)bentsonitriiliä keltaisena öljynä.
 e) 4-(6-bromiheksyyli)bentsonitriili

Liuos, jossa oli 10,5 g 4-(6-bromiheks-3-enyyli)
 bentsonitriiliä 200 ml:ssa absoluuttista etanolia, hydrat-
 20 tiin 0,25 g:lla platinaoksidikatalyyttiä. Eristämällä
 tuote saatiin 10,4 g 4-(6-bromiheksyyli)bentsonitriiliä
 keltaisena öljynä, joka tislattiin $168-170^{\circ}\text{C}$:ssa (0,01 mm)
 ja saatiin yhdiste värittömänä öljynä, joka jähmettyi
 25 jäähtyessään.

 f) 5- $\overline{7}$ -(4-syanofenyyli)heptyyli $\overline{7}$ -3-metyyli-isoksatsoli
 (I; R on CH_3 , n on 6, X on CH_2 , Ar on $4\text{-NCC}_6\text{H}_4$)

Valmistettiin 4-(6-bromiheksyyli)bentsonitriilistä
 ja 3,5-dimetyyli-isoksatsolin litiumjohdannaisesta esimer-
 30 kin 1 menetelmän mukaan. Epäpuhdas tuote kromatografioitiin
 magnesium silikaatilla (Florisil) eluoiden liuotinsar-
 jalla heksaani: eetteri:etanoli. Eetteri-heksaanilla
 30;70 ja 40;40 saatiin haluttu 5- $\overline{7}$ -(4-sykloheksyyli)
 heptyyli $\overline{7}$ p3pmetyyli-isoksatsoli värittömänä kiintoaineena,
 35 sp. 61°C eetteristä uudelleenkiteyttämisen jälkeen, MIC
 rinovirus tyyppi 2:n suhteen in vitro = 11,2 $\mu\text{g/ml}$.

5-7-(4-syanofenyyli)heptyyli7-3-metyyli-isoksatsoli ja vastaavat kaavojen I ja II yhdistest, joissa Ar on 4-syanofenyyli, on julkistettu välituotteina patenttihakemuksessa sarjanumero 527 583, jätetty 29.8.1983.

5 Esimerkki 40

a) 3-hydroksimetyyli-5-metyyli-isoksatsoli

Valmistettiin 93,4 g:sta metyyli-5-metyyli-isoksatsoli-3-karboksylaattia ja 62,5 g:sta natriumboorihydridiä 1200 ml:ssa tert-butyylialkoholia ja 600 ml:ssa metanolia. Eristämällä tuote ja tislaamalla saatiin 59,2 g 3-hydroksimetyyli-5-metyyli-isoksatsolia, kp. 68-70°C /0,05 mm).

b) 3-kloorimetyyli-5-metyyli-isoksatsoli

Liukseen, jossa oli 119,6 g 3-hydroksimetyyli-5-metyyli-isoksatsolia 600 ml:ssa eetteriä, lisättiin hitaasti 155 ml tionyylikloridia 200 ml:ssa eetteriä viiden tunnin aikana. Liuos konsentroitiin öljymäiseksi jäännökseksi, joka tislattiin ja saatiin 121,2 g 3-kloorimetyyli-5-metyyli-isoksatsolia, kp. 70-71°C (11 mm).

c) 5-metyyli-3-isoksatsolipropaanihappo

Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 78,5 g natriumhydridiä 1 litrassa tetrahydrofuraania typpisuojaissa, lisättiin annoksittain 261 g dietyylimalonaattia. Vedyn kehittymisen päätyttyä lisättiin 108 g 3-kloorimetyyli-5-metyyli-isoksatsolia ja reaktioseostakuumennettiin pystyjäähdyttäen neljä tuntia. Osa tetrahydrofuraanista (800 ml) poistettiin tislaamalla ja jäljelle jääneeseen seokseen lisättiin 1 litra 5 %:ista natriumhydroksidiliuosta, kuumennettiin pystyjäähdyttäen kolme tuntia ja seisotettiin huoneen lämpötilassa kolme vuorokautta. Reaktioseos suodatettiin ja suodos uutettiin heksaanilla. Vesikerros hapotettiin väkevällä kloorivetyhapolla ja uutettiin useita kertoja etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatti poistettiin vakuuissa, jäännökseen lisättiin 100 ml pyridiiniä ja seosta kuumennettiin pystyjäähdyttäen kolme tuntia hiilidioksidin kehittymisen päättymiseen saakka. Seos konsentroitiin vakuuissa, jäännös hapotettiin 6-n

kloorivetyhapolla ja jäähdytettiin. Saostunut kiintoaine eristettiin ja liuotettiin metyleenidikloridiin. Kerrokset erotettiin toisistaan ja metyleenidikloridikerros konsentroitiin vakuuissa. Jäljelle jäänyt kiintoaine suspendoitiin isopropyliasettaatti-heksaaniin ja saatiin 75,4 g 5-metyyli-3-isoksatsolipropaanihappoa, sp. 82-84°C.

d) metyyli-5-metyyli-3-isoksatsolipropanoaatti

Seosta, jossa oli 75,4 g 5-metyyli-3-isoksatsolipropaanihappoa, 150 ml booritrifluoridieteraania ja 400 ml metanolia, kuumennettiin pystyjäähdyttären kahdeksan tuntia, reaktioseos konsentroitiin vakuuissa, tehtiin emäksiseksi natriumbikarbonaattiliuoksella ja uutettiin metyleenidikloridilla. Uutteet konsentroitiin vakuuissa, jäännös tislattiin 90-100°C:ssa (0,05 mm) ja saatiin 73 g metyyli-5-metyyli-3-isoksatsolipropanoaattia, joka kiteytyi kiintoaineeksi, sp. 54-55°C.

e) 5-metyyli-3-(3-hydroksipropyli)isoksatsoli

Suspensioon, jossa oli 7,6 g litiumalumiinihydridia 250 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 64,9 g metyyli-5-3-isoksatsolipropanoaattia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin palautuslämpötilassa kolme tuntia, jäähdytettiin ja lisättiin 15,2 ml vettä 30 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seos suodatettiin 44,1 g 5-metyyli-3-(3-hydroksipropyli)isoksatsolia, kp. 84-85°C (0,1 mm).

f) 5-metyyli-3-(3-bromipropyli)isoksatsoli

Lisättiin 33,8 g bromia suspensioon, jossa oli 55,5 g trifenyylifosfiinia 400 ml:ssa ~~asetonitriiliä~~. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja konsentroitiin vakuuissa liuottimen poistamiseksi. Jäännökseen lisättiin 200 ml dimetyyliformamidia ja sekoittaen lisättiin 29,8 g 5-metyyli-3-(3-hydroksipropyli)isoksatsolia. Seurauksena oli eksoterminen reaktio ja kiintoaines liueni oranssinväriseksi liuokseksi, joka kaadettiin veteen ja uutettiin metyleenidikloridilla. Metyleenidikloridiuut-

teet konsentroitiin, jäännös tislattiin ja saatiin 34,1 g 5-metyyli-3-(3-bromipropyyli)isoksatsolia, kp. 115-125°C (0,05 mm).

g) 3-(4-karboksibutyyli)-5-metyyli-isoksatsoli

- 5 Valmistettiin 5-metyyli-3-(3-bromipropyyli)isoksatsolista ja dietyylimalonaatista yllä olevan osan (c) menetelmän avulla ja saatiin 56 %:n saannolla väritön kiintoaine, sp. 58-60°C hiilitetrakloridista uudelleenkiteyttämisen jälkeen.

- 10 h) 3-(5-hydroksipentyyli)-5-metyyli-isoksatsoli

Valmistettiin pelkistämällä 3-(4-karboksibutyyli)-3-metyyli-isoksatoli litiumalumiinihydridillä yllä olevan osan (e) menetelmän avulla ja saatiin 84 %:n saannolla öljy, kp. 115-125°C (0,1 mm).

- 15 i) 3-(5-brom-pentyyli)-5-metyyli-isoksatsoli

Valmistettiin antamalla 3-(5-hydroksipentyyli)-5-metyyli-isoksatsolin reagoida bromin ja trifenyylifosfiinin kanssa yllä olevan osan (f) menetelmän avulla ja saatiin 77 %:n saannolla öljy, kp. 140-150°C (0,05 mm).

- 20 j) 3- $\overline{5}$ -(4-syanofenoksi)pentyyli $\overline{7}$ -5-metyyli-isoksatsoli (II; R on CH₃, n on 5, Ar on 4-NCC₆H₄)

- Seosta, jossa oli 5,1 g 4-syanofenolia, 10 g 3-(5-bromipentyyli)-5-metyyli-isoksatsolia, 8 g kaliumkarbonaattia, 1 g kaliumjodidia ja 75 ml asetonitriiliä, kuumennettiin pystyjäähdyttään 24 tuntia. Tuote eristettiin ja tislattiin, ensin 115-200°C:ssa (0,1 mm) ja sitten 160-190°C:ssa (0,05 mm) ja saatiin keltainen öljy, joka kiteytyi jäähtyesään. Kiteyttämällä uudelleen heksaani-eetteristä saatiin 6,2 g 3- $\overline{5}$ -(4-syanofenoksi)pentyyli $\overline{7}$ -5-metyyli-isoksatsolia, sp. 61-62°C.

Esimerkki 41

3- $\overline{5}$ -(2-kloori-4-metoksifenoksi)pentyyli $\overline{7}$ -5-metyyli-isoksatsoli

(II; R on CH₃, n on 5, Ar on 2-Cl-4-CH₃OC₆O₃)

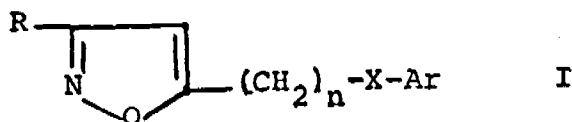
- 35 Seosta, jossa oli 5,5 g (0,0345 moolia) 2-kloori-4-metoksifenolia, 8,0 g (0,0345 moolia) 3-(5-bromipentyyli)

-5-metyyli-isoksatsolia (esimerkki 40i), 6 g kaliumkarbonaattia, 0,1 g kaliumjodidia ja 75 ml asetonitriiliä, kuumennettiin pystyjäähdyttään 24 tuntia. Reaktioseos suodatettiin, konsentroitiin vakuumissa, liuotettiin 50 ml:aan metyleenidikloridia, suodatettiin ja konsentroitiin uudelleen. Jäännös tislattiin 135-200°C:ssa (0,2 mm) ja tislattiin sitten uudelleen ja otettiin talteen jae, jonka kiehumisalue oli 170-190°C (0,05 mm). Tuote kiteytyi ja kiteytettiin uudelleen eetteri-penttaanista ja saatiin 5,2 g

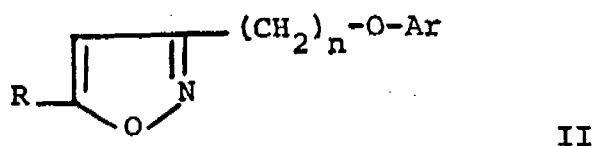
10 3-5-(2-kloori-4-metoksifenoksi)pentyyli7-5-metyyli-isoksatsolia, sp. 45-47°C, MIC rinovirus tyyppi 2:n suhteen = 0,7_{ug}/ml ja polio-2 viruksen suhteen = 1,4_{ug}/ml.

Patenttivaatimukset:

1. Menetelmä yhdisteen valmistamiseksi, joka on kaavaa

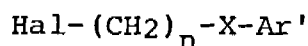


tai



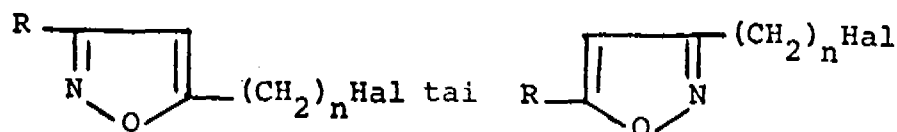
jossa R on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyylili; X on O tai CH₂; n on kokonaisluku 4-8 ja Ar on fenyyli tai fenyyli substituoituna yhdellä tai kahdella halogeeni-, alempi-alkyyli-, alempi-alkoksi-, nitro-, syano-, karboksi-, alempi-alkoksikarbonyyli-, alempi-alkanoyyli-, 1-oksimino-alempi-alkyyli-, hydatsinokarbonyyli-, karbamoyyli- tai N,N-di-alempi-alkyylikarbamoyyliryhmällä, t u n - n e t t u siitä, että

a) annetaan reagoida 3-R-5-metyyli-isoksatsolin alkali-metallijohdannainen ja yhdiste, joka on kaavaa



jossa Hal on bromi tai jodi ja Ar' on fenyyli tai fenyyli substituoituna yhdellä tai kahdella halogeeni-, alempi-alkyyli-, alempi-alkoksi-, nitro- tai syanosubstituentilla, kaavan (I) yhdisteeksi, jossa Ar on fenyyli tai fenyyli substituoituna yhdellä tai kahdella halogeeni-, alempi-alkyyli-, alempi-alkoksi-, syano- tai tert-butyylisubstituentilla, tai

b= annetaan reagoida yhdiste, joka on kaavaa



5 jossa Hal on bromi tai jodi ja kaavaa

HOAr'

olevan yhdisteen alkalimetallisuola, jolloin Ar' mer-
 10 kitsee kuten yllä, ja haluttaessa happohydrolysoidaan
 saatu kaavan (I) yhdiste, jossa Ar on fenyyli substituoituna
 syanolla, vastaavaksi yhdisteeksi, jossa Ar on fenyyli
 substituoituna karboksilla, ja valinnaisesti esteröidään
 mainittu karboksiryhmä vastaavaksi alempi-alkoksikarbo-
 15 nyyli-ryhmäksi; haluttaessa hydrolysoidaan lievästi alkali-
 sestisesti saatu kaavan (I) yhdiste, jossa Ar on fenyyli substituoituna
 syanolla, vastaavaksi yhdisteeksi, jossa Ar on
 fenyyli substituoituna karbamyyllillä; haluttaessa annetaan
 saadun yhdisteen, jossa Ar on fenyyli substituoituna
 20 karboksilla, happokloridimuodossaan reagoida di-alempi-
 alkyylamiinin kanssa vastaavaksi yhdisteeksi, jossa Ar
 on fenyyli substituoituna N,N-di-alempi-alkyylikarbamyyli-
 ryhmällä; haluttaessa annetaan kaavan (I) yhdisteen,
 jossa Ar on fenyyli substituoituna syanolla, reagoida
 25 alempi-alkyyli-magnesiumhalogenidin kanssa vastaavaksi
 yhdisteeksi, jossa Ar on fenyyli substituoituna alempi-
 alkanoyyllillä, ja valinnaisesti annetaan saadun yhdisteen
 reagoida hydroksyyliamiinin kanssa vastaavaksi yhdisteeksi,
 jossa Ar on fenyyli substituoituna 1-oksimino-alempi-
 30 alkyyllillä; haluttaessa annetaan kaavan (I) yhdisteen,
 jossa Ar on fenyyli substituoituna alempi-alkoksikarbonyylillä,
 reagoida hydratsiinin kanssa vastaavaksi yhdisteeksi,
 jossa Ar on fenyyli substituoituna hydratsinokarbonyyllillä.

2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n-
 35 n e t t u siitä, että valmistetaan kaavan I yhdiste, jossa
 X on O, R on CH₃ ja Ar on 2-kloori-4-metoksifenyyli.

3. Patenttivaatimuksen 2 mukainen menetelmä, t u n-
n e t t u siitä, että valmistetaan 5-7-(2-kloori-4-
metoksifenoksi)heptyyli7-3-metyyli-isoksatsoli antamalla
3,5-dimetyyli-isoksatsolin reagoida 6-(2-kloori-4-metoksi-
5 fenoksi)heksyylibromidin kanssa.

Viitejulkaisuja - Anförda publikationer

Julkisia suomalaisia patenttihakemuksia: - Offentliga finska patentansökningar:

FI 811506 (C07D 261/08)Hakemus-, kuulutus- ja patenttijulkaisuja: - Ansökningspublikationer,
utläggnings- och patentskrifter:

FI

CH

DE

DK

FR

GB

NO

SE

US

7 4 350 519 (A01N 43/00)

Merkitse hakemusjulkaisun (esim. saksal. Offenlegungsschrift) numeron eteen H ja vastaavasti kuulutus- ja patenttijulkaisun numeron eteen K ja P.

EP

WO

Muita julkaisuja: - Andra publikationer:

29.6.1989

Ville Harto

Allekirjoitus