



SUOMI-FINLAND

(FI)

Patentti- ja rekisterihallitus Patent- och registerstyrelsen

(B) (11) KUULUTUSJULKAISU UTLAGGNINGSSKRIFT

81348

C (45) *Int. Publ. No.*
1 100 000 10 10 1000

(51) Kv.1k.5 - Int.cl.5

C 07D 413/12, 413/10, 263/14 // C 12P 17/16,
(C 07D 413/12, 261:08, 263:14),
(C 07D 413/10, 261:08, 263:10)

(21) Patentihakemus - Patentansökning 843392

(22) Hakemispäivä - Ansökningsdag 28.08.84

(24) Alkuperä - Löpdag 28.08.84

(41) Tullut julkiseksi - Blivit offentlig 01.03.85

(44) Nähtäväksipanon ja kuul.julkaisun pvm. -
Ansökan utlagd och utl.skriften publicerad 29.06.90

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

29.08.83 US 527583 P

25.06.84 US 624302 P

(71) Hakija - Sökande

1. Sterling Drug Inc., 90 Park Avenue, New York, N.Y., USA, (US)

(72) Keksijä - Uppfinnare

1. Diana, Guy Dominic, Box 192, Garfield Road, East Nassau, N.Y., USA, (US)

(74) Asiamies - Ombud: Oy Kolster Ab

(54) Keksinnön nimitys - Uppfinningens benämning

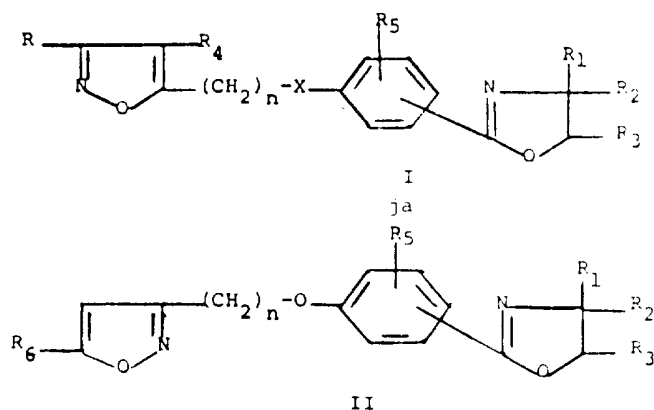
Virustenvastaisina aineina käyttökelpoisten (substituoitujen) fenyylialifaattisten
isoksatsolien valmistus
Framställning av de som antivirala ämnen användbara (substituerade) fenyl-alifatiska
isoxazolerna

(56) Viitejulkaisut - Anförda publikationer

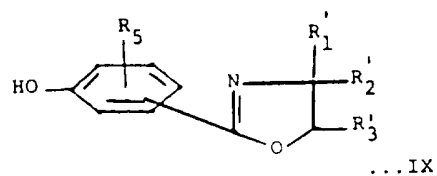
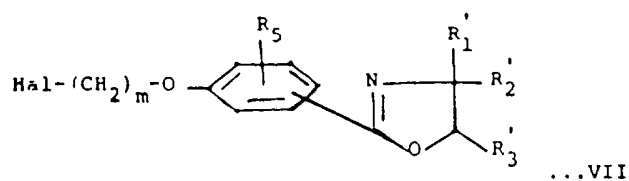
FI A 811506 (C 07D 261/08), US A 4350519 (A 01N 43/00), US A 2714082 (424-272),
US A 3473928 (G 03c 1/58), US A 3745168 (C 07d 85/36), US A 3945998 (C 07D 263/14),
Chem.Ber. 1982, 115 (3) 1244-6 & CA 96 (1982) 161837a & CA Chemical Substance Index
96 (1982) 4785CS, Polym.Bull. (Berlin) 1983, 9 (4-5) 169-73 & CA 98 (1983) 143920j,
Makromol.Chem. 1984, 185 (3) 441-51 & CA 100 (1984) 192448e

(57) Tiivistelmä - Sammandrag

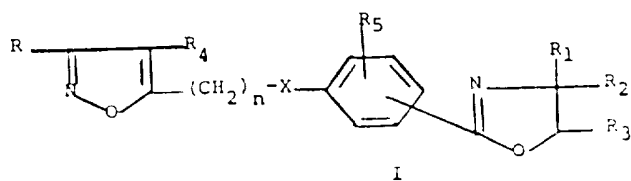
Yhdisteet, joilla on kaavat



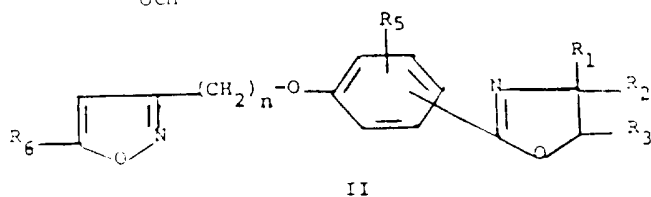
jossa R on alempi alkyyli tai substituoitu alempi alkyyli, R₁, R₂, R₃ ja R₄ ovat kukin vety, alempi alkyyli tai substituoitu alempi alkyyli, R₅ on vety, alempi alkyyli, halogeeni, nitro, alempi alkoksi, alempi alkyyli tai trifluorimetyyli, R₆ on alempi alkyyli, X on O tai yksinkertainen sidos, ja n on kokonaisluku 3-9, ovat käyttökelpoisia viruksenvastaisina aineina, erikoisesti picornaviruksia vastaan.
Välituote-yhdiste, jolla on kaava VII tai IX.



Föreningar med formlerna



och



vari R är lägre alkyl eller substituerad lägre alkyl; R_1 , R_2 , R_3 och R_4 är var och en väte, lägre alkyl eller substituerad lägre alkyl; R_5 är väte, lägre alkyl, halogen, nitro, lägre alkoxy, lägre alkyltio eller trifluormetyl; R_6 är lägre alkyl; X är O eller en enkelbindning; och n är ett heltal 3-9, är användbara som antivirala medel, speciellt mot pikornavirus.
Förening med formeln VII eller IX som mellanprodukt.

Virustenvastaisina aineina käyttökelpoisten (substituoitujen) fenyyli-alifaattisten isoksatsolien valmistus

Tämä keksintö koskee uusien (substituoitujen) fenyyli-alifaattisten isoksatsolien valmistusta, jotka ovat käyttökelpoisia viruksenvastaisina aineina.

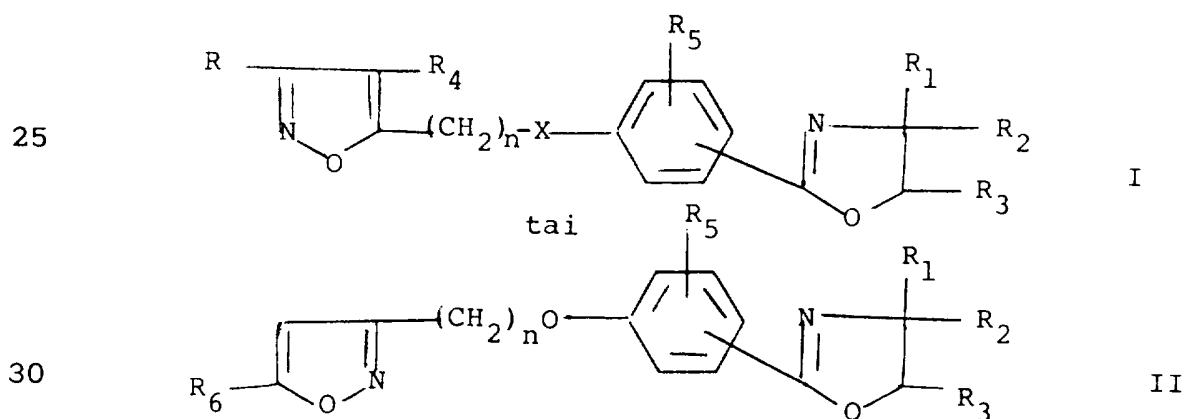
US-patentissa 4 268 678 on kuvattu virusta vastaan vaikuttavia yhdisteitä, joilla on kaava



jossa Ar on fenyyli substituoituna yhdellä tai kahdella substituenteilla, joina on halogeeni, alempi alkoksi, nitro ja hydroksi;

Y on $(CH_2)_n$ tai $O(CH_2O)_n$, jossa n on 1-8; ja R on alempi alkyyli.

Esillä olevan keksinnön kohteena on menetelmä virusten vastaisina aineina käyttökelpoisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava



jossa R, R₁, R₂, R₃ ja R₄ ovat kukin vety tai 1-3 hiili-atomia sisältävä alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu ryhmällä hydroksi, alempi-alkanoyylioksi, alempi

alkoksi, kloori tai N=Z, jolloin N=Z on amino, alempi alkanoyyliamino, alempi alkyyliamino, di-alempi-alkyyliamino, 1-pyrrolidinyyli, 1-piperidinyyli tai 4-morfolinyyli; sillä edellytyksellä, että R on muu kuin vety;

5 R₅ on vety, alempi alkyyl, halogeeni, nitro, alempi alkoksi, alempi alkyylitio tai trifluorimetyyli;

R₆ on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyl;

X on O tai yksinkertainen sidos; ja

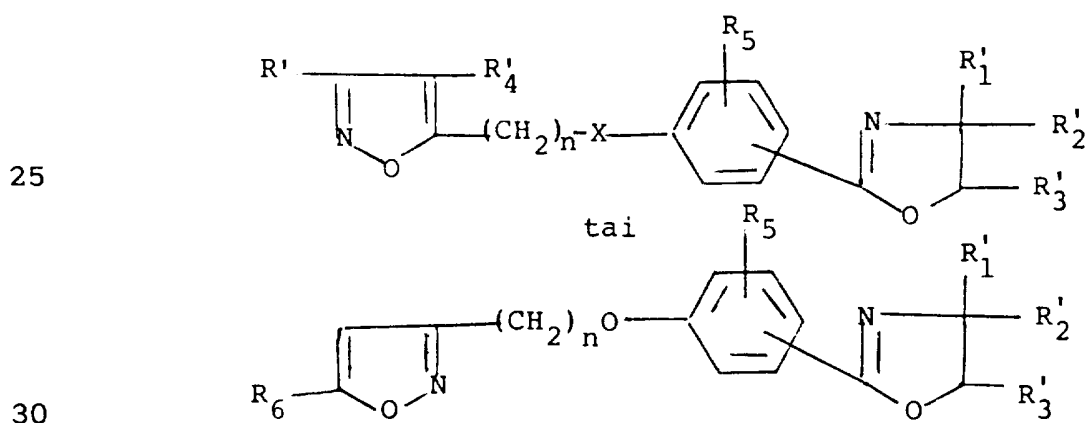
n on kokonaisluku 3-9;

10 tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi.

Koostumukset viruksien tuhoamiseksi käsittävät viruksenvastaisesti tehokkaan määrän kaavan I tai II mu-
kaista yhdistettä seoksena sopivan kanto- tai laimen-
15 nusaineen kanssa.

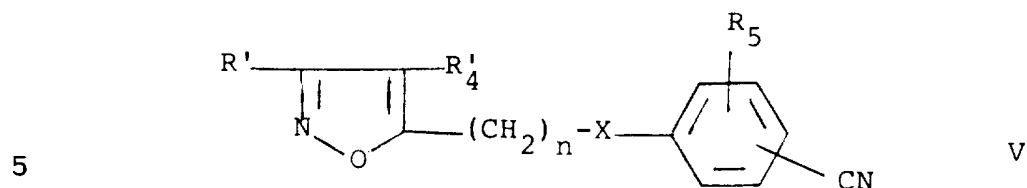
Kaavan I tai II mukaisia yhdisteitä valmistetaan keksinnön mukaisesti patenttivaatimuksessa 1 kuvatulla tavalla.

20 Menetelmä kaavan I tai II mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, joissa

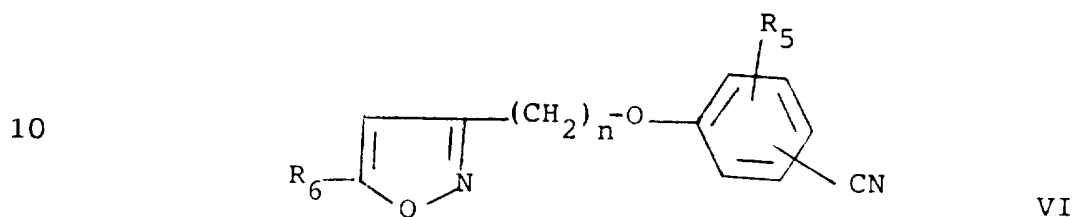


joissa kaavoissa R' on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyl tai hydroksialkyyl; R₁', R₂', R₃' ja R₄' ovat kukin vety tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyl tai hydroksialkyyl;
35 li; ja R₅, R₆, X ja n merkitsevät samaa kuin edellä, kä-

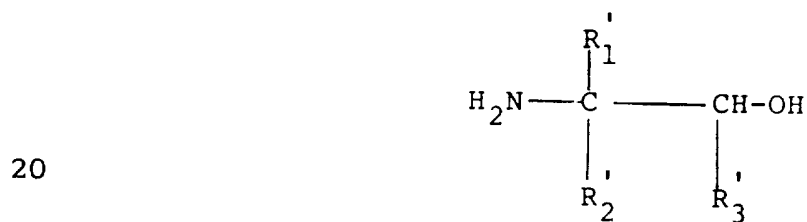
sittää yhdisteen, jolla on kaava



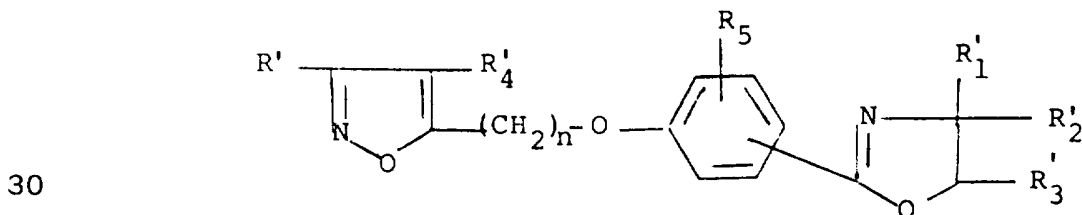
tai



reaktion alemman alkanolin kanssa voimakkaan hapon läsnä-
ollessa ja saadun iminoesterin kuumentamisen yhdisteen
15 kanssa, jolla on kaava

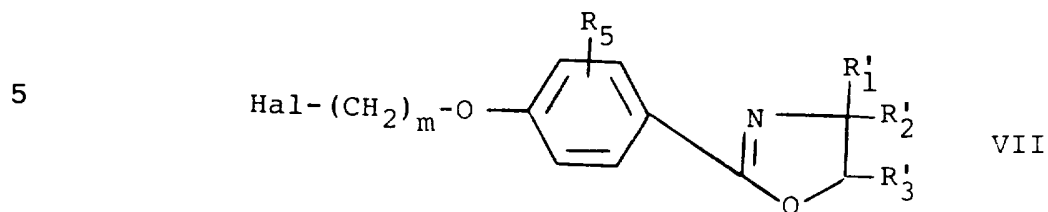


Menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmis-
tamiseksi, jossa X on O ja jolla yhdisteellä on kaava



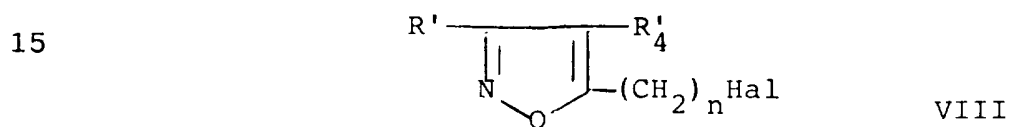
jossa R' on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai hydrok-
sialkyyli, R1', R2', R3' ja R4' ovat kukin vety tai 1-3
hiiliatomia sisältävä alkyyli tai hydroksialkyyli; ja R5
35 ja n merkitsevät samaa kuin edellä, käsittää

(a) yhdisteen, jolla on kaava

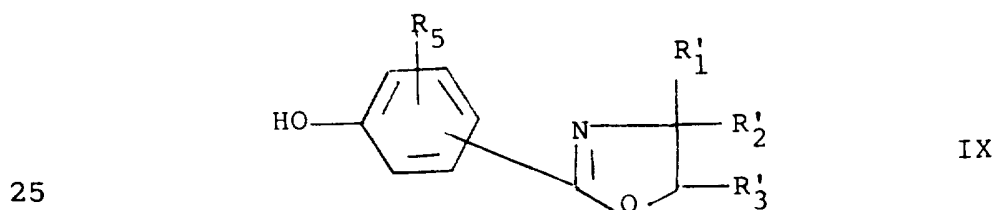


jossa Hal on bromi tai jodi ja $m=n-1$, reaktion 3-R'-4-R₄'-5-metyyli-isoksatsolin alkalimetallijohdannaisen kanssa; tai

(b) yhdisteen, jolla on kaava

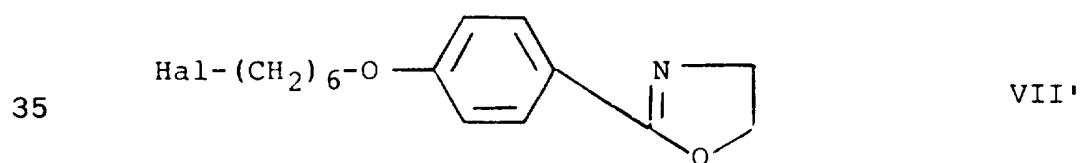


20 reaktion yhdisteen, jolla on kaava



alkalimetallisuolan kanssa.

30 Keksintö kohdistuu lisäksi kaavan VII' mukaiseen välituotteeseen,

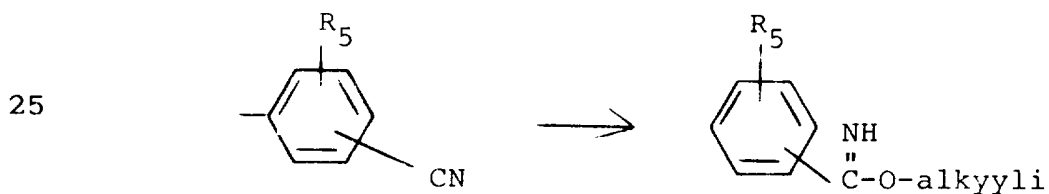


jossa Hal on bromi tai jodi.

Kaavojen I-IV mukaiset yhdisteet ovat kylliksi emäksisiä muodostaakseen pysyviä happoadditiosuoloja voimakkaiden happojen kanssa ja mainitut suolat kuuluvat keksinnön piiriin. Happoadditiosuolan luonne on immateriaalinen edellytettynä, että se on johdettu haposta, jonka anioni on olennaisesti ei-myrkyllinen elimistöille. Esimerkkejä sopivista happoadditiosuoloista ovat hydrokloridi, hydrobromidi, sulfaatti, happosulfaatti, maleaatti, sitraatti, tartraatti, metaanisulfonaatti, p-tolueenisulfonaatti, sykloheksaanisulfamaatti ja senkaltaiset.

Keksinnön mukaisissa yhdisteissä, joissa R_5 on alempi alkyyli, alempi alkoksi tai alempi alkyyli, alkyyliosassa on edullisesti 1-4 hiiliatomia, ja yhdisteissä, joissa R_5 on halogeeni, mikä tahansa neljästä halogeenista fuori, kloori, bromi tai jodi, on käyttökelpoinen fluorin ja kloorin ollessa edullisia.

Menetelmässä käsittelen kaavojen V ja VI mukaisten välituotteiden muuttamisen kaavojen I ja II mukaisiksi lopputuotteiksi vastaavasti ensimmäinen vaihe, nitriilin muuttaminen iminoesteriksi:



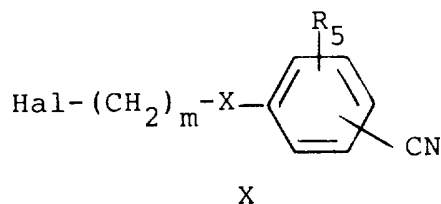
30 suoritetaan käsittelemällä nitriiliä alemmalla alkanolilla, edullisesti metanolilla tai etanolilla voimakkaan hapon läsnäollessa. Edullisessa menetelmässä kyllästetään nitriilin liuos alemmassa alkanolissa kaasumaisella kloorivedyllä alennetussa lämpötilassa (0-70 °C) ja seoksen
35 annetaan vähitellen lämmitä huoneen lämpötilaan reaktion

päättymiseen saakka. Saadaan iminoesterin hydrokloridisuola.

Toinen vaihe käsittää iminoesterin reaktion hydroksialkyyliamiinin kanssa, jolla on kaava

5 $H_2NC(R_1'R_2')CH(R_3')OH$. Reaktio voidaan suorittaa kuumentamalla reaktiokomponentteja yhdessä lämpötilaan noin 100 - 150 °C.

Kaavan V mukaiset välituote-nitriilit valmistetaan vuorostaan antamalla 3-R-5-metyyli-isoksatsolin alkalimetallijohdannaisen reagoida halidin kanssa, jolla on kaava:

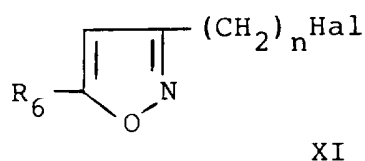


jossa Hal on bromi tai jodi ja $m=n-1$.

Kaavan X mukaisia yhdisteitä, joissa X on O, saadaan antamalla syanofenolin reagoida kaavan $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_m-$ Hal mukaisen dihalidin kanssa emäksen läsnäollessa.

Kaavan X mukaisia yhdisteitä, joissa X on yksinkertainen sidos, valmistetaan analogisilla menetelmillä US-patentissa 4 093 736 (6.6.1978) kuvattujen menetelmien kanssa lähtemällä sopivista syanofenyyl-yhdisteistä. Esimerkiksi lähtemällä 4-syanobentsaldehydistä ja metyyliisyklopropyyliketonista ja sen jälkeen suorittamalla mainitun patentin sarjan A reaktio saadaan 6-(4-syanofenyyl)heksyylibromidi.

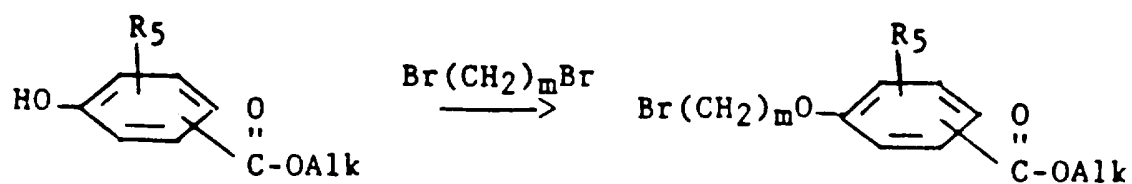
Kaavan VI mukaiset välituote-nitriilit valmistetaan antamalla syanofenolin reagoida emäksisissä olosuhteissa yhdisteen kanssa, jolla on kaava



jossa Hal on bromidi tai jodidi. Kaavan XI mukaiset yhdisteet valmistetaan vuorostaan reaktiosarjalla, joka käsittää tavanomaisia sivuketjuhomologireaktioita lähtemällä 5-R₆-isoksatsoli-3-karboksyylihaposta. Tätä valaisee
5 esimerkissä 7 kuvattu menetelmä.

Vaihtoehtoisessa menetelmässä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi silloin kun X on O, annetaan kaavan VII mukaisen yhdisteen reagoida 3-R'-4-R₄-5-metyyli-isoksatsolin alkalimetallijohdannaisen kanssa. Mainit-
10 tu alkalimetallijohdannainen valmistetaan in situ käsittelemällä isoksatsolia organo-alkalimetalliemäksellä vedettömissä olosuhteissa. Edullinen organo-alkalimetalliemäs on butyyllilitium tai sen kompleksi di-isopropyyliamiinin kanssa.

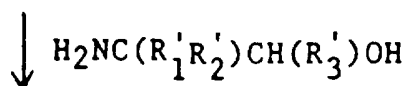
15 Kaavan VII mukaiset välituotteet voidaan valmistaa seuraavassa juoksukaaviossa esitetyn reaktiosarjan mukaan.



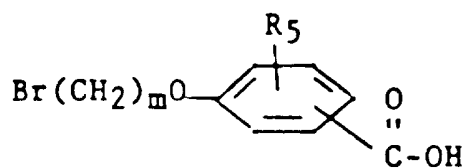
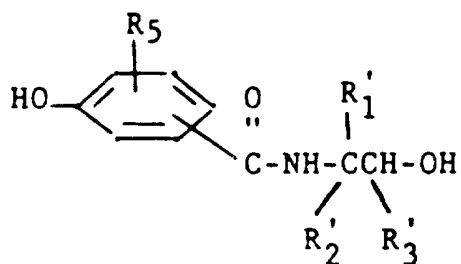
5

XII

XIII



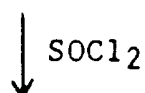
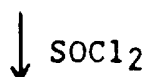
10



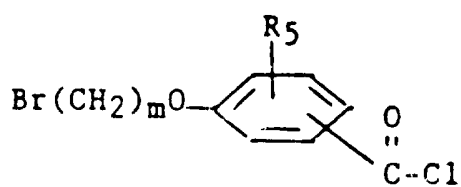
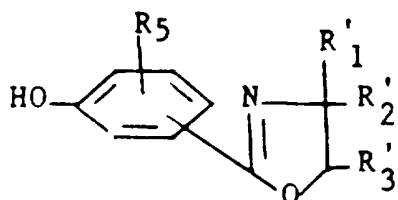
15

XVII

XIV



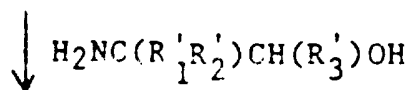
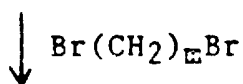
20



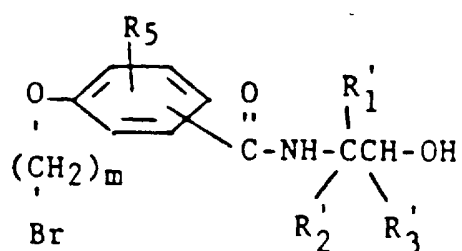
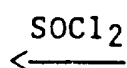
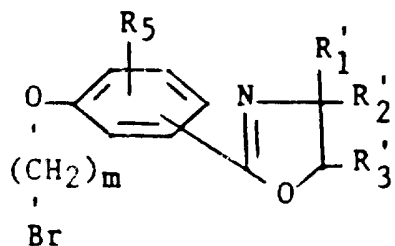
25

IX

XV



30



35

VII (Hal=Br)

XVI

Hydroksibentsoaatti (XII, Alk=alempi alkyyli) reagoi emäksen läsnäollessa alkyleenidibromidin kanssa bromialkyylietterin (XIII) muodostuessa. Senjälkeen esteriryhmä hydrolysoidaan edullisesti voimakkaalla hapolla vastaavan karboksyylihapon (XIV) saamiseksi. Viimeksimainittu muutetaan happokloridiksi (XV), joka reagoi hydroksietyyliamiinin tai sen alkyloidun tai hydroksialkyloidun johdannaisen kanssa kaavan XVI mukaisen amidin muodostuessa. Senjälkeen amidi sykli-

5 soidaan tionyylikloridilla kaavan VII (Hal=Br) mukaisen halutun välituotteen saamiseksi.

Vaihtoehtoisessa menetelmässä esteri XII muutetaan amidiksi XVII ja tämä syklistoidaan fenoliseksi dihydro-oksatsoliksi (IX). Eetteröitäessä alkyleenidibromidilla siitä saadaan yhdiste VII (Hal=Br). Bromiatomi voidaan haluttaessa korvata jodilla käsittelemällä metallijodidilla inertissä liuottimessa.

15

Toinen vaihtoehtoinen menetelmä kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa X on O, käsittää kaavan VII mukaisen yhdisteen reaktion kaavan IX mukaisen yhdisteen alkalimetallisuolan kanssa. Reaktio tapahtuu kuumennettaessa reaktiokomponentteja inertissä liuottimessa alkalimetalliemäksen esimerkiksi kaliumkarbonaatin läsnäollessa lämpötilassa

25 noin 50 - 150°C. Kaavan VIII mukainen välituote valmistetaan antamalla 3-R'-4-R₄'-5-metyyli-isoksatsolin alkalimetallijohdannaisen reagoida alkyleenidihalidin, Hal-(CH₂)_m-Hal, jossa m=n-1, kanssa käyttäen reaktiota, joka on analoginen reaktion kanssa, jossa kaavan VII mukainen yhdiste reagoi 3-R'-4-R₄'-5-metyyli-isoksatsolin kanssa.

30

Kaavan I tai II mukaisia yhdisteitä, joissa yksi tai useampi R, R₁, R₂, R₃ ja R₄ on alempi alkyyli, joka on substituoitu ryhmällä alempi alkanoyyli, alempi

alkoksi, klooritai $N=Z$, valmistetaan vastaavista kaavan I tai II mukaisista yhdisteistä, joissa yksi tai useampi R-ryhmistä on hydroksialkyyli.

5 Esteröitäessä hydroksialkyyli-yhdiste tavanomaisella tavalla kuten antamalla reagoida alemman alkanoliappoanhydridin tai -halidin kanssa saadaan vastaava alempi alkanoyylioksijohdannainen. Alemmissa alkanoyyliryhmissä on edullisesti 1-4 hiiliatomia.

10 Eetteröitäessä hydroksialkyyli-yhdiste tavanomaisella tavalla kuten antamalla reagoida alemman alkyylihalidin kanssa voimakkaan emäksen läsnäollessa saadaan vastaava alempi alkoksi-johdannainen. Alemmissa alkoksiryhmissä on edullisesti 1-4 hiiliatomia.

15 Hydroksialkyyli-yhdiste voidaan muuttaa kloorialkyyliyhdisteeksi antamalla reagoida reagenssin kuten tionyylikloridin tai fosforitrikloridin kanssa, joka voi korvata alifaattiset hydroksiryhmät kloorilla.

20 Kloorialkyyli-yhdisteet muutetaan vuorostaan aminoalkyyli-yhdisteiksi reaktiolla ammoniakin tai amiinin $HN=Z$ kanssa. Yhdisteet, joissa $HN=Z$ on alempi alkanoyyliamino, valmistetaan asyloimalla yhdisteitä, joissa $HN=Z$ on NH_2 , alemmalla alkanoyylihalidilla tai -anhydridillä, jolloin alempi alkanoyyli sisältää
25 edullisesti 1-4 hiiliatomia.

Keksinnön mukaisten yhdisteiden rakenteet vahvistettiin suoritetun synteysin perusteella, alkuaianalyysillä ja infrapuna- ja ydinmagneettisilla resonanssispektreillä.

30 Seuraavat esimerkit kuvaavat keksintöä:

Esimerkki 1

a) 4-(6-bromiheksyylioksi)bentsonitriili [X; Hal=Br, X=0, R₅=H, m=6, CN 4-asemassa].

Seosta, jossa oli 23,8 g (0,2 moolia) 4-syanofenolia,
 5 55,3 g (0,4 moolia) jauhattua kaliumkarbonaattia, 97,6 g
 1,6-dibromiheksaania, 0,5 g natriumjodidia ja 750 ml asetonia,
 sekoitettiin paluujäähdyttää 2 päivää. Kiinteä aine suodatet-
 tiin pois ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös jaettiin ve-
 den ja metyleenikloridin kesken ja orgaaninen faasi kuivattiin
 10 ja väkevöitiin. Jäännös tislattiin, jolloin saatiin 40 g
 4-(6-bromiheksyylioksi)bentsonitriiliä, kp. 150-160°C
 (0,05 mm).

b) 5- [7-(4-syanofenoksi)heptyyli] -3-metyyli-isoksatsoli [V; R'=CH₃, R₄' ja R₅=H, X=0, n=7, CN 4-asemassa].

15 Suspensioon, jossa oli 301 mg litiumlankaa (6,4 mm eris-
 sä) 10 ml:ssa tetrahydrofuraania typpiatomisfäärissä, lisät-
 tiin 6,72 ml di-isopropyylimiinia ja 3,44 ml styreeniä samalla
 kun lämpötila pidettiin 25°C:ssa. Seosta sekoitettiin siihen
 asti kun kaikki litium oli liuennut (noin 4 tuntia) ja sitten
 20 jäähdytettiin -55°C:seen. Sitten lisättiin pisaroittain 4,3 g
 3,5-dimetyyli-isoksatsolia 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja
 seosta sekoitettiin tunti -55°C:ssa. Sitten lisättiin pisaroit-
 tain tunnin aikana 12 g 4-(6-bromiheksyylioksi)bentsonitriiliä
 10 ml:ssa tetrahydrofuraania ja seoksen annettiin lämmetä huo-
 25 neen lämpötilaan ja sekoitettiin kolme päivää. Liuotin poistet-
 tiin tyhjössä, jäännöstä käsiteltiin ammoniumkloridin 5 %
 liuoksella ja uutettiin eetterillä. Eetteriuutteet kuivattiin
 ja väkevöitiin ja jäännös saatettiin suurpaine-nestekromatogra-
 fiaan eetteri/heksaani-seoksen (1:1) kanssa, jolloin saatiin
 30 3,9 g 5- [7-(4-syanofenoksi)heptyyli] -3-metyyli-isoksatsolia,
 joka käytettiin suoraan seuraavassa reaktiossa.

c) 5 {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli} -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅=H, X=0, n=7, oksatsoli 4-asemassa].

35 Liuosta, jossa oli 3,9 g 5- [7-(4-syanofenoksi)heptyyli]

-3-metyyli-isoksatsolia 10 ml:ssa etanolia ja 20 ml:ssa eetteriä, käsiteltiin kaasumaisella kloorivedyllä -70°C :ssa kunnes liuos oli kyllästetty. Liuoksen annettiin sitten läm-
 5 metä huoneen lämpötilaan, annettiin seistä noin 20 tuntia ja liuotin poistettiin tyhjössä. Jäännös kiteytettiin etanoli/-eetteristä, jolloin saatiin 4,2 g vastaavaa etyyli-imonoesteri-hydrokloridia. Se sekoitettiin 0,84 g:n kanssa 2-hydroksietyyli-amiinia ja kuumennettiin 120°C :ssa noin 3 tuntia. Peaktio-
 seos jäähdytettiin ja kiteytettiin isopropyliasetaatista.
 10 Kiteyttämällä uudelleen saatiin 2,7 g 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli } -3-metyyli-isoksatsolia värittömänä aineena, sp. $89-90^{\circ}\text{C}$.

Näytettä yhdisteestä käsiteltiin metaanisulfonihapolla etyyliasetaattiliuoksessa, jolloin saatiin monometaanisulfo-
 15 naatti-suola, sp. $134-135^{\circ}\text{C}$.

Esimerkki 2

a) 4-(4-bromibutyylioksi)bentsonitriili [X; Hal=Br, X=0, $R_5=H$, M=4, CN 4-asemassa] valmistettiin 4-syanofenolista ja 1,4-dibromibutaanista esimerkin 1 kohdan (a) mukaisella
 20 menetelmällä ja sitä saatiin 52 % , kp. 155°C (0,05 mm), sp. $48-50^{\circ}\text{C}$.

b) 5- [5-(4-syanofenoksi)pentyyli] -3-metyyli-isoksatsoli [(V; $R'=CH_3$, R_4' ja $R_5=H$, X=0. n=5, CN 4-asemassa)].

Liuokseen, jossa oli 5,86 g 3,5-dimetyyli-isoksatsolia
 25 120 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania -70°C :ssa typpiatmosfäärissä, lisättiin 14 minuutissa 36 ml n-butyylilitiumia (1,7M heksaanissa). Seosta sekoitettiin -70°C :ssa 30 minuut-
 tia ja sitten lisättiin 15 minuutin aikana 40 ml tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin 1,5 tuntia -70°C :ssa
 30 ja sitten annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan ja sekoitettiin vielä 2,5 tuntia. Haihduttamalla liuotin saatiin jäännös, jota käsiteltiin 300 ml:lla etyyliasetaatia, 150 ml:lla väkevää natriumkloridiliuosta ja 12 ml:lla kloorivetyhappoa. Etyyliasetattiin liukeneva aine erotettiin, yhdistettiin
 35 toisen aineen kanssa, joka saatiin samassa mittakaavassa suoran

tetusta toisesta reaktiosta, ja saatettiin korkeapaine-nestekromatografiaan eetteri/heksaanin (1:1) kanssa, jolloin saatiin 20 g 5- [5-(4-syanofenoksi)pentyyli] -3-metyyli-isoksatsolia värittömänä aineena, sp. 57°C.

- 5 c) 5- { 5- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] pentyyli } -3-metyyli-isoksatsoli (I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅=H, X=0, n=5] valmistettiin muuttamalla 5- [5-(4-syanofenoksi)-pentyyli] -3-metyyli-isoksatsoli vastaavaksi etyyli-iminoesterihydrokloridiksi (sp. 120-121°C) ja antamalla viimeksimainitun reagoida 2-hydroksietyyliamiinin kanssa esimerkissä 1 kohdassa (c) kuvatun menetelmän mukaan. Saatiin 68 % tuotetta värittömänä aineena, sp. 87-88°C; monometaanisulfonaatti-suola sp. 124-125°C. Vapaa emäs saatiin värittömänä aineena, sp. 95-96°C.

15 Esimerkki 3

- 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-4-metyyli-2-oksatsolyyli)fenoksi] -heptyyli } -3-metyyli-isoksatsoli (I; R ja R₁=CH₃, R₂, R₃, R₄ ja R₅=H, X=0, n=7, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 5- [7-(4-syanofenoksi)heptyyli] -3-metyyli-isoksatsolista seuraamalla esimerkin 1 kohdan (c) menetelmää, mutta korvaamalla 2-hydroksietyyliamiini raseemisella 2-amino-1-propanolilla. Tuote saatiin noin 65 % saantona värittömänä aineena, sp. 72°C kiteytettynä isopropyliasetaatista.

Esimerkki 4

- 25 (-)-5- { 7- [4-(4,5-dihydro-4-metyyli-2-oksatsolyyli)-fenoksi] -heptyyli } -3-metyyli-isoksatsoli (I; R ja R₁=CH₃, R₂, R₃, R₄ ja R₅=H, X=0, n=7, oksatsoli 4-asemassa, levo-isomeeri] valmistettiin 5- [7-(4-syanofenoksi)heptyyli] -3-metyyli-isoksatsolista seuraamalla esimerkin 1 kohdan (c) menetelmää, mutta korvaamalla etanoli metanolilla iminoesterimuodostuksessa ja käyttämällä L-2-amino-1-propanolia 2-hydroksietyyliamiinin asemasta. Lieviä olosuhteita (paluujäähdytys trietyyliamiinissa) käytettiin viimeisessä vaiheessa. Tuote saatiin noin 50 % saantona värittömänä aineena, sp. 71°C, $[\alpha]_D^{25}$ (1 % etanolissa) = -31,7°C.

Esimerkki 5

5- $\{7-[4-(4,5\text{-dihydro-}4,4\text{-dimetyyli-}2\text{-oksatsolyyli})\text{-}$
 fenoksi] $\}$ -heptyyli $\}$ -3-metyyli-isoksatsoli [I; R, R₁ ja R₂=
 CH₃, R₃, R₄ ja R₅=H, X=0, n=7, oksatsoli 4-asemssa] valmistet-
 5 tiin 5- $[7-(4\text{-syano-fenoksi})\text{heptyyli}]$ -3-metyyli-isoksatsolista
 seuraamalla esimerkin 1 kohdan (c) menetelmää, mutta korvaa-
 malla siinä käytetty 2-hydroksietyyliamiini 2-amino-2-metyyli-
 1-propanolilla. Tuote saatiin noin 65 % saantona värittömänä
 aineena, sp. 45-46°C kiteytettynä n-heksaanista.

10 On odotettavissa, että korvaamalla esimerkin 1 kohdan
 (c) 2-hydroksi-etyyliamiini molaarisesti ekvivalentilla mää-
 rällä tris(hydroksimetyyli)-aminometaania [tromethamine,
 (HOCH₂)₃CNH₂] voidaan saada 5- $\{7-[4-(4,5\text{-dihydro-}4,4\text{-bis-}$
 hydroksimetyyli-2-oksatsolyyli)fenoksi] $\}$ -heptyyli $\}$ -3-metyyli-
 15 isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁ ja R₂=CH₂OH, R₃, R₄ ja R₅=H, X=0,
 n=7].

Esimerkki 6a) 4-syanofenyylivinyyli-syklopropyyliketoni

Liuokseen, jossa oli 39,3 g 4-syanobentsaldehydiä ja
 20 25,2 g syklopropyyli-metyyliketonia 60 ml:ssa absoluuttista
 etanolia, lisättiin 21 ml 20 % natriumhydroksiliuosta 25 minuut-
 tin aikana. Seosta sekoitettiin 1 tunti huoneen lämpötilassa,
 jäädytettiin 1°C:seen ja lisättiin 40 ml kylmää vettä. Kiinteä
 aine otettiin talteen suodattamalla ja trituroitiin 450 ml:n
 25 kanssa metyleenikloridia ja 150 ml:n kanssa vettä huoneen läm-
 pötilassa. Vesipitoinen faasi uutettiin metyleenidikloridilla
 ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin ja väkevöitiin
 tyhjössä. Jäännös kiteytettiin absoluuttisesta etanolista. Jol-
 loin saatiin 45,0 g 4-syanofenyylivinyyli-syklopropyyliketonia,
 30 sp. 104°C.

b) 4-syanofenylietyyli-syklopropyyliketoni

Liuos, jossa oli 11,83 g 4-syanofenyylivinyyli-syklo-
 propyyliketonia 200 ml:ssa absoluuttista etanolia, joka sisäl-
 si 0,3 g 10 % palladiumhiilellä-katalyyttiä, hydrattiin alku-
 35 paineessa 3,2 kg/cm² 1 tunti. Katalyytti suodatettiin pois ja

tuote erotettiin suodoksesta ja kiteytettiin metanolista, jolloin saatiin 8,9 g 4-syanofenyylieetyyli-syklopropyyli-ke-tonia, sp. 76°C.

c) 4-syanofenyylieetyyli-syklopropyylikarbinoli

5 Liuokseen, jossa oli 30,9 g 4-syanofenyylieetyyli-syklopropyyli-ke-tonia 90 ml:ssa absoluuttista etanolia, li-sättiin 1,48 g natriumboorihydridiä ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Tuote erotettiin reaktiosta, joka yhä sisälsi reagoimatonta lähtöainetta, joten aine liuo-
10 tettiin uudelleen 90 ml:aan etanolia ja käsiteltiin 0,7 g:lla lisää natriumboorihydridiä 3 tuntia. Tuote saatiin haihdutta-malla liuotin, trituroimalla jäännös metyleenidikloridilla ja vedellä ja erottamalla tuote orgaanisesta faasista, jolloin saatiin 31,0 g 4-syanofenyylieetyyli-syklopropyylikarbinolia
15 öljynä, joka kiteytyi värittömäksi kiinteäksi aineeksi, sp. 70-71°C.

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

Liuokseen, jossa oli 9,8 g 4-syanofenyylieetyyli-syklo-propyylikarbinolia 140 ml:ssa eetteriä, lisättiin 4,24 g li-
20 tiumbromidia ja 3 ml 2,4,6-kollidiinia. Seos jäähdytettiin -60°C:seen ja lisättiin 5 minuutin kuluessa 9,8 g fosfori-tribromidia. Reaktioseoksen annettiin lämmetä 0°C:seen, pidet-tiin tässä lämpötilassa 2 tuntia ja annettiin lämmetä 18°C:seen. Lisättiin kollidiinia (18 ml) ja 15 minuutin sekoittamisen jäl-
25 keen seos kaadettiin 200 ml:aan vettä ja 100 ml:aan eetteriä. Eetteriuutteet pestiin laimealla vesipitoisella rikkihapolla ja vedellä, kuivatettiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tilavuuteen 150 ml: Sitten lisättiin sinkkibromi-
30 dia (11,6 g) samalla jäähdyttäen ja seosta sekoitettiin huoneen lämpötilassa 29 tuntia. Eetteriliuos pestiin vedellä, kuivat-tiin ja väkevöitiin, jolloin 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)bentso-
35 nitriiliä 200 ml:ssa absoluuttista etanolia, hydrattiin kun

läninä oli 0,25 g platina-oksidi-katalyyttiä. Eristämällä tuote saatiin 10,4 g 4-(6-bromiheksyyli)bentsonitriiliä keltaisena öljynä, joka tislattiin 168-170°C:ssa (0,01 mm), jolloin yhdiste saatiin värittömänä öljynä, joka kiinteytyi jäähtyes-

5 f) 5- [7-(4-syanofenyyli)heptyyli] 3-metyyli-isoksatsoli [V; R=CH₃, R₅=H, X=yksinkertainen sidos, n=7, CN 4-asemassa] valmistettiin 4-(6-bromiheksyyli)bentsonitriilistä ja 3,5-dimetyyli-isoksatsolin litium-johdannaisesta esimerkin 2(b) menetelmän mukaan. Raakatuote kromatografoitiin magnesiumsilikaatilla (Florisil) käyttäen liuosinsarjaa heksaani:eetteri: metanoli eluoimista varten. Eetteri/heksaanilla 30:70 ja 40:60 saatiin haluttu 5- [7-(4-syanoheksyyli)-heptyyli] -3-metyyli-isoksatsoli eluoiduksi ja uudelleenkiteytettynä eetteristä se
10 saatiin värittömänä aineena, sp. 61°C.

g) 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenyyli] heptyyli } -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅=H, X=yksinkertainen sidos, n=7, CN 4-asemassa] .

Suspensio, jossa oli 5,08 g 5- [7-(4-syanofenyyli)heptyyli] -3-metyyli-isoksatsolia 35 ml:ssa kuivaa metanolia -5-
20 o°C:ssa, kyllästettiin kloorivetykaasulla (55 minuuttia). Seosta pidettiin kylmänä kaksi päivää, sitten väkevöitiin tyhjössä 25-30°C:ssa ja jäännös sekoitettiin 70 ml:n kanssa eetteriä ja jäähdytettiin. Tuote otettiin talteen ja kuivat-
25 tiin, jolloin saatiin 6,1 g metyyli-iminoesteri-hydrokloridia, sp. 116°C (hajosi).

Seosta, jossa oli 3,5 g iminoesteri-hydrokloridia, 1 ml trietyyliamiinia, 0,67 g 2-aminoetanolia ja 15 ml etyleenikloridia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa 2 tuntia.
30 Sitten lisättiin vielä trietyyliamiinia (1 ml) ja seosta kuumennettiin paluujäähdyttään yksi tunti. Reaktioseos jäähdytettiin, suodatettiin, laimennettiin 50 ml:lla metyleenidikloridilla ja yhdistetyt orgaaniset kerrokset kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin kuiviin. Siten
35 saatiin 2,8 g 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenyyli]

heptyyli} -3-metyyli-isoksatsolia värittömänä aineena, sp. 66-67°C. Uudelleenkiteyttäminen heksaanista ei aiheuttanut mitään muutosta sulamispisteessä.

Esimerkki 7

5 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 t-butyli-alkoholia ja 600 ml:ssa metanolia. Kun tuote eristettiin ja tislattiin saatiin 59,2 g 3-hydroksimetyyli-5-metyyli-isoksatsolia, kp. 68-70°C (0,05 mm).

10 b) 3-kloorimetyyli-5-metyyli-isoksatsoli
Liuokseen, 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 kuluessa. Liuos väkevöitiin öljymäiseksi jäännökseksi, joka tislattiin, jolloin saatiin 121,2 g 3-kloorimetyyli-5-metyyli-isoksatsolia, kp. 70-71°C (11 mm).

c) 5-metyyli-3-isoksatsolipropanonihappo
Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 78,5 g natriumhydridiä 1 litrassa tetrahydrofuraania typpiatmosfäärissä, lisättiin annoksittain 261 g dietyylimalonaattia. Kun vedyn kehittyminen oli lakannut lisättiin 108 g 3-kloorimetyyli-5-metyyli-isoksatsolia ja reaktioseosta kuumennettiin paluujäähdyttämällä 4 tuntia. Osa tetrahydrofuraanista (800 ml) tislattiin pois ja jäljelle jääneeseen seokseen lisättiin 1 litra 5 % natriumhydroksidiliuosta ja sen jälkeen kuumennettiin paluujäähdyttämällä 3 tuntia ja annettiin seistä huoneen lämpötilassa 3 päivää. Reaktioseos suodatettiin ja suodos uutettiin heksaanilla. Vesipitoinen kerros tehtiin happameksi väkevällä kloorivetyhapolla ja uutettiin toistuvasti etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatti poistettiin tyhjössä. Jäännökseen lisättiin 100 ml pyridiiniä ja seosta kuumennettiin paluujäähdyttämällä 3 tuntia siihen saakka kunnes hiilidioksidin kehittyminen päättyi. Seos väkevöitiin tyhjössä ja jäännös tehtiin happameksi 6N kloorivetyhapolla ja jäähdytettiin. Eronnut kiinteä aine otettiin talteen

ja liuotettiin metyleenidikloridiin. Kerrokset erotettiin ja metyleenidikloridi-kerros väkevöitiin tyhjössä. Jäljelle jäänyttä ainetta lietettiin isopropyliasetaat-
5 happoa, sp. 82-84°C.

d) Metyyli-5-metyyli-3-isoksatsolipropanoaatti

Seosta, jossa oli 75,4 g 5-metyyli-3-isoksatsolipropanonihappoa, 150 ml booritrifluoridi-eteraattia ja 400 ml metanolia, kuumennettiin paluujäähdyttään 8 tuntia. Reaktioseos
10 väkevöitiin tyhjössä, tehtiin emäksiseksi natriumbikarbonaattiliuoksella ja uutettiin metyleenidikloridilla. Uutteet väkevöitiin tyhjössä ja jäännös tislattiin 90-100°C:ssa (0,05 mm), jolloin saatiin 73 g metyyli-5-metyyli-3-isoksatsolipropanoaattia, joka kiteytyi kiinteäksi aineeksi, sp. 54-55°C.

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

Suspensioon, jossa oli 7,6 g litiumaluminiumhydridiä 250 ml:ssa tetrahydrofuraania, lisättiin liuos, jossa oli 64,9 g metyyli-5-metyyli-3-isoksatsolipropanoaattia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin palautuksella 3 tun-
20 tia, sitten jäähdytettiin ja lisättiin 15,2 ml vettä 30 ml:ssa tetrahydrofuraania. Seos suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjössä. Jäännös tislattiin, jolloin saatiin 44,1 g 5-metyyli-3-(3-hydroksipropyli)isoksatsolia, kp. 84-85°C (0,1 mm).

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

25 Bromia (33,8 g) lisättiin suspensioon, jossa oli 55,5 g trifenyylifosfiinia 400 ml:ssa asetonitriiliä. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia ja väkevöitiin tyhjössä liuottimen poistamiseksi. Jäännökseen lisättiin 200 ml dimetyyliformanidia ja lisättiin samalla sekoittaen 29,8 g 5-metyyli-3-(3-hydroksipro-
30 pyyli)isoksatsolia. Syntyi eksoterminen reaktio ja kiinteät aineet liukenivat muodostaen oranssinvärisen liuoksen, joka kaadettiin veteen ja uutettiin metyleenidikloridilla. Metyleenidikloridi-uutteet väkevöitiin ja jäännös tislattiin, jolloin saatiin 34,1 g 5-metyyli-3-(3-bromipropyli)isoksatsolia, kp. 115-125°C (0,05 mm).
35

g) 3-(4-karboksibutyyli)-5-metyyli-isoksatsoli valmistettiin 5-metyyli-3-(3-bromipropyyli)isoksatsolistista ja dietyylimalonaaatista kohdan (c) menetelmän mukaan ja saatiin 56 % saantona värittömänä aineena, sp. 58-60°C kiteytettynä hiilitetrakloridista.

h) 3-(5-hydroksipentyyli)-5-metyyli-isoksatsoli valmistettiin pelkistämällä 3-(4-karboksibutyyli)-3-metyyli-isoksatsoli litiumaluminiumhydridillä kohdan (e) menetelmän mukaan ja saatiin 84 % saantona öljynä, kp. 115-125°C (0,1 mm).

i) 3-(5-bromipentyyli)-5-metyyli-isoksatsoli valmistettiin antamalla 3-(5-hydroksipentyyli)-5-metyyli-isoksatsolin reagoida bromin ja trifenyylifosfiinin kanssa kohdan (f) menetelmän mukaan ja saatiin 77 % saantona öljynä, kp. 140-150°C, 0,05 mm).

j) 3- [5-(4-syanofenoksi)pentyyli] -5-metyyli-isoksatsoli [VI; $R_5=H$, $R_6=CH_3$, $n=5$, CN 4-asemassa]

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 paluujäähdyttären 24 tuntia. Tuote erotettiin ja tislattiin, ensinnä 115-200°C:ssa (0,1 mm) ja sitten 160-190°C:ssa (0,05 mm) keltaisen öljyn saamiseksi, joka kiteytyi jäähdytettäessä. Kiteyttämällä uudelleen heksaani/eetteristä saatiin 6,2 g 3- [5-(4-syanofenoksi)-pentyyli] 5-metyyli-isoksatsolia, sp. 61-62°C.

k) 3- { 5- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli) fenoksi] pentyyli } -5-metyyli-isoksatsoli [II; R_1, R_2, R_3 ja $R_5=H$, $R_6=CH_3$, $n=5$, oksatsoli 4-asemassa].

Liuos, jossa oli 6,2 g 3- [5-(4-syanofenoksi)pentyyli]-5-metyyli-isoksatsolia 15 ml:ssa absoluuttista etanolia ja 30 ml:ssa eetteriä, jäähdytettiin -60°C:seen ja kyllästettiin kloorivetykaasulla 45 minuutin aikana. Reaktioseos lämmitettiin huoneen lämpötilaan, annettiin seistä 3 päivää ja sitten väkevöitiin tyhjössä kiinteäksi jäännökseksi. Se kiteytettiin uudelleen etanolista lisäämällä eetteriä, jolloin saatiin 9,6 g

etyyli-iminoesteri-hydrokloridia. Viimeksimainittu liuotettiin 25 ml:aan kloroformia, lisättiin 3,5 ml trietyyliamiinia ja seosta sekoitettiin yksi tunti. Liuos pestiin vedellä, kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä. Jäljelle jääneeseen öljyyn lisättiin 1,4 g 2-hydroksietyyliamiinia ja seosta kuumennettiin 115-120°C:ssa 1,5 tuntia. Reaktioseos jäädytettiin ja kiinteä tuote kiteytettiin kolmasti isopropyliasetaatista, jolloin saatiin 4,4 g 3- { 5- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] pentyyli } 5-metyyli-isoksatsolia, sp. 91-92°C.

Esimerkki 8

a) etyyli-4-(6-bromiheksyylioksi)bentsoaatti [XIII; Alk=C₂H₅, R₅=H, m=6] .

Liuokseen, jossa oli 232 g etyyli-4-hydroksibentsoaattia [XII; Alk=C₂H₅] 1,2 litrassa dimetyylisulfoksidia, lisättiin 100 g kaliumhydroksidia. Seosta sekoitettiin 5 minuuttia, sitten lisättiin 678 g 1,6-dibromiheksaania ja seosta sekoitettiin 4 tuntia, jona aikana tapahtui eksoterminen reaktio (suurin lämpötila 46°C). Reaktioseos lisättiin 1500 ml:aan vettä ja uutettiin kolmasti 800 ml:lla sykloheksaania. Sykloheksaanikerros pestiin 800 ml:lla vettä, 200 ml:lla 2N kaliumhydroksidia ja 800 ml:lla väkevää natriumkloridiliuosta, sitten suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännöstä sekoitettiin eetterin kanssa, jolloin saatiin 328,1 g etyyli-4-(6-bromiheksyylioksi)bentsoaattia.

b) 4-(6-bromiheksyylioksi)bentsoehappo [XIV; R₅=H, m=6] .

Väkevää rikkihappoa (1036 ml) lisättiin vähitellen 338 ml:aan vettä ja sen jälkeen lisättiin 622 g etyyli-4-(6-bromiheksyylioksi)bentsoaattia. Seosta kuumennettiin 100-110°C:ssa 35 minuuttia ja sitten kaadettiin 2,5 kg:aan jäätä samalla sekoittaen. Seosta käsiteltiin 2520 ml:lla ammoniumhydroksidia pH:n saamiseksi arvoon 6,0. Tuote otettiin talteen suodattamalla, pestiin vedellä ja heksaanilla ja kuivattiin uunissa, jolloin saatiin 452 g 4-(6-bromiheksyylioksi)bentsoehappoa.

c) 4-(6-bromiheksyylioksi)bentsoyylikloridi [XV; $R_5 = H$, $m=6$].

Seosta, jossa oli 452 g 4-(6-bromiheksyylioksi)bentsoehappoa ja 1000 g tionyylikloridia, sekoitettiin huoneen lämpötilassa noin 20 tuntia. Reaktioseos väkevöitiin tyhjässä ja jäljelle jäänyt tionyylikloridi poistettiin toistuvasti lisäämällä tolueenia ja väkevöimällä tyhjässä. Öljymäistä tuotetta, joka oli 4-(6-bromiheksyylioksi)bentsoyylikloridia (450 ml), käytettiin suoraan seuraavassa vaiheessa.

10 d) 4-(6-bromiheksyylioksi)-N-(2-hydroksietyyli)bentsamidi [XVI; R_1' , R_2' , R_3' ja $R_5 = H$, $m=6$].

Sekoitettuun seokseen, jossa oli 300 ml 2-hydroksietyyliamiinia 1,2 litrassa dimetyyliformamidia $0^\circ C$:ssa, lisättiin pisaroittain 450 ml 4-(6-bromiheksyylioksi)bentsoyylikloridia 15 50 ml:ssa tolueenia, 30 minuutin ajan. Kun oli vielä sekoitettu 30 minuuttia lisättiin 48 % bromivetyhappoa (noin 200 ml) kunnes saavutettiin pH-arvo 5-5,5 ja seos laimennettiin 1200 ml:lla vettä ja uutettiin isopropyliasetaatilla (kaikkiaan 2500 ml). Uutteet pestiin vedellä ja kyllästetyllä natrium-20 kloridiliuoksella, suodatettiin ja väkevöitiin tilavuuteen noin 1 litra. Seos jäädytettiin ja eronnut kiinteä aine otettiin talteen suodattamalla ja kuivattiin $40^\circ C$:ssa, jolloin saatiin 332,7 g 4-(6-bromiheksyylioksi)-N-(2-hydroksietyyli)bentsamidia

e) 2-[4-(6-bromiheksyylioksi)fenyyl]-4,5-dihydro-
25 oksatsoli [VII; Hal=Br, R_1' , R_2' , R_3' ja $R_5 = H$, $m=6$, oksatsoli 4-asemassa].

100 g:aan 4-(6-bromiheksyylioksi)-N-(2-hydroksietyyli)bentsamidia, lisättiin pisaroittain 112 g (75 ml) tionyylikloridia 20 minuutissa. Seosta sekoitettiin 45 minuuttia ja 30 sitten laimennettiin useilla tilavuuksilla eetteriä. Erottunut kiinteä tuote otettiin talteen ja huuhdottiin eetterillä, jolloin saatiin 90 g 2-[4-(6-bromiheksyylioksi)fenyyl]-4,5-hydro-oksatsolia.

f) 5- 7- 4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi heptyyli -3-metyyli-isoksatsoli [I; $R=CH_3$, R_1 , R_2 , R_3 , R_4 ja $R_5=H$, $X=O$, $n=7$, oksatsoli 4-asemassa] .

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 6,0 ml di-isopropyyli-
 5 amiinia 50 ml:ssa tetrahydrofuraania $0^{\circ}C$:ssa, lisättiin 22 ml
 2,1M n-butyylilitiumia heksaanissa 20 minuutissa. Seosta sekoitettiin 30 minuuttia $5^{\circ}C$:ssa, sitten jäähdytettiin $-55^{\circ}C$:seen ja lisättiin pisaroittain 15 minuutissa 4,5 g 3,5-dimetyyli-isoksatsolia. Saatua lietettä sekoitettiin 30 minuuttia
 10 $-60^{\circ}C$:ssa ja sitten lisättiin pisaroittain 12,4 g 2-[4-(6-bromiheksyylioksi)fenyyli]-4,5-dihydro-oksatsolia 35 ml:ssa tetrahydrofuraania. Lisäyksen päätyttyä seosta sekoitettiin 1 tunti, jona aikana lämpötila nousi $-40^{\circ}C$:seen. Reaktioseos annettiin lämmitä huoneen lämpötilaan, sitten lisättiin pisaroittain 75 ml vettä ja seos uutettiin etyyliasetaatilla.
 15 Etyyliasetaatti-uutteet kuivattiin ja väkevöitiin tyhjössä ja jäännöstä sekoitettiin eetterin kanssa. Eetteriin liukene-
 maton fraktio (10,5 ml) käsitti olennaisesti 5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli} -3-metyyli-isoksatsolia, joka oli identtinen esimerkin 1 kohdan (c) tuotteen kanssa.

Esimerkki 9

a) N-(2-hydroksietyyli)-4-hydroksibentsamidi [XVIII; R_1' , R_2' , R_3' ja $R_5=H$, OH 4-asemassa] .

25 Seosta, jossa oli 80 g metyyli-4-hydroksibentsoaattia ja 120 ml etanoliamiinia, kuumennettiin $150^{\circ}C$:ssa 5 tuntia, jona aikana 14,2 ml metanolia tislautui pois. Ylimäärä etanoli-
 amiinia poistettiin tyhjössä ja jäännöstä käsiteltiin kahdella 150 ml:n erällä kloroformia. Kloroformi poistettiin tyhjössä
 30 ja jäljelle jäänyt öljy liuotettiin asetoniin, josta tuote kiteytyi. Saatiin 45,3 g N-(2-hydroksietyyli)-4-hydroksibentsamidia.

b) 4,5-dihydro-2-(4-hydroksifenyyli)oksatsoli [IX; R_1', R_2', R_3' ja $R_5=H, OH$ 4-asemassa].

Tionyylikloridia (160 ml) lisättiin 40 g:aan N-(2-hydroksietyyli)-4-hydroksibentsamidiin kaasun kehittyessä.

- 5 Reaktioseos saatettiin ultraääniaallon vaikutukselle alttiiksi 1,75 tunniksi, sitten jäähdytettiin ja laimennettiin eetterillä. Saatu kiinteä tuote otettiin talteen suodattamalla, pestiin eetterillä ja kuivattiin yli yön tyhjöuunissa $40^{\circ}C$:ssa, jolloin saatiin 42,5 g 4,5-dihydro-2-(4-hydroksifenyyli)-oksatsolia hydrokloridisuolana.

c) 5-(7-bromiheptyyli)-3-metyyli-isoksatsoli [VIII; $R=CH_3, n=7, Hal=Br$].

- Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 46,1 ml di-isopropyylimiamiinia 100 ml:ssa tetrahydrofuraania $0-5^{\circ}C$:ssa, lisättiin 15 126 ml 2,6M n-butyylilitiumia heksaanissa noin 20 minuutissa. Seos jäähdytettiin $-50^{\circ}C$:seen, lisättiin 31,95 g 3,5-dimetyyli-isoksatsolia ja seosta sekoitettiin 30 minuuttia. Se jäähdytettiin $-78^{\circ}C$:seen ja lisättiin pisaroittain 101,6 ml 1,6-dibromiheksaania. Lisäyksen päätyttyä reaktioseoksen lämpötilan annettiin nousta huoneen lämpötilaan ja pidettiin siinä noin 40 tuntia. Sitten lisättiin kyllästettyä ammoniumkloridin vesiliuosta ja seos uutettiin etyyliasetaatilla. Etyyliasetaatit-
20 utteet kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös tislattiin ylimääräisen dibromidin
25 (kp. $50^{\circ}C, 0,5\text{ mm}$) poistamiseksi ja suspensioitiin heksaaniin. Suspensio tehtiin värittömäksi hiilellä, suodatettiin ja jäähdytettiin jääkaapissa yli yön. Seos suodatettiin ja suodos väkevöitiin tyhjössä, jolloin saatiin 57 g 5-(7-bromiheptyyli)-3-metyyli-isoksatsolia värittömänä öljynä.

- 30 d) 5-{7-[4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenyyli]heptyyli}-3-metyyli-isoksatsoli [I; $R=CH_3, R_1, R_2, R_3, R_4$ ja $R_5=H, X=O, n=7$, oksatsoli 4-asemassa].

- Natriumjodidia (6,43 g, 0,043 ml) lisättiin liuokseen, jossa oli 9,36 g (0,036 m) 5-(7-bromiheptyyli)-3-metyyli-
35 isoksatsolia 100 ml:ssa asetonitriiliä, ja seosta sekoitettiin

paluujäähdyttären 2 tuntia ja sitten jäähdytettiin huoneen lämpötilaan. Sitten lisättiin kaliumkarbonaatti (11,8 g, 0,086 m) ja 10,12 g (0,043 m) 4,5-dihydro-2-(4-hydroksifenyyli)-oksatsoli-hydrokloridia ja reaktioseosta kuumennettiin paluujäähdyttären 24 tuntia. Reaktioseos jäähdytettiin, kaadettiin veteen ja uutettiin kolmella 75 ml:n erällä etyyliasetaatia. Uutteet kuivattiin vedettömällä magnesiumsulfaatilla ja väkevöitiin tyhjössä. Kiinteä tähde kiteytettiin uudelleen asetonitriilistä, jolloin saatiin ensimmäinen saanto käsittäen talteenotettua 4,5-dihydro-2-(4-hydroksifenyyli)-oksatsolia (1,0 g) ja toinen saanto käsittäen haluttua tuotetta 5- {7-[4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi]heptyyli}-3-metyyliisoksatsolia, sp. 85-86°C, joka oli identtinen esimerkki 1 kohdan (c) ja esimerkin 8 kohdan (f) mukaisen yhdisteen kanssa määrättynä ohutkerros-kromatograafisilla analyyseillä.

Esimerkki 10

a) N-(2-hydroksietyyli)-4-hydroksibentsamidi [XVIII; R_1' , R_2' , R_3' ja R_5 =H, OH 4-asemassa].

5 litran, 3-kaulaiseen pulloon, joka oli varustettu Dean-Stark-trapilla, mekaanisella sekoittajalla ja lämpömittarilla, pantiin 608 g (4,0 moolia) metyyli-p-hydroksibentsoaattia ja 488 g (8,0 moolia) 2-aminoetanolia. Sekoitettaessa ja kuumennettaessa seos 135°C:seen saatiin kirkas liuos. Sen jälkeen kun oli kuumennettu seosta 2,5 tuntia 135-140°C:ssa otettiin talteen 114 ml metanolia Dean-Stark-trapissa. Liuos jäähdytettiin 70°C:seen, jolloin tapahtui tiettyä sakeutumista. Liuosta käsiteltiin 2 litralla 2N kloorivetyhappoa ja annettiin jäähtyä. Muodostui valkoinen kiteinen sakka ja seosta sekoitettiin ja jäähdytettiin 0°C:seen kiteytymisen saattamiseksi loppuun. Kiinteä aine suodatettiin ja kuivattiin tyhjössä 65°C:ssa yli yön. Paino = 634,6 g (87,6 %), sp. 156-157°C.

b) 4,5-dihydro-2-(4-hydroksifenyyli)oksatsoli [IX; R_1' , R_2' , R_3' ja R_5 =H, OH 4-asemassa].

22 litran, 3-kaulaiseen pulloon pantiin 634 g (3,5 moolia) kohdan (a) β -hydroksiamidia ja 5,2 litraa isopropyli-

- asetaatia. Pulloa jäähdytettiin ulkoisesti kylvyssä vesi-
johtovedellä ($10-15^{\circ}\text{C}$) ja sekoitettuun suspensioon lisättiin
390 ml (5,25 moolia) tionyylikloridia. Ilmeni lievä eksoter-
minen reaktio, mutta pidettiin lämpötila $25-30^{\circ}\text{C}$:ssa. Kahden
5 tunnin sekoittamisen jälkeen huoneen lämpötilassa suspensio
suodatettiin ja kakku pestiin isopropyliasetaatilla. Sen-
jälkeen kun oli kuivattu 2 tuntia ilmassa, kiinteä aine siir-
rettiin 22 litran pulloon ja liuotettiin 1,4 litraan vettä.
Liuosta käsiteltiin kyllästetyllä natriumbikarbonaattiliuoksella,
10 la, kunnes se tuli lievästi emäksiseksi. Lisäyksen aikana muo-
dostui raskas valkoinen sakka. Suspensio suodatettiin ja saatu
valkoinen aine pestiin kylmällä vedellä ja kuivattiin yli
yön tyhjässä 65°C :ssa. Saatiin kaikkiaan 522 g (91,5 %) 4,5-
dihydro-2-(4-hydroksifenyyli)oksatsolia, sp. $209-211^{\circ}\text{C}$.
- 15 c) 2-[4-(6-bromiheksyylioksi)fenyyli]-4,5-dihydro-
oksatsoli [VII; R_1' , R_2' , R_3' ja $R_5=\text{H}$, Hal=Br, $m=6$, oksatsoli
4-asemassa].
- Sekoitettua suspensiota, jossa oli 163 g (1,0 moolia)
4,5-dihydro-(4-hydroksifenyyli)oksatsolia ja 276 g (2,0 moolia)
20 jauhattua kaliumkarbonaattia 750 ml:ssa asetonitriiliä,
kuumennettiin paluujäähdyttään 5 litran pyöröpohjaisessa pul-
lossa. Lisättiin kerralla kaikkiaan 457,5 ml (3,0 moolia)
1,6-dibromiheksaania ja paluujäähdytyskuumentamista jatkettiin
1 tunti. Reaktioseos suodatettiin ja orgaanisten suolojen kak-
25 ku pestiin 100 ml:lla asetonitriiliä. Suodos haihdutettiin
pyörivässä haihduttimessa (haudelämpötila $< 40^{\circ}\text{C}$) ja saatu
jäännös lietettiin 1,6 litraan heksaania ja jäähdytettiin
 0°C :seen. Saatu valkoinen aine suodatettiin ja pestiin 500
ml:lla kylmää heksaania. Saatiin 263 g (80 %) valkoista kiin-
30 teätä ainetta. Kaikkiaan 535 g raakatuotetta lietettiin 1,1
litraan paluujäähdytettävää tert-butyli-metyylieetteriä.
Seoksen annettiin jäähtyä 30°C :seen ja imusuodatettiin. Suodos
jäähdytettiin 0°C :seen ja tuote kiteytettiin. Kiinteä aine
suodatettiin ja kuivattiin, jolloin saatiin 372 g (70 %)
35 2-[4-(6-bromiheksyylioksi)fenyyli]-4,5-dihydro-oksatsolia,

sp. 79-81°C. Raakatuote voidaan myös kiteyttää uudelleen asetonitriilistä. Tämä poistaa ylimäärän dibromiheksaania ja ei-halutun sivutuotteen, jota muodostuu kun 1 mooli dibromiheksaania reagoi 2 moolin kanssa 4,5-dihydro-2-(4-hydroksifenyyli)oksatsolia, nimittäin 1,6-bis 4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi heksaanin, sp. 174-175°C eristettynä ja puhdistettuna.

d) 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli } -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅=H, X=O, n=7, oksatsoli 4-asemssa].

Sekoitettuun liuokseen, jossa oli 48,66 (0,48 moolia) di-isopropyli-amiinia 520 ml:ssa tetrahydrofuraania (THF) -5°C:ssa (jää/asetoni-kylpy), lisättiin 185 ml 2,6M-butyyllitiumia (0,48 moolia) tyypiatmosfäärissä. Lisäyksen päätyttyä 30 minuutin kuluttua vaaleankehruista liuosta pidettiin -5 - +5°C:ssa vielä 30 minuuttia. Jää/asetoni-kylpy korvattiin kuivalla jää/asetonilla ja kun sisäinen lämpötila saavutti -55°C:n lisättiin pisaroittain 20 minuutissa 46,6 g (0,48 moolia) 3,5-dimetyyli-isoksatsolia. Liuoksen annettiin olla vielä 30-40 minuuttia -55°C:ssa. Liuos, jossa oli 135 g (0,41 moolia) 2- [4-(6-bromiheksyylioksi)fenyyli] -4,5-dihydro-oksatsolia liuotettuna 400 ml:aan THF:ää, lisättiin pisaroittain (typpipumpun avulla) 35 minuutissa. Lisäyksen aikana lämpötila pidettiin alle -50°C tarkasti säätämällä lisäysnopeutta. Paksua suspensiota sekoitettiin vielä tunti. Kuiva jäähaudekylpy poistettiin ja reaktio pysäytettiin lisäämällä pisaroittain 10 ml vettä. Reaktioseoksen annettiin lämmetä noin 5-10°C:seen ja sitten kaadettiin 1 litraan vettä ja 1 litraan etyyliasetaattia. Vesipitoinen kerros pantiin pois ja orgaaninen kerros pestiin kerran vedellä ja suolaliuoksella. Uute kuivattiin magnesiumsulfaatilla ja haihdutettiin lähes kuiviin vesityhjiössä. Kaaka kiteinen tuote liuotettiin 600 ml:aan lämmintä asetonitriiliä, suodatettiin "soika flock" kerroksen lävitse ja annettiin kiteytyä huoneen lämpötilassa. 2 tunnin kuluttua raskas kiteinen sakka jäähdytettiin 0°C:seen ja

suodatettiin, jolloin saatiin 108 g (76 %) 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli } -3-metyyli-isoksatsolia, sp. 97-98°C kuivaamisen jälkeen 24 tuntia 60°C:ssa.

- 5 Tehokas tapa poistaa jälkiä sivutuotteesta, jota muodostui kohdassa (c), jatkettaessa lopputuotteeseen saakka on kiteyttää uudelleen etanolista (liuos muodostuu 50°C:ssa, kiteytyy 40°C:ssa ja otetaan talteen 35°C:ssa).

Esimerkki 11 (ei keksinnön mukainen menetelmä)

- 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli } -3-isoksatsolimetanoli

- 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli } -3-metyyli-isoksatsolia (esimerkki 1c) (1 g) lisättiin jokaiseen kolmeen 10-litran käymisastiaan, joka sisälsi *Aspergillus niger*'in (A₁) viljelmän soi- ja dekstroosi-väliaineessa. 24 tunnin kuluttua ohutkerroskromatografia osoitti olennaisesti täydellistä muuttumista enemmän polaariseksi tuotteeksi. Kukin käymisliemi uutettiin kahdella tilavuudella dikloorimetaania. Ne yhdistettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Väkevöite pestiin 0,05N natriumhydroksidilla ja vedellä, jolloin jäljelle jäi öljymäinen aine jäljellä olevan liuottimen poistamisen jälkeen. Kiteytettäessä useita kertoja etyyliasetaatista ja asetonista saatiin 330 mg 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli } -3-isoksatsolimetanolia värittöminä neulasina, sp. 122-124°C. Rakenne vahvistettiin nmr-, ir- ja uv-spektreillä.

Esimerkki 12 (ei keksinnön mukainen)

- Toistettiin esimerkin 11 menetelmä, mutta käytettiin mikro-organismeja *Trichothecium roseum* (T₁). 1,5 g:sta lähtöainetta saatiin käyttämällä preparatiivista silikageeli-ohutkerros-kromatografiaa 200 mg α- { 6- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heksyyli } -3-metyyli-5-isoksatsolimetanolia värittöminä kiteinä, sp. 132-133°C; rakenne vahvistettiin massaspektreillä ja nmr-spektreillä.

Esimerkki 13

a) N-(2-hydroksietyyli)-2-kloori-4-hydroksobentsamidi
 [XVII; $R_1', R_2', R_3'=H$, $R_5=2-Cl$, OH 4-asemassa] valmistettiin
 metyyli-3-kloori-4-hydroksibentsoaatista ja etanoliamiinista
 5 esimerkin 9 osan (a) menetelmän mukaan. Siten saadun tuotteen
 sulamispiste oli $148-150^{\circ}C$.

b) 4,5-dihydro-2-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)oksatsoli
 [IX; $R_1', R_2', R_3'=H$, $R_5=3-Cl$, oksatsoli 4-asemassa]
 valmistettiin antamalla N-(2-hydroksietyyli)-2-kloori-4-
 10 hydroksibentsamidin reagoida tionyylikloridin kanssa esimerkin
 9 kohdan (a) menetelmän mukaan. Tuote saatiin hydrokloridi-
 suolana, sp. $153-155^{\circ}C$.

c) 5-{7-[2-kloori-4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)-
fenoksi]-heptyyli}-3-metyyli-isoksatsoli [I; $R=CH_3$, $R_1,$
 15 R_2, R_3 ja $R_4=H$, $R_5=2-Cl$, $X=0$, $n=7$, oksatsoli 4-asemassa]
 valmistettiin 5-(7-bromiheptyyli)-3-metyyli-isoksatsolista
 (esimerkki 9 kohta c) ja 4,5-dihydro-2-(3-kloori-4-hydroksi-
 fenyyli)oksatsolista esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan
 ja se saatiin värittömänä kiinteänä aineena, sp. $120-120,5^{\circ}C$
 20 uudelleenkiteytettynä metanolista ja puhdistettuna kromatogra-
 fialla.

Esimerkki 14

a) 5-(6-bromiheksyyli)-3-metyyli-isoksatsoli [VIII; $R=$
 CH_3 , $n=6$, $Hal=Br$] valmistettiin 1,5-dibromipentaanista ja 3,5-
 25 dimetyyli-isoksatsolista esimerkin 9 kohdan (c) menetelmän
 mukaan ja saatiin keltaisena öljynä 46 % saannolla.

b) 5-{6-[4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi]hek-
syyli}-3-metyyli-isoksatsoli [I; $R=CH_3$, R_1, R_2, R_3, R_4 ja
 $R_5=H$, $X=0$, $n=6$, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin antamalla
 30 5-(6-bromiheksyyli)-3-metyyli-isoksatsolin reagoida 4,5-
 dihydro-2-(4-hydroksifenyyli)oksatsolin (vapaa emäs, sp. $200-$
 $202^{\circ}C$) kanssa esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saa-
 tiin värittömänä aineena, sp. $88^{\circ}C$ kiteytettynä uudelleen hek-
 saanista.

Esimerkki 15

a) 5-(5-bromipentyyli)-3-metyyli-isoksatsoli [VIII; $R=CH_3$, $n=5$, $Hal=Br$] valmistettiin 1,4-dibromibutaanista ja 3,5-dimetyyli-isoksatsolista esimerkin 9 kohdan (c) menetelmän mukaan ja saatiin öljynä 52 % saannolla.

b) 5-{5-[2-kloori-4-(4,5-dihydro-2-oksatsoli)fenoksi]-pentyyli}-3-metyyli-isoksatsoli [I; $R=CH_3$, R_1 , R_2 , R_3 ja $R_4=H$, $R_5=2-Cl$, $X=0$, $n=5$, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 5-(5-bromipentyyli)-3-metyyli-isoksatsolista ja 4,5-dihydro-2-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)oksatsolista (esimerkki 13 b) esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saatiin värittömänä aineena sp. $102-104^{\circ}C$ kiteytettynä uudelleen isopropyli-alkoholista.

Esimerkki 16

15 5-{6-[2-kloori-4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi]-heksyyli}-3-metyyli-isoksatsoli [I; $R=CH_3$, R_1 , R_2 , R_3 ja $R_4=H$, $R_5=2-Cl$, $X=0$, $n=6$, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 5-(6-bromiheksyyli)-3-metyyli-isoksatsolista (esimerkki 14a) ja 4,5-dihydro-2-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)oksatsolista (esimerkki 20 13b) ja saatiin värittömänä aineena, sp. $64,5-65,5^{\circ}C$ kiteytettynä uudelleen eetteri/pentaanista.

Esimerkki 17

a) 3,5-dihydro-2-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)-4-metyyli-oksatsoli [IX; $R_1'=CH_3$, R_2' ja $R_3'=H$, $R_5=3-Cl$, OH 4-asemassa] valmistettiin metyyli-3-kloori-4-hydroksibentsoaatista ja 2-aminopropanolista ja syklisoimalla saatu N-(2-hydroksipropyli)-4-hydroksibentsamidi tionyylikloridilla esimerkin 9 osien (a) ja (b) menetelmien mukaan ja saatiin 60 % saannolla värittömänä aineena, sp. $176-178^{\circ}C$ kiteytettynä uudelleen asetonista.

30 b) 5-{7-[2-kloori-4-(4,5-dihydro-4-metyyli-2-oksatsolyyli)-fenoksi]heptyyli}-3-metyyli-isoksatsoli [I; R ja $R_1=CH_3$, R_2 , R_3 ja $R_4=H$, $R_5=2-Cl$, $X=0$, $n=7$, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 3,5-dihydro-2-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)-4-metyyli-oksatsolista ja 5-(7-bromiheptyyli)-3-metyyli-isoksatsolista 35 esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saatiin

69 % saannolla värittömänä aineena, sp. 80-82°C kiteytettynä uudelleen ensinnä sykloheksaanista ja sitten tert-butyylimetyylieetteristä.

Esimerkki 18

5 a) 5-(8-bromioksyli)-3-metyyli-isoksatsoli [VIII; R=CH₃, n=8, Hal=Br] valmistettiin 1,7-dibromiheptaanista ja 3,5-dimetyyli-isoksatsolista esimerkin 9 kohdan (c) menetelmän mukaan ja saatiin 52 % saannolla keltaisena öljynä.

10 b) 5-{8-[4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi]oktyyli}-3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅=H, X=0, n=8, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 5-(8-bromioktyyli)-3-metyyli-isoksatsolista ja 4,5-dihydro-2-(4-hydroksifenyyli)oksatsolista esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saatiin värittömänä aineena, sp. 73,5-
15 74,5°C kiteytettynä uudelleen pentaanista.

Esimerkki 19

a) 4,5-dihydro-2-(3-fluori-4-hydroksifenyyli)oksatsoli [IX; R₁', R₂' ja R₃'=H, R₅=3-F, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin antamalla metyyli-3-fluori-4-hydroksibentsoaatin
20 reagoida etanoliamiinin kanssa ja käsittelemällä saatua N-(2-hydroksietyyli)-3-fluori-4-hydroksibentsamidia tionyylikloridilla esimerkin 9 kohtien (a) ja (b) menetelmien mukaan ja saatiin 41 % saannolla värittömänä aineena, sp. 201-203°C kiteytettynä uudelleen tetrahydrofuraanista.

25 b) 5-{7-[4-(4,5-dihydro-2-oksatsoli)-2-fluorifenoksi]-heptyyli}-3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃ ja R₄=H, R₅=2-F, X=0, n=7, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 4,5-dihydro-2-(3-fluori-4-hydroksifenyyli)-4-oksatsolista ja 5-(7-bromiheptyyli)-3-metyyli-isoksatsolista esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saatiin 55 % saannolla värittömänä aineena, sp. 83-84°C kiteytettynä uudelleen ensinnä metanolistä ja sitten tert-butyylimetyylieetteristä.

Esimerkki 20

5- { 5- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsoli)-2-fluorifenoksi] -
 pentyyli} -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃ ja
 R₄=H, R₅=2-F, X=0, n=5, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin
 5 4,5-dihydro-2-(3-fluori-4-hydroksifenyyli)oksatsolista
 (esimerkki 19a) ja 5-(5-bromipentyyli)-3-metyyli-isoksatsolista
 (esimerkki 15a) esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mu-
 kaan ja saatiin 51 % saannolla värittömän aineena, sp. 95-96°C
 kiteytettynä uudelleen tert-butyli-metyylieetteristä.

10 Esimerkki 21

a) 5-(4-bromibutyli)-3-metyyli-isoksatsoli [VIII;
 R=CH₃, n=4, Hal=Br] valmistettiin 1,3-dibromipropaanista ja
 3,5-dimetyyli-isoksatsolista esimerkin 9 kohdan (c) menetelmän
 mukaan ja saatiin 54 % saannolla keltaisena öljynä kromatogra-
 15 foimisen jälkeen silikageelillä.

b) 5- {4- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] -
 butyyli} -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃, R₄
 ja R₅=H, X=0, n=4, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 5-(4-
 bromibutyli)-3-metyyli-isoksatsolista ja 4,5-dihydro-2-(4-
 20 hydroksifenyyli)oksatsolista esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän
 mukaan ja saatiin 75 % saannolla värittömänä aineena, sp.
 93-94°C kiteytettynä uudelleen isopropyliasetaatista.

Esimerkki 22

5- {8- [2-kloori-4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi]-
 25 oktyyli} -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃ ja R₄=H,
 R₅=2-Cl, X=0, n=8, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 4,5-
 dihydro-2-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)oksatsolista (esimerk-
 ki 13b) ja 5-(8-bromioktyyli)-3-metyyli-isoksatsolista (esi-
 merkki 18a) esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saa-
 30 tiin värittömänä aineena, sp. 63-64°C kiteytettynä uudelleen
 eetteristä.

Esimerkki 23

- 5- { 7- [4- (4,5-dihydro-5-hydroksimetyyli-2-oksatsolyyli(fenoksi)-heptyyli] -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₄ ja R₅=H, R₃=CH₂OH, X=0, n=7, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 5- [7-(4-syanofenoksi)-heptyyli] -3-metyyli-isoksatsolin etyyli-iminoesteri-hydrokloridista ja 3-amino-1,2-propaanidiolista esimerkin 1 kohdan (c) menetelmän mukaan ja saatiin noin 60 % saannolla värittömänä aineena, sp. 75-76°C kiteytettynä uudelleen ensinnä isopropyliasetaatista ja sitten asetonitriilistä.

Esimerkki 24

- 5- { 4- [2-kloori-4- (4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi]-butyyli] -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃ ja R₄=H, R₅=2-Cl, X=0, n=4, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 4,5-dihydro-2-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)oksatsolistista (esimerkki 13b) ja 5-(4-bromibutyyli)-3-metyyli-isoksatsolistista (esimerkki 21a) esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saatiin 69 % saannolla värittömänä aineena, sp. 75-76°C kiteytettynä uudelleen isopropyliasetaatista.

Esimerkki 25

- 5- { 7- [4- (4,5-dihydro-4-hydroksimetyyli-2-oksatsolyyli(fenyyli)-heptyyli] -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁=CH₂OH, R₂, R₃, R₄ ja R₅=H, X=yksinkertainen sidos, n=7, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 5- [7-(4-syanofenyyli)-heptyyli] -2-metyyli-imidatsolin metyyli-iminoesteri-hydrokloridista ja 2-amino-1,3-propaanidiolista esimerkin 6 kohdan (g) menetelmän mukaan ja saatiin noin 40 % saannolla vaaleanpunaisena aineena, sp. 68-69°C kiteytettynä uudelleen ensinnä isopropyliasetaatista ja pentaanista ja sitten asetonitriilistä.

Esimerkki 26

- a) 4,5-dihydro-2-(3-hydroksifenyyli)oksatsoli [IX; R₁', R₂', R₃' ja R₅=H, OH 3-asemassa] valmistettiin antamalla metyyli-3-hydroksibentsoaatin reagoita etanoliamiinin kanssa ja käsittelemällä saatua N-(2-hydroksietyyli)-3-hydroksi-

bentsamidia tionyylikloridilla esimerkin 9 kohtien (a) ja (b) menetelmien mukaan ja saatiin 84 % saannolla värittömänä aineena, sp. 184-185°C kiteytettynä uudelleen asetonit/tetrahydrofuraani-seoksesta.

- 5 b) 5- {7- [3-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] - heptyyli} -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅=H, X=0, n=7, oksatsoli 3-asemassa] valmistettiin 4,5-dihydro-2-(3-hydroksifenyyli)oksatsolistista ja 5-(7-bromiheptyyli)-3-metyyli-isoksatsolistista esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän
10 mukaan ja saatiin 35 % saannolla värittömänä aineena, sp. 54-55°C kromatografoituna ja kiteytettynä uudelleen eetteri/-heksaanista.

Esimerkki 27

- a) 4,5-dihydro-2-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)-4-metyyli-
15 oksatsoli [IX; R₁'=CH₃, R₂' ja R₃'=H, R₅=3-Cl, OH 4-asemassa] valmistettiin antamalla metyyli-3-kloori-4-hydroksibentsoaatin reagoita 2-amino-1-propanolin kanssa ja käsittelemällä saatua N-(1-metyyli-2-hydroksietyyli)-3-kloori-4-hydroksibentsamidia tionyylikloridilla esimerkin 9 kohtien (a) ja (b) menetelmien
20 mukaan ja saatiin 69 % saannolla värittömänä aineena, sp. 174-176°C kiteytettynä uudelleen asetonista.

- b) 5- {8- [2-kloori-4-(4,5-dihydro-4-metyyli-2-oksatsolyyli)-fenoksi] oktyyli} -3-metyyli-isoksatsoli (I; R ja R₁=CH₃, R₂, R₃ ja R₄=H, R₅=2-Cl, X=0, n=8, oksatsoli 4-asemassa)
25 valmistettiin antamalla 4,5-dihydro-2-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)-4-metyylioksatsolin reagoita 5-(8-bromioktyyli)-3-metyyli-isoksatsolin (esimerkki 18a) kanssa esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saatiin 67 % saannolla vaaleankeltaisena öljynä, sp. alle huoneen lämpötilan.

- 30 Esimerkki 28

5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli} -3-isoksatsolimetanoli-asetatti [I; R=CH₃COOCH₂, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅=H, X=0, n=7, oksatsoli 4-asemassa].

- 35 Liuoksen, jossa oli 2,80 g 5-{7-[4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli} -3-isoksatsolimetanolia (esimerkki 11)

ja 0,82 g etikkahappoanhydridiä pyridiinissä, annettiin seistä yön yli huoneen lämpötilassa. Reaktioseos kaadettiin jääveteen ja muodostunut kiinteä aine otettiin talteen, kuivattiin ja kiteytettiin uudelleen isopropyylialkoholista, jolloin saatiin
 5 2,5 g 5- { 7- [4- (4,5-dihydro-2-oksatsolyyli) fenoksi] heptyyli } - 3-isoksatsolimetanoli-asetaattia, väritön aine, sp. 76-77°C.

Esimerkki 29

a) 3,5-dimetyyli-4-hydroksimetyyli-isoksatsoli

Suspensioon, jossa oli 23,53 g litiumalumiinihydridiä
 10 600 ml:ssa eetteriä, lisättiin pisaroittain 64 g 4-karboksyl- 3,5-dimetyyli-isoksatsolia 100 ml:ssa eetteriä, sellaisella nopeudella, että tapahtui lievää palautumista. Lisäys päättyi noin kahdessa tunnissa ja seosta sekoitettiin yli yön typpi-atmosfäärissä. Natriumsulfaatin kyllästettyä liuosta lisät-
 15 tiin pisaroittain typpi-atmosfäärissä siihen saakka, kunnes ylimäärä litiumalumiinihydridiä oli hajonnut. Saatu suspensio suodatettiin ja suodos väkevöitiin öljyksi, joka tislattiin, jolloin saatiin 36,4 g 3,5-dimetyyli-4-hydroksimetyyli-isoksatsolia, kp. 130-140°C (0,1 mm).

20 b) 5- { 7- [4- (4,5-dihydro-2-oksatsolyyli) fenoksi] heptyyli } - 3-metyyli-4-isoksatsolimetanoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃ ja R₅=H, R₄=CH₂OH, X=0, n=7, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 3,5-dimetyyli-4-hydroksimetyyli-isoksatsolistista ja 2- [4- (6-bromiheksyylioksi) fenyyli] -4,5-dihydroksatsolistista (esi-
 25 merkki 10c) esimerkin 10 kohdassa (d) kuvatun menetelmän mukaan ja saatiin värittömänä aineena, sp. 95-97°C kiteytettynä uudelleen asetonitriilistä.

Esimerkki 30

5- { 5- [3- (4,5-dihydro-2-oksatsolyyli) fenoksi] pentyyli } - 3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃, R₄ ja R₅=H, X=0, n=5, oksatsoli 3-asemassa] valmistettiin 4,5-dihydro-2- (3-hydroksifenyyli)oksatsolistista (esimerkki 26a) ja 5- (5-bromi-
 30 pentyyli) -3-metyyli-isoksatsolistista (esimerkki 15a) esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saatiin 43 % saannolla värittöminä neulasina, sp. 65-67°C kiteytettynä uudelleen isopropyylialkoholista.

asettaatti/heksaanista.

Esimerkki 31

a) 4,5-dihydro-2-(4-hydroksi-3-metyylifenyyli)oksatsoli
 [IX; R_1' , R_2' ja $R_3' = H$, $R_5 = 3-CH_3$, OH 4-asemassa] valmistet-
 5 tiin antamalla metyyli-4-hydroksi-3-metyylibentsoaatin reagoida
 etanoliamiinin kanssa ja käsittelemällä saatua N-(2-hydroksi-
 etyyli)-4-hydroksi-3-metyylibentsamidia tionyylikloridilla
 esimerkin 9 kohtien (a) ja (b) menetelmien mukaan ja saatiin
 43 % saannolla värittömänä aineena, sp. 190-191°C kiteytettynä
 10 uudelleen metanolista.

b) 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)-2-metyyli-
fenoksi] -heptyyli } -3-metyyli-isoksatsoli [I; $R = CH_3$, R_1 ,
 R_2 , R_3 ja $R_4 = H$, $R_5 = 2-CH_3$, $X = 0$, $n = 7$, oksatsoli 4-asemassa]
 valmistettiin 4,5-dihydro-2-(4-hydroksi-3-metyylifenyyli)-
 15 oksatsolista ja 5-(7-bromiheptyyli)-3-metyyli-isoksatsolista
 esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saatiin 45 % saan-
 nolla vaaleanruskeana aineena, sp. 90-92°C kiteytettynä uudel-
 leen ensinnä metanolista ja sitten tert-butyylimetyylieetteristä.

Esimerkki 32

20 5- { 5- [2-kloori-4-(4,5-dihydro-4-metyyli-2-oksatso-
lyyli)fenoksi] -pentyyli } -3-metyyli-isoksatsoli [I; R ja $R_1 =$
 CH_3 , R_2 , R_3 ja $R_4 = H$, $R_5 = 2-Cl$, $X = 0$, $n = 5$, oksatsoli 4-asemassa]
 valmistettiin 3,5-dihydro-2-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)-4-
 metyylioksatsolista (esimerkki 17a) ja 5-(5-bromipentyyli)-3-
 25 metyyli-isoksatsolista (esimerkki 15a) esimerkin 9 kohdan (d)
 menetelmän mukaan ja saatiin 51 % saannolla värittömänä aineena,
 sp. 81-83°C kiteytettynä uudelleen tert-butyylimetyylieetteri/-
 heksaani-seoksesta.

Esimerkki 33

30 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-4-hydroksimetyyli-2-oksatsolyy-
li)fenoksi] -heptyyli } -3-metyyli-isoksatsoli [I; $R = CH_3$, $R_1 =$
 CH_2OH , R_2 , R_3 , R_4 ja $R_5 = H$, $X = 0$, $n = 7$, oksatsoli 4-asemassa]
 valmistettiin 5- [7-(4-syanofenoksi)heptyyli] -2-metyyli-
 isoksatsolin etyyli-iminoesteri-hydrokloridista ja 2-amino-
 35 1,3-propaanidiolista esimerkin 1 kohdan (c) menetelmän mukaan

ja saatiin 73 % saannolla värittömänä aineena, sp. 77-78°C kiteytettynä uudelleen isopropyyliaasetatti/heksaani-seoksesta.

Esimerkki 34

a) 4,5-dihydro-2-(4-hydroksifenyyli)-5-metyylioksatsoli [IX; $R_1', R_2', R_5=H, R_3'=CH_3, OH$ 4-asemassa] valmistettiin antamalla metyyli-4-hydroksibentsoaatin reagoida 1-amino-2-propanolin kanssa ja käsittelemällä saatua N-(2-hydroksipropyli)-4-hydroksibentsamidia tionyylikloridilla esimerkin 9 kohtien (a) ja (b) menetelmien mukaan ja saatiin 29 % saannolla värittömänä aineena, sp. 207-209°C kiteytettynä uudelleen asetonitriili/tetrahydrofuraaniseoksesta.

b) 5- {7- [4-(4,5-dihydro-5-metyyli-2-oksatsolyyli)-fenoksi] heptyyli} -3-metyyli-isoksatsoli [I; R ja $R_3=CH_3, R_1, R_2, R_4$ ja $R_5=H, X=0, n=7$, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 4,5-dihydro-2-(4-hydroksifenyyli)-5-metyylioksatsolistista ja 5-(7-bromipentyyli)-3-metyyli-isoksatsolistista esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saatiin värittömänä aineena, sp. 81-82°C kiteytettynä uudelleen asetonitriilistä.

Esimerkki 35

20 4-kloorimetyyli-5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)-fenoksi] -heptyyli} -3-metyyli-isoksatsoli [I; $R=CH_3, R_1, R_2, R_3$ ja $R_5=H, R_4=CH_2Cl, X=0, n=7$, oksatsoli 4-asemassa].

Liukseen, jossa oli 2,1 ml tionyylikloridia 5,0 ml:ssa metyleenidikloridia jäädytettynä jäähauteella, lisättiin 30 minuutissa suspensio, jossa oli 5 g 5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli} -3-metyyli-4-isoksatsoli-metanolia (esimerkki 29b) 20 ml:ssa metyleenidikloridia. Reaktioseosta sekoitettiin 0°C:ssa 2 tuntia ja sitten huoneen lämpötilassa 3 tuntia. Sitten liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännöstä sekoitettiin eetterin kanssa. Kiinteä tuote otettiin talteen ja kiteytettiin asetonitriilistä, jolloin saatiin 4,5 g 4-kloorimetyyli-5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] -heptyyli} -3-metyyli-isoksatsolia monohydrokloridisuolana ruskeana aineena, sp. 103-104°C.

Esimerkki 36

5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli} -3-metyyli-4-(1-pyrrolidyyli-metyyli)-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃ ja R₅=H, R₄=1-pyrrolidyyli-metyyli, X=0, n=7, oksatsoli 4-asemassa].

Liuosta, jossa oli 2,8 g 4-kloorimetyyli-5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli} -3-metyyli-isoksatsolia (esimerkki 35) ja 1,3 g pyrrolidiinia 50 ml:ssa dimetyyli-formamidia, kuumennettiin höyryhauteella 6 tuntia ja sitten pidettiin yli yön huoneen lämpötilassa. Liuotin poistettiin tyhjössä ja jäännös liuotettiin veteen ja tehtiin emäksiseksi natriumbikarbonaattiliuoksella. Eronnut kiinteä tuote otettiin talteen ja kuivattiin, jolloin saatiin 1,3 g 5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] -heptyyli} -3-metyyli-4-(1-pyrrolidyyli-metyyli)-isoksatsolia, sp. 98-99°C.

Korvaamalla pyrrolidiini edellä olevassa esimerkissä molaarisella ekvivalentilla määrällä ammoniakkaa, etyyliamiinia, dimetyyliamiinia, piperidiiniä tai morfoliinia on odotettavissa, että voidaan saada vastaavasti 4-aminometyyli-5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] -heptyyli} -3-metyyli-isoksatsoli; 5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] -heptyyli} -4-etyyliaminometyyli-3-metyyli-isoksatsoli; 5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli} -4-dimetyyliaminometyyli-3-metyyli-isoksatsoli; 5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli} -3-metyyli-4-(1-piperidyyli-metyyli)-isoksatsoli; tai 5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli} -3-metyyli-4-(4-morfolinyli-metyyli)-isoksatsoli.

On edelleen odotettavissa, että 4-amino-metyyli-5- {7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli} -3-metyyli-isoksatsoli voi reagoida asetyylikloridin kanssa vastaavan 4-asetyyliamino-yhdisteen muodostamiseksi.

Esimerkki 37

3- { 5- [2-kloori-4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli) fenoksi] -
 pentyyli } -5-metyyli-isoksatsoli [II; R_1, R_2 ja $R_3=H$, $R_5=2-Cl$,
 $R_6=CH_3$, $n=5$, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 3-(5-bromipen-
 5 tyyli)-5-metyyli-isoksatsolista (esimerkki 7f) ja 4,5-dihydro-
 2-(3-kloori-4-hydroksifenyyli)oksatsolista (esimerkki 13b) esi-
 merkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saatiin 62 % saannolla
 värittömänä aineena, sp. 102-103°C kiteytettynä uudelleen meta-
 nolista.

10 Esimerkki 38

a) 4,5-dihydro-2-(4-hydroksi-2-metyylifenyyli)oksatsoli
 [IX; R_1', R_2' ja $R_3'=H$, $R_5=2-CH_3$, OH 4-asemassa] valmistettiin
 antamalla metyyli-4-hydroksi-2-metyylibentsoaatin reagoida eta-
 noliamiinin kanssa ja käsittelemällä saatua N-(2-hydroksietyy-
 15 li)-4-hydroksi-2-metyylibentsamidia tionyylikloridilla esi-
 merkin 9 kohtien (a) ja (b) menetelmien mukaan ja saatiin 34 %
 saannolla, sp. 147-149°C kiteytettynä uudelleen ensinnä aseto-
 nitriilistä ja sitten metanolista.

b) 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)-3-metyyli-
 20 fenoksi] -heptyyli } -3-metyyli-isoksatsoli [I; $R=CH_3$, R_1, R_2 ,
 R_3 ja $R_4=H$, $R_5=3-CH_3$, $X=0$, $n=7$, oksatsoli 4-asemassa]
 valmistettiin 4,5-dihydro-2-(4-hydroksi-2-metyylifenyyli)-
 oksatsolista ja 5-(7-bromiheptyyli)-3-metyyli-isoksatsolista
 esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saatiin 27 % saan-
 25 nolla värittömänä aineena, sp. 58-59°C kiteytettynä uudelleen
 isopropyliasetaatit/heksaani-seoksesta.

Esimerkki 39

5- { 7- [4-(5-kloorimetyyli-4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)-
 fenoksi] -heptyyli } -3-metyyli-isoksatsoli [I; $R=CH_3$, R_1, R_2 ,
 30 R_4 ja $R_5=H$, $R_3=CH_2Cl$, $X=0$, $n=7$, oksatsoli 4-asemassa] valmistet-
 tiin 5- { 7- [4-(4,5-dihydro-5-hydroksimetyyli-2-oksatsolyyli)-
 fenoksi] heptyyli } -3-metyyli-isoksatsolista (esimerkki 23) ja
 tionyylikloridista esimerkin 35 menetelmän mukaan ja saatiin
 ruskeana kiinteänä aineena, sp. 107-109°C kiteytettynä uudel-
 35 leen etyyliasetaatista.

Esimerkki 40

5- {7- [4-(4,5-dihydro-5-metoksimetyyli-2-oksatsolyyli)fenoksi] -heptyyli} -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₄ ja R₅=H, R₃=CH₂OCH₃, X=0, n=7].

- 5 Sekoitettuun suspensioon, jossa oli 1,08 g natriumhydridiä (60 % mineraaliöljyssä) 50 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania, lisättiin 33 minuutissa liuos, jossa oli 6,6 g 5- {7- [4-(4,5-dihydro-5-hydroksimetyyli-2-oksatsolyyli)-fenoksi] heptyyli} -3-metyyli-isoksatsolia (esimerkki 23).
- 10 Seosta kuumennettiin lievästi paluujäähdyttämällä yksi tunti, sitten jäähdytettiin huoneen lämpötilaan ja lisättiin 15 minuutissa 4,30 g metyylijodidia 25 ml:ssa kuivaa tetrahydrofuraania. Reaktioseosta sekoitettiin yli yön huoneen lämpötilassa, sitten suodatettiin ja väkevöitiin tyhjössä. Jäännös pestiin n-pentaanilla ja liuotettiin etyyliasetaattiin ja liukeneva osa eroitettiin (6,31 g, sp. 53-55°C). Viimeksimainittu kiteytettiin uudelleen heksaanista, jolloin saatiin 5,1 g 5- {7- [4-(4,5-dihydro-5-metoksimetyyli-2-oksatsolyyli)fenoksi] heptyyli} -3-metyyli-isoksatsolia, sp. 60-61°C.

20 Esimerkki 41

- a) 4,5-dihydro-2-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)oksatsoli [IX; R₁', R₂', R₃'=H, R₅=3-OCH₃, OH 4-asemassa] valmistettiin antamalla metyyli-4-hydroksi-3-metoksibentsoaatin reagoida etanoliamiinin kanssa ja käsittelemällä saatua N-(2-hydroksimetyyli)-4-hydroksi-3-metoksibentsamidia tionyylikloridilla
- 25 esimerkin 9 kohtien (a) ja (b) menetelmien mukaan ja saatiin 48 % saannolla värittömänä aineena, sp. 184-185°C kiteytettynä uudelleen metanolista.

- b) 5- {5- [4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)-2-metoksifenoksi] - heptyyli} -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃ ja R₄=H, R₅=2-OCH₃, X=0, n=7, oksatsoli 4-asemassa] valmistettiin 4,5-dihydro-2-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-oksatsolista ja 5-(7-bromiheptyyli)-3-metyyli-isoksatsolista
- 30 esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja saatiin värittömänä kiteinä, sp. 71-73°C kiteytettynä uudelleen heksaanii/iso-
- 35

propyyliasettaatti-seoksesta.

Esimerkki 42

5- { 5- [4- (4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)-2-metoksi-
fenoksi] pentyyli } -3-metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂,
5 R₃ ja R₄=H, R₅=2-OCH₃, X=0, n=5, oksatsoli 4-asemassa]
valmistettiin 4,5-dihydro-2-(4-hydroksi-3-metoksifenyyli)-
oksatsolistista (esimerkki 41a) ja 5-(5-bromipentyyli)-3-metyyli-
isoksatsolistista esimerkin 9 kohdan (d) menetelmän mukaan ja
saatiin värittämänä aineena, sp. 97-99°C kiteytettynä uudel-
10 leen isopropyyliasetaatista.

On odotettavissa, että suoritettaessa esimerkin 9 mu-
kaisia menetelmiä, mutta korvaamalla metyyli-4-hydroksibentso-
aatti tämän esimerkin kohdassa (a) molaarisella ekvivalentilla
määrällä metyyli-3-nitro-4-hydroksibentsoaattia, metyyli-3-
15 metyyli-4-hydroksibentsoaattia tai metyyli-3-trifluorime-
tyyli-4-hydroksibentsoaattia voidaan saada vastaavasti 5- { 7-
[4- (4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)-2-nitrofenoksi] heptyyli } -3-
metyyli-isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃ ja R₄=H, R₅=2-NO₂,
X=0, n=7, oksatsoli 4-asemassa]; 5- { 7- [4- (4,5-dihydro-2-
20 oksatsolyyli)-2-metyyli-tiofenoksi] heptyyli } -3-metyyli-
isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃ ja R₄=H, R₅=2-SCH₃, X=0,
n=7, oksatsoli 4-asemassa]; tai 5- { 7- [4- (4,5-dihydro-2-
oksatsolyyli)-2-trifluorimetyylifenoksi] heptyyli } -3-metyyli-
isoksatsoli [I; R=CH₃, R₁, R₂, R₃ ja R₄=H, R₅=2-CF₃, X=0, n=
25 7, oksatsoli 4-asemassa].

Keksinnön mukaisten yhdisteiden biologinen tutkimus on
osoittanut niillä olevan viruksenvastaista aktiviteettia.
Ne ovat käyttökelpoisia estettäessä viruksen kasvu in vitro
samoin kuin eläimissä. Keksinnön mukaisten yhdisteiden in vitro
30 kokeet picornaviruksia vastaan osoittivat, että viruskasvu es-
tettiin pienimmällä estoväkevyydellä (MIC) alueella noin 0,003-
1,5 mikrogrammaa millilitraa kohti.

MIC-arvot määrättiin standardilla plakkien vähenemisko-
keella seuraavasti: HeLa (Ohio) solut monokerroksina infektoitiin
35 viruksenväkevyydellä, joka antoi noin 80 täpällä monokerrosta kohti

viruskontrollissa (mitään lääkettä ei läsnä). Tutkittava yhdiste laimennettiin sarjana (juoksevasti ja lisättiin sekä infektion kuluessa että agar-väliainepäällysteeseen. MIC määrättiin yhdisteen väkevyydeksi, joka vähensi plakkien lukumäärää 50 %:lla verrattuna lääkkeellä käsittelemättömään viruskontrolliin.

Edullisen yhdisteen 5- $\{7-\square 4-(4,5\text{-dihydro-2-oksatsolyyli})\text{fenoksi-7-heptyyli}\}$ -3-metyyli-isoksatsolin laajat kokeet osoittivat in vitro aktiviteettia erilaisia picornaviruksia vastaan, mukaanluettuna rhinoviruksien ja enteroviruksien lukuisat kannat, samoin kuin in vivo aktiviteettia poliovirusinfektioita vastaan hiiressä.

In vivo tutkimuksissa valkoisia sveitsiläisiä hiiriä painaen keskimäärin 20 g infektoitiin 2 LD₅₀-annoksella poliovirusta, tyyppi 2, MEF-kanta, injektoimalla 0,03 ml virusta (540 pfu) vasempaan aivopuoliskoon. Hiirille annettiin tutkittavaa yhdistettä mahansisäisesti suspensiona traganttikumissa yksi tunti ennen infektiota, 6 tuntia infektion jälkeen ja sitten b.i.d. kaikkiaan 10 päivänä. Kokeeseen sisältyi kontrollihiiret, joita lääkittiin ilman tehoainetta. Kaikki hiiret tarkastettiin kahdesti päivässä kuolemantapausten toteamiseksi. Koe päättyi 14 päivää infektion jälkeen.

Seuraavat taulukot kuvaavat tuloksia, jotka saatiin keksinnön mukaisilla yhdisteillä

Taulukko I

In vitro MIC ($\mu\text{g/ml}$) valikoituja Picornaviruksia vastaan

	Enterovirukset					Rhinovirukset						
	Polio-I	Polio-II	Polio-III	ECHO-9	ECHO-11	1A	1B	2	16	18	21	22
(c)	0,08	0,004	0,006	0,01	0,04	1,0	1,0	0,08	0,03	0,69	0,17	0,12
	0,08	0,003	0,003	0,1	0,02	NT*	NT	0,1	NT	NT	NT	NT
	NT	0,12	NT	NT	NT	1,5	1,2	0,04	0,08	0,4	0,1	0,02
	0,4	0,16	0,03	0,006	0,02	NT	NT	0,02	NT	NT	NT	NT
	NT	1,1	NT	NT	NT	NT	NT	0,06	NT	NT	NT	NT
(g)	NT	0,09	NT	NT	NT	NT	NT	0,06	NT	NT	NT	NT
(k)	0,2	0,005	0,002	NT	0,005	NT	NT	0,1	NT	NT	NT	NT
1	0,3	0,02	0,005	NT	NT	NT	NT	0,3	NT	NT	NT	NT
12**	NT	0,08	NT	NT	NT	NT	NT	1,4	NT	NT	NT	NT
13(c)	0,04	0,04	0,015	0,01	0,003	0,6	0,2	0,03	0,04	NT	0,09	0,05
14(b)	NT	0,008	NT	NT	NT	NT	NT	0,12	NT	NT	NT	NT
15(b)	0,09	0,05	0,04	0,05	0,002	0,16	0,05	0,004	0,025	NT	0,01	0,04

* ei tutkittu

** ei keksinrön mukainen yhdiste

Taulukko IIIn vitro MIC (µg/ml)

	<u>Esimerkki no</u>	<u>Polio II</u>	<u>Rhinovirus 2</u>
5	16	0,02	0,012
	17(b)	0,4	0,06
	18(b)	0,02	0,16
	19(b)	0,03	0,04
	20	0,01	0,01
10	21(b)	0,5	0,5
	22	1,1*	<0,4*
	23	NA**	2,9*
	24	0,55	0,02
	25	NA**	2,1*
15	26(b)	NA**	0,9*
	27(b)	>0,2	0,02
	28	0,007	0,1
	29(b)	0,004	0,2
	30	>0,2	0,08
20	31(b)	0,04	0,008
	32	0,2	<0,01
	33	>0,2	0,2
	34(b)	0,05	<0,01
	35	<0,005	0,2

* yhdistettä läsnä vain päällysteessä

25 ** yhdistettä läsnä vain päällysteessä

Taulukko IIIIn vivo vastaan Poliovirus-2

Esimerkki no		Eloonjääneitä 14 päivää infektion jälkeen	
5	1(c)	50 mg/kg/ pv	- 14/20
		100 mg/kg/ pv	- 16/20
		kontrolli	- 1/20
10	2	77 mg/kg/ pv	- 17/20
		kontrolli	- 6/20
15	3	100 mg/kg/ pv	- 9/20
		200 mg/kg/ pv	- 12/20
		400 mg/kg/ pv	- 14/20
		kontrolli	- 6/20
20	6(g)	50 mg/kg/ pv	- 5/20
		100 mg/kg/ pv	- 17/20
		200 mg/kg/ pv	- 19/20
		kontrolli	- 1/20
25	7(k)	100 mg/kg/ pv	- 13/20
		kontrolli	- 6/20
25	13(c)	25 mg/kg/ pv	- 4/19
		50 mg/kg/ pv	- 11/17
		100 mg/kg/ pv	- 16/20
		kontrolli	- 2/17
25	15(b)	50 mg/kg/ pv	- 7/20
		100 mg/kg/ pv	- 18/20
		kontrolli	- 4/20

Viruksenvastaiset koostumukset formuloidaan käyttöä varten valmistamalla laimea liuos tai suspensio farmaseuttisesti hyväksyttävään vesipitoiseen, orgaaniseen tai vesipitoiseen orgaaniseen väliaineeseen parenteraalista annostelua varten injektoimalla laskimonsisäisesti tai lihaksensisäisesti, tai nenänsisäisesti tai silmään tar-
5 koitettua käyttöä varten, tai ne valmistetaan tabletti- tai kapselimuotoon käyttäen tavanomaisia lisäaineita suun kautta tapahtuvaa annostelua varten.

Patenttivaatimukset

1. Menetelmä virusten vastaisina aineina käyttökel-
poisten yhdisteiden valmistamiseksi, joilla on kaava

5

10

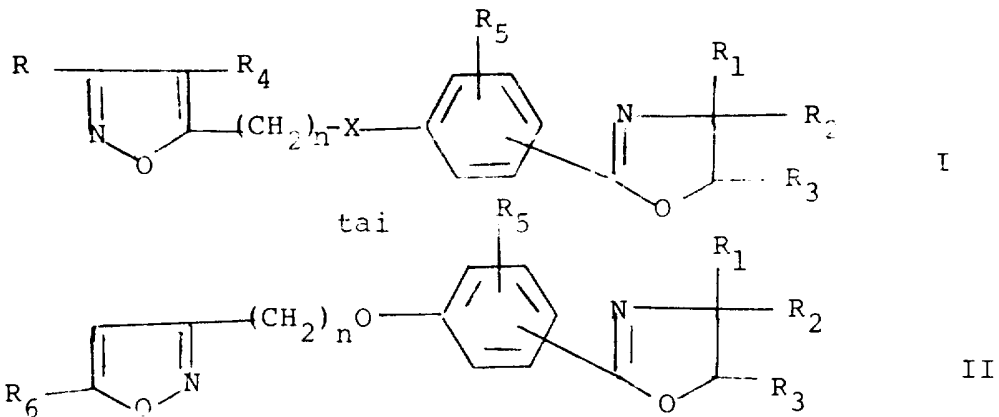
15

20

25

30

35



jossa R , R_1 , R_2 , R_3 ja R_4 ovat kukin vety tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli, joka on mahdollisesti substituoitu ryhmällä hydroksi, alempi-alkanoyylioksi, alempi alkoksi, kloori tai $N=Z$, jolloin $N=Z$ on amino, alempi alkanoyyliamino, alempi alkyyliamino, di-alempi-alkyyliamino, 1-pyrrolidinyyli, 1-piperidinyyli tai 4-morfolinyyli; sillä edellytyksellä, että R on muu kuin vety;

R_5 on vety, alempi alkyyli, halogeeni, nitro, alempi alkoksi, alempi alkyylitio tai trifluorimetyyli;

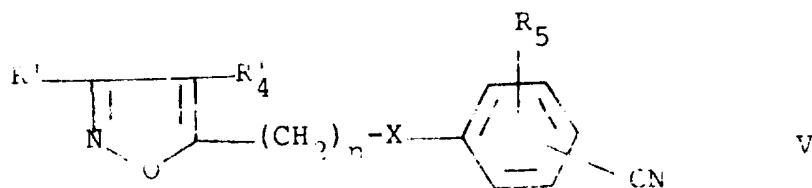
R_6 on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli;

X on O tai yksinkertainen sidos; ja

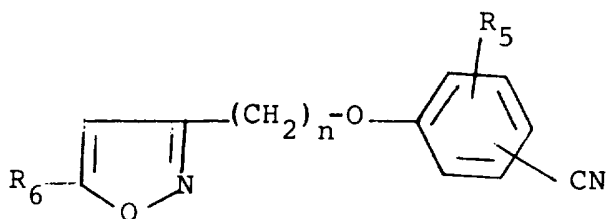
n on kokonaisluku 3-9;

tai niiden farmaseuttisesti hyväksyttävän happoadditiosuolan valmistamiseksi, t u n n e t t u siitä, että

a) yhdisteen, jolla on kaava



tai

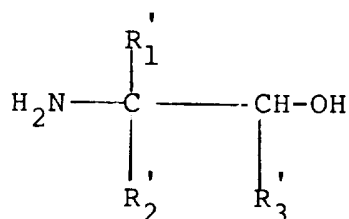


VI

5

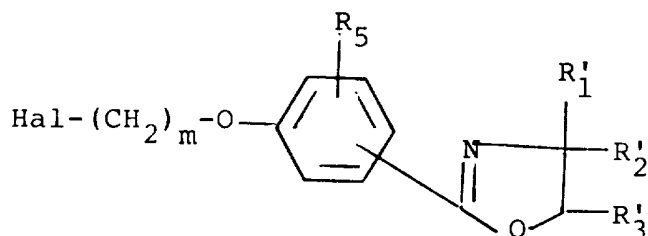
annetaan reagoida alemman alkanolin kanssa voimakkaan hap-
pon läsnäollessa ja saatua imino-esteriä kuumennetaan yh-
disteen kanssa, jolla on kaava

10



- 15 jossa R' on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyylili tai hydroksi-
alkyyli ja R₁', R₂', R₃' ja R₄' on kukin vety tai 1-3 hiiliato-
mia sisältävä alkyylili tai hydroksialkyylili, vastaavan kaa-
van I tai II mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, tai
b) yhdisteen, jolla on kaava

20

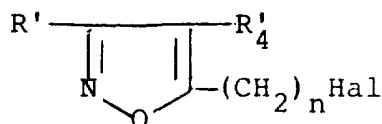


VII

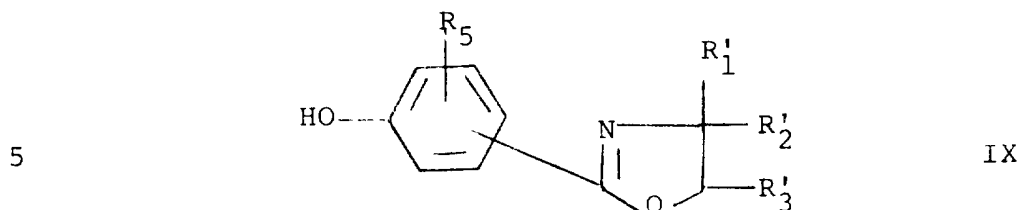
25

- jossa Hal on bromi tai jodi ja m = n-1, annetaan reagoida
3-R'-4-R₄'-5-metyyli-isoksatsolin alkalimetallijohdannaisen
kanssa, jossa kaavassa R' on 1-3 hiiliatomia sisältävä al-
kyylili tai hydroksialkyylili; R₁', R₂', R₃' ja R₄' ovat kukin
30 vety tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyylili tai hydroksial-
kyylili, vastaavan kaavan I mukaisen yhdisteen valmistami-
seksi, jossa kaavassa X on O, tai
c) yhdisteen, jolla on kaava

35



annetaan reagoida yhdisteen, jolla on kaava



alkalimetallisuolan kanssa, jossa kaavassa R' on 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai hydroksialkyyli, R₁', R₂', R₃' ja R₄'
 10 ovat kukin vety tai 1-3 hiiliatomia sisältävä alkyyli tai hydroksialkyyli, vastaavan kaavan I mukaisen yhdisteen valmistamiseksi, jossa kaavassa X on O,
 haluttaessa muutetaan kaavan I tai II mukainen yhdiste, joissa kaavoissa yksi tai useampi R, R₁, R₂, R₃ tai R₄ on
 15 hydroksialkyyli, seuraavasti:

d) esteröidään mainittu yhdiste vastaavan yhdisteen valmistamiseksi, jossa yksi tai useampi mainituista radikaaleista on alempi alkanoyyliokksialkyyli,

e) eetteröidään mainittu yhdiste vastaavan yhdisteen valmistamiseksi, jossa yksi tai useampi mainituista radikaaleista on alempi alkoksialkyyli,

f) käsitellään mainittua yhdistettä sellaisella reagenssilla, joka voi korvata alifaattiset hydroksyyliiryhmät kloorilla, vastaavan yhdisteen valmistamiseksi, jossa yksi
 25 tai useampi mainituista radikaaleista on kloorialkyyli,

g) haluttaessa saatetaan siten saatu yhdiste, jossa yksi tai useampi R, R₁, R₂, R₃ tai R₄ on kloorialkyyli, reagoimaan ammoniakin tai amiinin H=Z kanssa vastaavan yhdisteen valmistamiseksi, jossa mainittu radikaali (tai radikaalit) on alkyyli-N=Z, jossa N=Z on amino, alempi alkyyliamino, di-alempi-alkyyliamino, 1-pyrrolidinyyli, 1-pi-
 30 peridinyyli tai 4-morfolinyyli,

h) haluttaessa siten saadun yhdisteen, jossa yksi tai useampi mainituista radikaaleista on aminoalkyyli, annetaan reagoida alempi-alkanoyylihalogenidilla tai aldehydillä, josta aldehydiä käytetään aldehydiä vastaavan yhdisteen valmistamiseksi, jossa yksi
 35

tai useampi mainituista radikaaleista on alempi-alkanoyyli-aminoalkyyli, ja

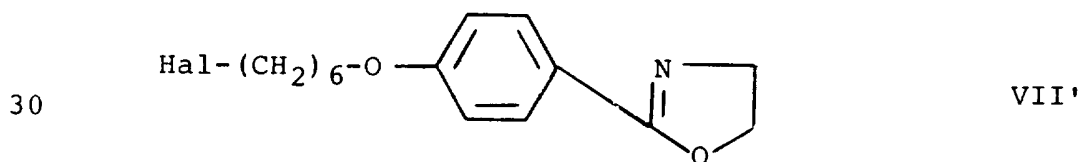
i) haluttaessa muutetaan saatu vapaa emäs farmaseuttisesti hyväksyttäväksi happoadditiosuolaksi.

5 2. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että 5-{7-[4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)-
li)fenoksi]heptyyli}-3-metyyli-isoksatsoli valmistetaan
antamalla 5-{7-(4-syanofenoksi)-heptyyli}-3-metyyli-isok-
satsolin reagoida alemman alkanolin kanssa voimakkaan ha-
10 pon läsnäollessa ja kuumentamalla saatua imino-esteriä 2-
hydroksietyyliamiinin kanssa.

3. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että 6-[4-(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)-
fenoksi]heksyyli-halogenidin annetaan reagoida 3,5-dimetyy-
15 li-isoksatsolin alkalimetallijohdannaisen kanssa 5-{7-[4-
(4,5-dihydro-2-oksatsolyyli)fenoksi]heptyyli}-3-metyyli-
isoksatsolin valmistamiseksi.

4. Patenttivaatimuksen 1 mukainen menetelmä, t u n -
n e t t u siitä, että 5-(6-halogeeniheksyyli)-3-metyyli-
20 isoksatsolin annetaan reagoida 2-(4-hydroksifenyyli)-4,5-
dihydro-oksatsolin alkalimetallisuolan kanssa 5-{7-[4-di-
hydro-2-oksatsolyyli)fenoksi]heptyyli}-3-metyyli-isokat-
solin valmistamiseksi.

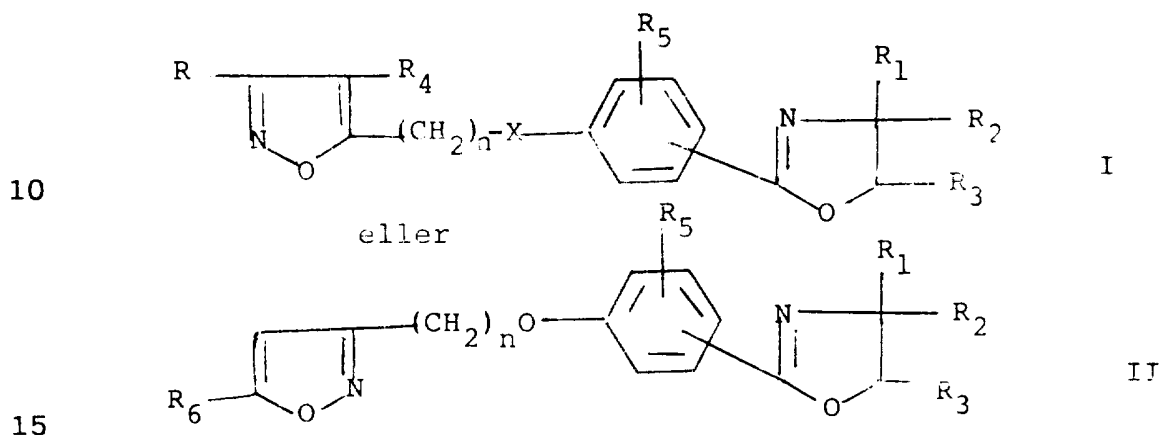
5. Välituotteena käyttökelpoinen yhdiste, t u n -
25 n e t t u siitä, että sillä on kaava VII



35 6. Patenttivaatimuksen 5 mukainen yhdiste, t u n -
n e t t u siitä, että se on 2-[4-(6-bromiheksyylioksi)-
fenyyli]-4,5-dihydro-oksatsoli.

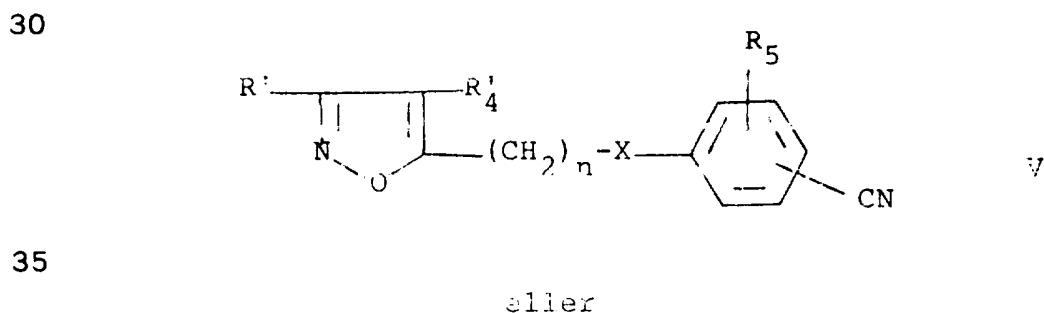
Patentkrav

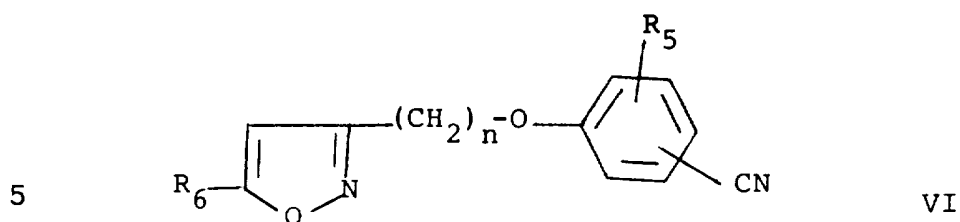
1. Förfarande för framställning av föreningar vilka är användbara som antivirala ämnen och vilka har formeln:



vari R , R_1 , R_2 , R_3 och R_4 var och en är väte eller alkyl med 1-3 kolatomer och eventuellt substituerad med hydroxi, lägre alkanoyloxi, lägre alkoxi, klor eller $N=Z$, vari $N=Z$ är amino, lägre alkanoylamino, lägre alkylamino, di-lägre-alkylamino, 1-pyrrolidinyll, 1-piperidinyll eller 4-morolinyl; med villkor att R är annat än väte; R_5 är väte, lägre alkyl, halogen, nitro, lägre alkoxi, lägre alkyltio eller trifluormetyl; R_6 är alkyl med 1-3 kolatomer; X är O eller en enkelbindning; och n är ett heltal 3-9; eller ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt därav, k ä n n e t e c k n a t därav, att man

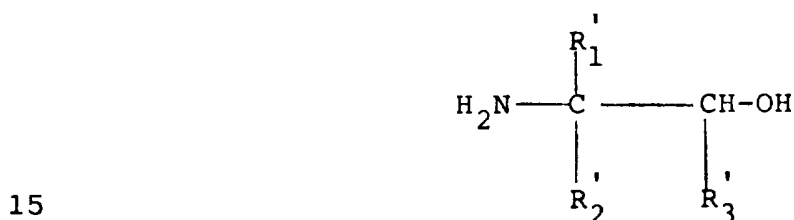
a) omsätter en förening med formeln





med en lägre alkanol i närvaro av en stark syra, och uppvärmer den erhållna iminoestern med en förening med formeln

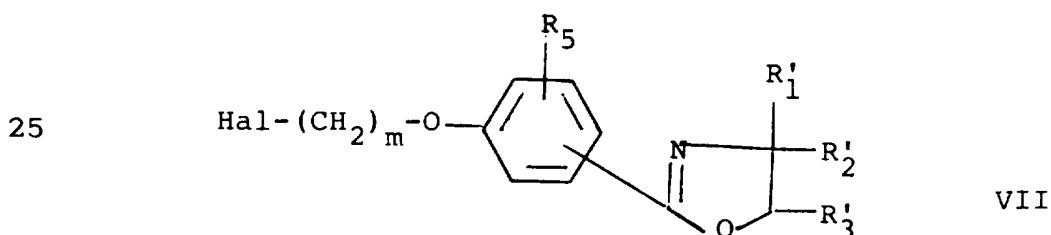
10



vari R' är alkyl eller hydroxialkyl med 1-3 kolatomer och R'1, R'2, R'3 och R'4 var och en är väte eller alkyl eller hydroxialkyl med 1-3 kolatomer, för framställning av motsvarande förening med formeln I eller II, eller

20

b) omsätter en förening med formeln

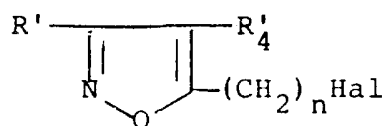


vari Hal är brom eller jod och m = n-1, med ett alkalimetallderivat av 3-R'-4-R'4-5-metylisoxazol; varvid R' är alkyl eller hydroxialkyl med 1-3 kolatomer; R'1, R'2, R'3 och R'4 är var och en väte eller alkyl eller hydroxialkyl med 1-3 kolatomer, för framställning av motsvarande förening med formeln I, vari X är O, eller

30

c) omsätter en förening med formeln

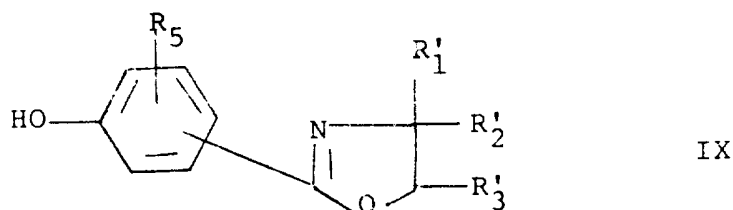
35



5

med ett alkalimetallsalt av en förening med formeln

10



15 vari R' är alkyl eller hydroxialkyl med 1-3 kolatomer;
 R'1, R'2, R'3 och R'4 är var och en väte eller alkyl eller
 hydroxialkyl med 1-3 kolatomer, för framställning av
 motsvarande förening med formeln I, vari X är O, och,
 ifall önskvärt, omvandlar en erhållen förening med for-
 20 meln I eller II, vari en eller flera av R, R1, R2, R3 och
 R4 är hydroxialkyl, genom att man

d) förestrar den nämnda föreningen för fram-
 ställning av motsvarande förening, vari en eller flera av
 nämnda radikaler är lägre alkanoyloxialkyl,

25 e) företrar nämnda förening för framställning av
 motsvarande förening, vari en eller flera av nämnda radi-
 kaler är lägre-alkoxialkyl,

f) behandlar nämnda förening med en reaktant, vil-
 ke förmår ersätta alifatiska hydroxylgrupper med klor,
 30 för framställning av motsvarande förening, vari en eller
 flera av nämnda radikaler är kloralkyl,

g) ifall önskvärt, omsätter en sålunda erhållen
 förening, vari en eller flera av R, R1, R2, R3 och R4 är
 kloralkyl, med ammoniak eller en amin, HN=Z, för fram-
 35 ställning av motsvarande förening, vari en eller flera av

nämnda radikaler är alkyl-N=Z, varvid N=Z är amino, lägre alkylamino, di-lägre-alkylamino, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl eller 4-morfolinyl,

h) ifall önskvärt, omsätter en sålunda erhållen
5 förening, vari en eller flera av nämnda radikaler är aminoalkyl, med en lägre alkanoylhalogenid eller -anhydrid för framställning av motsvarande förening, vari en eller flera av nämnda radikaler är lägre alkanoylaminoalkyl; och

10 i) ifall önskvärt, omvandlar en erhållen fri bas till ett farmaceutiskt godtagbart syraadditionssalt.

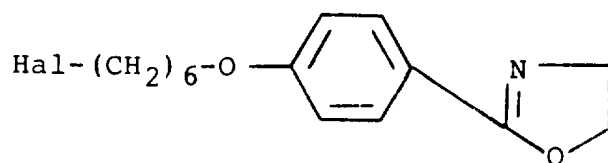
2. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
t e c k n a t därav, att man framställer 5-[7-[4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)fenoxi]heptyl]-3-metylisoxazol genom om-
15 sättning av 5-[7-(4-cyanofenoxi)-heptyl]-3-metylisoxazol med lägre alkanol i närvaro av en stark syra och uppvärmning av den erhållna iminoestern med 2-hydroxietylamin.

3. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
20 t e c k n a t därav, att man omsätter 6-[4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)fenoxi]hexylhalogenid med ett alkalimetallderivat av 3,5-dimetylisoxazol för erhållande av 5-[7-[4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)-fenoxi]heptyl]-3-metylisoxazol.

4. Förfarande enligt patentkravet 1, k ä n n e -
25 t e c k n a t därav, att man omsätter 5-(6-halogenhexyl)-3-metylisoxazol med ett alkalimetallsalt av 2-(4-hydroxi-fenyl)-4,5-dihydrooxazol för erhållande av 5-[7-[4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)fenoxi]heptyl]-3-metylisoxazol.

5. Förening användbar som mellanprodukt, k ä n -
30 n e t e c k n a t därav, att den har formeln VII

35



VII'

där Hal är brom eller jod.

6. Förening enligt patentkravet 5, k ä n n e -
t e c k n a d därav, att den är 2-[4-(6-bromhexyloxi)fe-
nyl]-4,5-dihydro-oxazol.

5

10