



NORGE

(19) [NO]

STYRET FOR DET
INDUSTRIELLE RETTSVERN

[B] (12) **UTLEGNINGSSKRIFT** (11) Nr. 164352

(51) Int. Cl.³ C 07 D 413/14

(83)

(21) Patentsøknad nr. 861923
(22) Inngivelsesdag 14.05.86
(24) Løpedag 14.05.86
(62) Avdelt/utskilt fra søknad nr.

(86) Internasjonal søknad nr. -
(86) Internasjonal inngivelsesdag -
(85) Videreføringsdag -
(41) Alment tilgjengelig fra 18.11.86
(44) Utlegningsdag 18.06.90
(72) Oppfinner DIETER BINDER, Wien,
FRANZ ROVENSZKY, Bruck a.d. Leitha,
AT.

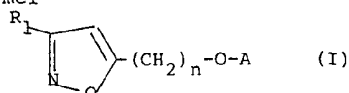
(71)(73) Søker/Patenthaver **CHEMIE LINZ AG.**
St. Peter-Strasse 25,
A-4020 Linz,
AT.

(74) Fullmektig Bryns Patentkontor AS, Oslo.

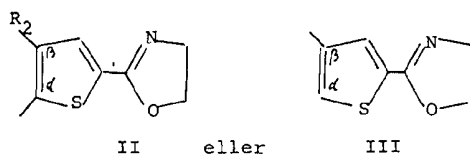
(30) Prioritet begjært 17.05.85, AT, nr 1493/85.

(54) Oppfinnelsens benevnelse **ANALOGIFREMANGSMÅTE FOR FREMSTILLING AV
FARMASØYTISK AKTIVE, ANTIVIRALE, SUBSTITUERTE
ISOKSAZOLDERIVATER.**

(57) Sammendrag Nye substituerte isoksazonderivater med den
generelle formel



hvor R_1 betyr laverealkyl, n et helt tall
6, 7 eller 8, A en gruppe med formlene



og R_2 betyr hydrogen, metyl, klor eller brom.
Det omtales en fremgangsmåte til deres frem-
stilling, og farmasøytiske preparater innehol-
dende disse forbindelser. De nye forbindelser
har antiviral virkning, og kan anvendes som
virksomme stoffer for legemidler til behandling
av profylaks av virussykdommer.

(56) Anførte publikasjoner Norsk (NO) alment tilgjengelig patentsøknad nr. 834502,
Norsk (NO) patent nr. 159274,
Alfred Burger; Medicinal Chemistry, 3.ed, Part I, s. 72-74.

Foreliggende oppfinnelse vedrører en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, farmasøytisk virksomme antivirale, substituerte isoksazolderivater.

5

I norsk patentsøknad nr. 83/4502 og i norsk patent nr.159 274 blir antiviralt virksomme fenylalifatiske isoksazolderivater beskrevet.

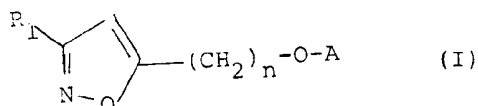
10

Det er nå blitt oppdaget tienoalifatiske isoksazolderivater med en høyere antiviral aktivitet enn forbindelsene beskrevet i de ovennevnte skriftene.

15

Foreliggende oppfinnelse vedrører følgende en analogifremgangsmåte for fremstilling av nye, farmasøytisk virksomme, antivirale substituerte isoksazolderivater med den generelle formel

20



25

hvor

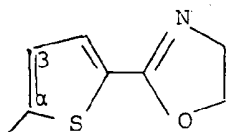
R_1 betyr $(\text{C}_1\text{---}\text{C}_4)$ -alkyl,

n betyr et helt tall 6, 7 eller 8 og

30

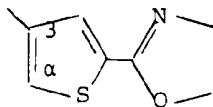
A betyr en gruppe med de generelle formler

35



(II)

eller



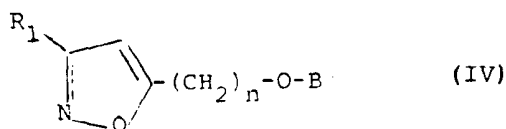
(III)

164352

2

kjennetegnet ved at en forbindelse med den generelle formel

5



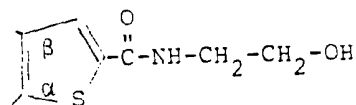
10

hvor

R_1 og n har ovennevnte betydning og

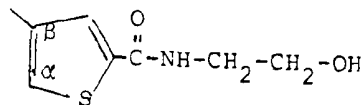
B betyr en gruppe med de generelle formler

15



(V)

eller



(VI)

20

cykliseres ved behandling med et vannuttrekkende reagens under dannelse av oksazolringen.

25

Det i denne beskrivelse anvendte uttrykk $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -alkyl betegner rettlinjert eller forgrenede hydrokarbongrupper med 1 til 4 karbonatomer, som f.eks. metyl, etyl, propyl, isopropyl, butyl, tert.-butyl.

30

De av foretrukket gruppe av forbindelse med formel I betyr R_1 , metyl eller etyl, idet metyl er spesielt foretrukket, og n betyr foretrukket tall 7.

En spesielt foretrukket gruppe innen forbindelsen med den generelle formel I, er den hvori A betyr en 5-(4,5-dihydro-2-oksazolyl)-tienylgruppe med formel II, som i α -stilling til svovelatomet er forbundet med isoksazolyl, alkylloksyresten.

Spesielt foretrukkede enkeltforbindelser er

5- $(7-(5-(4,5\text{-dihydro-2-oksazolyl})-2\text{-tienyl})\text{oksyheptyl})-3\text{-metyl-isoksazol}$ og 5- $(7-(2-(4,5\text{-dihydro-2-oksazol})-4\text{-tienyl})\text{oksyheptyl})-3\text{-metyl-isoksazol}$.

Omsetningen ifølge oppfinnelsen kan foregå i nærvær eller fravær av et inert organisk oppløsningsmiddel.

Gjennomføres omsetningen i nærvær av et oppløsningsmiddel, egner det seg som sådan eksempelvis hydrokarboner som benzen, toluen, xylen, halogenerte hydrokarboner, som kloroform, klorbenzen, metylenklorid, karbontetraklorid, etere, som dioksan, tetrahydrofuran, dimetylformamid, o.l., eller blandinger av slike oppløsningsmidler. Som vannuttrekkende middel kommer det derved på tale for slike cycliseringer vanligvis anvendte reagenser, eksempelvis fosforoksyklorid, fosforpentaklorid, tionylklorid, o.l. Ved vannuttrekkende reagens kan det hertil anvendes ekvivalente mengder eller i et lite overskudd, eksempelvis i mengder på 1,1 til 3 mol pr. mol av forbindelse med formel IV. Omsetningen foregår ved -20°C til $+10^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis ved -5°C til $+5^{\circ}\text{C}$.

I en spesielt foretrukket utførelsesform av fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen, cycliseres forbindelsene med den generelle formel IV i fravær av et spesielt oppløsningsmiddel ved behandling med et overskudd av et flytende vannuttrekkende reagens som i dette tilfellet samtidig tjener som oppløsningsmiddel ved -30°C til $+10^{\circ}\text{C}$, fortrinnsvis -5°C til $+5^{\circ}\text{C}$, mest foretrukket i isbad ved ca. 0°C . Egnede reagenser for dette formål er igjen fosforoksyklorid eller tionylklorid, idet det har vist seg helt spesielt fordelaktig anvendelsen av tionylklorid.

De for fremgangsmåten ifølge oppfinnelsen anvendte utgangsforbindelser med den generelle formel IV, kan fremstilles idet det gås ut fra kjente produkter på i og for seg kjent måte. Spesielt kan de syntetiseres i henhold til følgende

164352

4

reaksjonsskjema, og de spesifikke angivelser i eksemplene.

5 I det følgende reaksjonsskjema har R_1 og n samme betydning
som for formel I. Ifølge den i reaksjonsskjema viste reaksjonsrekkefølge kan såvel fremstilles forbindelser med den generelle formel IV, hvori B betyr en gruppe med formel V, som også forbindelser med den generelle formel IV, hvori B betyr en gruppe med formel VI. Følgelig er i formel X, XI, 10 XIa og XIII i reaksjonsskjemaet hydroksy- resp. isoksazolyl-alkyloksyresten enten i α - eller i β -stilling, forbundet med tienylgrupper.

15

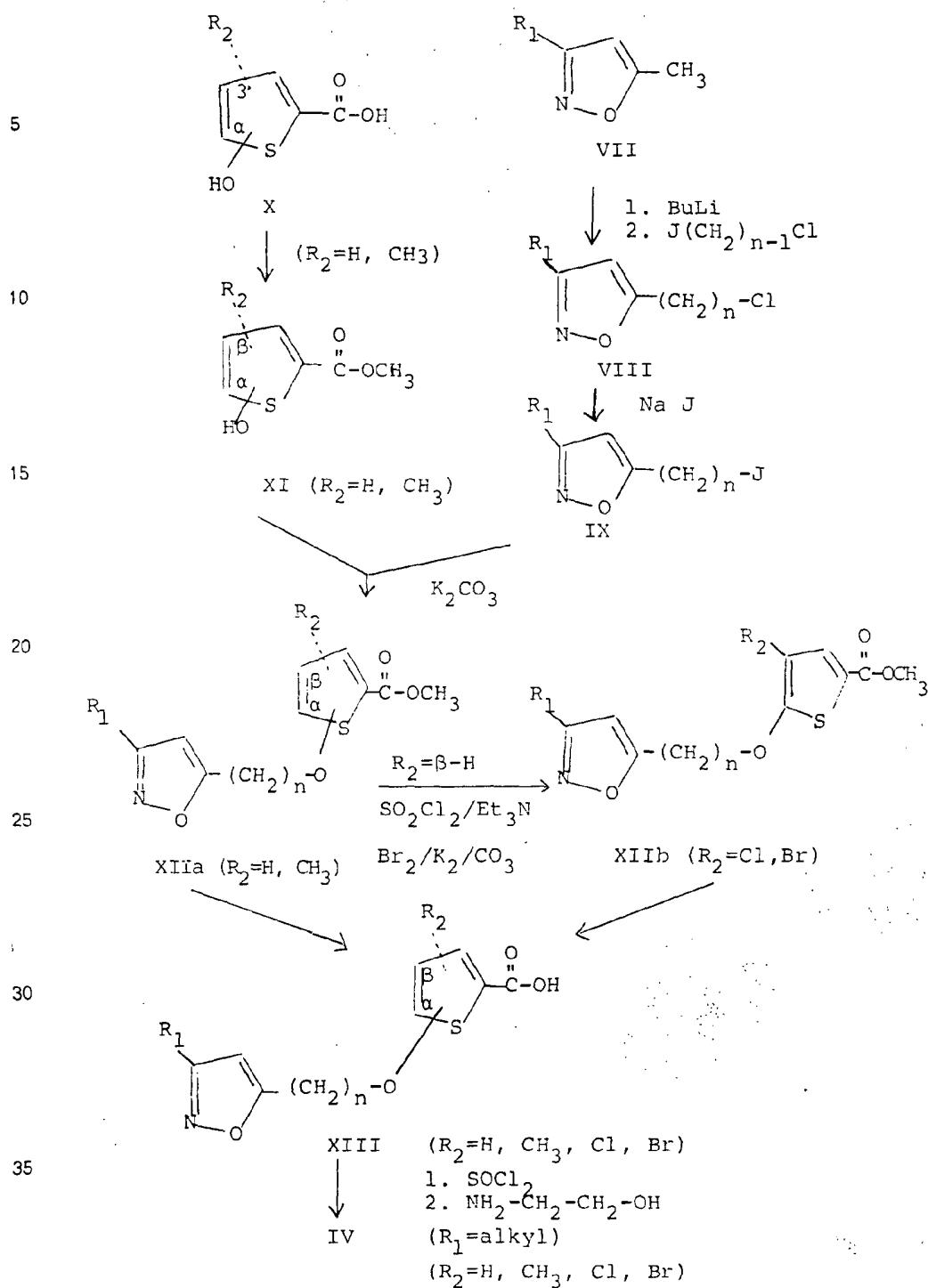
20

25

30

35

Reaksjonsskjema



164352

6

Forbindelsene med den generelle formel I, har en antiinfektiv, spesielt en utpreget antiviral virkning. Disse verdifulle farmakologiske egenskaper kan bestemmes in vitro og in vivo under anvendelse av standardmetoder. Der-
ved viser forbindelsene med den generelle formel I spesielt mot forskjellige typer av enterovirer, picornavirer og rhinovirer fremragende virkning og kan derfor anvendes i humanmedisin til behandling og profylakse over virussykdommer.

10 Til undersøkelse av de antivirale egenskaper ble det anvendt følgende prøvemethoder:

15 I mikrotiterplater med flat bunn ble det fremstilt serielle treganger fortynninger av oppløsninger av de stoffer som skal undersøkes i MEM (minimum essensielt medium). Like volum av de respektive virusfortynninger MEM og cellesuspensjon i MEM med 15 % FCS (føtalt kalveblodserum) ble tilsatt. Cellekonsentrasjonen ble derved valgt således at det etter 1 til
20 2 dager danner seg et konfluent celleplan. Virusfortynningene ble innstillet således at det uten tilsetning av et hemmestoff etter 3 - 4 dager opptrådte en fullstendig zytopatisk effekt.

25 Som kontroller ble det medført celle (cellekontroller), celler med virus (viruskontroller), og celler med prøvestoffene i forskjellige konsentrasjoner (toksisitetskontroll). Som minimal toksisk konsentrasjon (MTK) ble det fastslått en substanskonsentrasjon, hvor det ble iaktatt en ennå mindre
30 celletetthet enn i cellekontrollene.

Prøvestoffene ble oppløst i dimetylsulfoksyd, fortynnet i MEM og godt suspendert ved hjelp av ultralyd.

35 Forbindelsene ble undersøkt på deres antivirale virkning i et representativt tverrsnitt på rhinovirer av typen B1-80, echovirer type B-9 og poliovirer type 2, og

dermed fastslås en minimal hemmekonsentrasjon (MHK i $\mu\text{g/ml}$).

FORSØKSRAPPORT

5 I denne som standard-metode kjente virushemmeprøve, ble det
for bestemmelse av antivirale egenskaper testet følgende
forbindelser: 5-(7-(5-(4,5-dihydro-2-oksazolyl)-2-tienyl)oksy-
heptyl)-3-metyl-isoksazol (forbindelse A), 5-(7-(2-(4,5-dihy-
dro-2-oksazolyl)-4-tienyl)oksyheptyl)-3-metyl-isoksazol (for-
10 bindelse B) og 5-(7-(4-(4,5-dihydro-2-oksazolyl)fenoksy)heptyl)-
3-metylisoksazol (forbindelse C), som beskrevet ovenfor. MHK-
og MTK-verdiene ble dermed bestemt (tabell 1).

15

TABELL 1

Minimal hemmekonsentrasjon (MHK, $\mu\text{g/ml}$)

20	Organisme	Serotype	Forb. A	Forb. B	Forb. C
	Rhino	Type 3	0,03	0,1	1,0
	Rhino	Type 16	0,3	1,0	3,0
	Rhino	Type 26	0,3	1,0	1,0
	Rhino	Type 32	1,0	3,0	3,0
25	Rhino	Type 37	0,03	0,03	0,3
	Rhino	Type 48	0,1	1,0	1,0
	Rhino	Type 55	0,3	0,3	1,0
	Rhino	Type 81	0,1	0,3	1,0
	Rhino	Type 82	0,3	1,0	3,0
30	Rhino	Type 88	0,3	0,3	1,0
	Echo	Type B9	0,03	1,0	0,1
	Polio	Type 2	0,1	1,0	3,0
	MTK ¹		10	10	10

35

1: MTK: Minimal toksisk konsentrasjon i $\mu\text{g/ml}$

Som det fremgår av tabell 1, er forbindelse A, forbindelsen i eksempel 1, tydelig overlegen i forhold til forbindelse C, analogiforbindelsen i EP-A 137.242. Forbindelse B (forbindelsen i eksempel 3) er overlegen i forhold til forbindelse C i 8 virusstammer (Rhino-typene 3, 16, 37, 55, 81, 82 og 88 og poliotype 2); i 3 stammer (Rhinotypene 26, 32 og 48) er virkningen lik og i en virusstamme (Echo-type B9) er forbindelsen C overlegen i forhold til forbindelse B. Dette betyr at forbindelse B har et tydelig bedre virkningsspektrum enn forbindelse C.

Celletoksisiteten til alle tre forbindelsene er like.

- 15 I forhold til vanlige forbindelser med antivirale egenskaper har forbindelsen ifølge oppfinnelsen den fordel av forbedret lipofile egenskaper som muliggjør overvinning av blodhjerne-skranken.
- 20 Forbindelsene med den generelle formel I kan finne anvendelse som helbredelsesmiddel, f.eks. i form av farmasøytiske preparater som inneholder dem i blanding med et for det enterale eller parenterale applikasjon egnede farmasøytisk organisk eller uorganisk inerte hjelpe- og/eller bærematerialer,
- 25 som f.eks. farmasøytiske tålbare oppløsningsmidler, gelatiner, gummi arabicum, melkesukker, stivelse, magnesiumstearat, talkum, planteoljer, polyetylenglykoler, vaseliner o.l. De farmasøytiske preprater kan foreligge i fast form, eksempelvis som tabletter, drageer, suppositorier, kapsler o.l., i halvfast
- 30 form, spesielt som salter eller i flytende form, spesielt som oppløsninger, suspensjoner eller emulsjoner. Eventuelt er de sterilisert og inneholder hjelpestoffer som konserverings-, stabiliserings- eller emulgeringsmidler, salter til endring av det osmotiske trykk o.l.

35

Eksempelvis kan farmasøytiske preparater inneholde forbindelser i kombinasjon med andre terapeutisk verdifulle stoffer,

eksempelvis med andre antiinfektive eller antivirale virksomme stoffer. Med disse kan forbindelsen eksempelvis sammen med de ovenfor angitte hjelpe- og/eller bærestoffer formuleres til kombinasjonspreparater.

Oppfinnelsen skal forklares nærmere ved hjelp av noen eksempler.

Eksempel 1

5-(7-(5-(4,5-dihydro-2-oksazol)-2-tienyl)oksoheptyl)-3-metyl-isoksazol.

0,60 g (1,64 mmol) N-(2-hydroksyetyl)-5-(7-(3-metyl-5-isoksazolyl)-heptyloksy)-2-tiofenkarboksylsyreamid (IV) innføres i 2,5 ml tionylklorid ved 0°C, og omrøres 15 minutter ved 0°C, og deretter fjernes overskytende tionylklorid i vakuum. Residuet fordeles mellom mettet natriumhydrogenkarbonatoppløsning og etylacetat. Det ekstraheres ennå 2 ganger med etylacetat, de forenede organiske faser tørkes over natriumsulfat/aktivkull og inndampes.

Råproduktet: (0,52 g gule krystaller) renses søylekromatografisk (1:35, kiselgel 60, kornstørrelse 0,040-0,063, elueringsmiddel: etylacetat, petroleter = 3:1).

Utbytte: 0,29 g farveløse krystaller (50,7 % av det teoretiske)

Sm.p. = 69-70°C (diisopropyleter).

Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger:

5-(7-klorheptyl)-3-metyl-isoksazol (VIII)

21,0 g (0,216 mol) 3,5-dimetylisoksazol (VII, fremstillet ifølge C. Kashima et al., Bull. Chem. Soc. Jap. 46, 310, 1973) oppløses i 200 ml abs. THF, oppløsningen avkjøles til -80°C, og ved denne temperatur tildryppes 160 ml n-butyllitium (1,35

164352

10

m oppløsning i n-heksan, 0,216 mol) i løpet av 40 minutter.
Det omrøres ennå i 15 minutter ved temperatur under -75°C .

5 Reaksjonsblandingen tildryppes deretter til en oppløsning av
53,5 g (0,217 mol) 1-jod-klorheksan (fremstilt ifølge W.F.
Huber, J. Am. Chem. Soc. 73, 2730, 1951) i 150 ml abs. THF,
således at temperaturen ikke overstiger -60°C . Etter av-
sluttet tilsetning omrøres 15 minutter ved -60°C , og løs opp-
10 varmes til værelsestemperatur.

Reaksjonsblandingen fordeles mellom metylenklorid og 0,2 n
HCl, den vandige fase ekstraheres ennå tre ganger med metylen-
klorid, de forenede organiske faser tørkes over natriumsulfat
15 og inndampes. Råproduktet (ca. 45 g) destilleres porsjonsvis
i kulerør (luftbadtemperatur $80^{\circ}\text{C}/0,2$ mbar).

Utbytte: 26,9 g gulaktig olje.

20 5-(7-(3-metyl-5-isoksazolyl)heptyloksy)-2-tiofenkarboksylsyre-
metylester (XIIa).

9,3 g (43,1 mmol) 5-(7-klorheptyl)-3-metyl-isoksazol og 7,12 g
(47,4 mmol) natriumjodid oppvarmes i 60 ml abs. aceton 24
timer under tilbakeløp. Deretter avkjøles, utfelt NaCl fra-
25 siges, vaskes med litt aceton og filtratet blandes med 7,16 g
(45,3 mmol) 5-hydroksy-2-tiofenkarboksylsyremetylester (XI)
og 13,1 g (94,8 mmol) kaliumkarbonat. Det oppvarmes 2 timer
under tilbakeløp, avkjøles og inndampes best mulig. Residuet
fordeles mellom vann og eter, og den vandige fase ekstraheres
30 to ganger med eter. De forenede organiske faser vaskes med
litt mettet natriumhydrogensulfitoppløsning, tørkes over na-
triumsulfat/aktivkull og inndampes.

Råproduktet (11,9 g, 82 % av det teoretiske) omkrystalliseres
35 fra diisopropyleter.

Utbytte: 5,2 g lysrosa krystaller (35,5 % av det teoretiske).
Sm.p.: $55-56^{\circ}\text{C}$ (diisopropyleter).

5-(7-(3-metyl-5-isoksazolyl)heptyloksy)-2-tiofenkarboksylsyre
(XII).

- 0,98 g (2,90 mmol) 5-(7-(3-metyl-5-isoksazol)heptyloksy)-2-tiofenkarboksylsyremetylester oppvarmes i 8 ml etanol og 4 ml vann under tilbakesløp og i denne oppløsning dryppes 0,18 g (3,19 mmol) KOH oppløst i 6 ml vann og 4 ml etanol i løpet av 10 minutter. Deretter oppvarmes ennå 2,5 time under tilbakesløp.
- Etter avkjølingen inndampes den største del, fordeles mellom vann og eter, og den vandige fase frigjøres med 2-n HCl til pH 1,5. Det ekstraheres tre ganger med til sammen 80 ml eter, de forenede organiske faser tørkes over natriumsulfat/aktivkull, og inndampes.
- Utbytte: 0,90 g farveløse krystaller (95,8 % av det teoretiske).
Sm.p: 96-97°C (diisopropyleter).

N-(2-hydroksyetyl)-5(7-(3-metyl-5-isoksazolyl)heptyloksy)-2-tiofenkarboksylsyreamid (IV).

- Til 0,81 g (2,51 mmol) 5-(7-(3-metyl-5-isoksazolyl)heptyloksy)-2-tiofenkarboksylsyre dryppes langsomt under omrøring og avkjøling 2 ml tionylklorid idet det oppstår en klar oppløsning. Det omrøres ennå i 30 minutter ved værelsestemperatur, og deretter fjernes det overskytende tionylkloridet i vakuum. Residuet oppløses i 6 ml abs. metylenklorid, og ved en temperatur på 15°C tildryppes en oppløsning av 0,34 g (5,51 mmol) etanolamin i 5 ml abs. metylenklorid. Det omrøres ennå i 1 time ved værelsestemperatur, inndampes noe og fordeles mellom vann og etylacetat. Den vandige fase ekstraheres ennå en gang med litt etylacetat, de forenede organiske faser vaskes med vann og tørkes over natriumsulfat/aktivkull og inndampes.
- Utbytte: 0,81 g gulaktige krystaller (88,2 % av det teoretiske).
Sm.p.: 107-110°C (acetonitril).

164352

12

Eksempel 2

5- (7- (2- (4,5-dihydro-2-oksazolyl) 4-tienyl) oksyheptyl) -3-metyl-
isoksazol.

- 5 2,06 g (5,62 mmol) N-(2-hydroksyetyl)-4-(7-(3-metyl-5-isoksa-
zolyl)-heptyloksy)-2-tiofenkarboksylsyreamid (IV) innføres i
5 ml tionylklorid ved 0°C, omrøres 10 minutter ved 0°C, og der-
etter fjernes overskytende tionylklorid i vakuum uten å oppvarme.
10 Residuet fordeles mellom mettet natriumhydrogenkarbonatoppløs-
ning og etylacetat. Det ekstraheres ennå 2 ganger med etyl-
acetat, de forenede organiske faser tørkes over natriumsulfat/
aktivkull og inndampes. Den rå olje renses søylekromato-
grafisk (1:40 kiselgel 60, kornstørrelse 0,040 til 0,063, elu-
15 eringsmiddel: etylacetat:petroleter = 3:1).
Utbytte: 0,52 g gulaktige krystaller (26,5 % av det teoretiske).
Sm.p: 67 - 68°C (diisopropyleter).

- 20 Utgangsmaterialet kan fremstilles som følger.

4-hydroksy-2-tiofenkarboksylsyremetylester (XI).

- 50,0 g (0,347 mol) 4-hydroksy-2-tiofenkarboksylsyre og 58,3 g
(0,694 mol) natriumbikarbonat oppvarmes i 990 ml abs. 2-buta-
25 non under nitrogen til koking, og 43,7 g (0,347 mol) dimetyl-
sulfat tildryppes i løpet av 20 minutter. Det oppvarmes ennå
i 2,5 timer under tilbakeløp. Deretter inndampes i vakuum,
og residuet fordeles mellom mettet natriumbikarbonatoppløsning
og eter. Den vandige fase ekstraheres dessuten fem ganger med
30 hver gang 80 ml eter. De forenede organiske faser tørkes
over natriumsulfat/aktivkull, filtreres og inndampes.

Utbytte: 49,6 g gulaktige krystaller (90 %)

Sm.p: 84-85°C (diisopropyleter/petroleter).

35

5-(7-jodheptyl)-3-metyl-isoksazol (IX).

16,66 g (77,23 mmol) 5-(7-klorheptyl)-3-metyl-isoksazol (VIII) og 12,75 g (85,06 mmol) natriumjodid NaJ oppvarmes i 110 ml vannfri aceton under tilbakeløp. Etter 7 timer viser en ^1H -NMR ca. 85 %, etter 22 timer ca. 89 % omsetning. Etter 27 timer inndampes, fordeles mellom diklormetan og vann (under tilsetning av noen ml 2-n saltsyre). Den vandige fase utrystes flere ganger med til sammen 250 ml diklormetan, og den organiske fase tørkes over natriumsulfat og inndampes.

Utbytte: 22,95 g brune væsker (96,7 % av det teoretiske).

4-(7-(3-metyl-5-isoksazolyl)-heptyloksy)-2-tiofenkarboksylsyremetylester (XIIa).

6,42 g (40,60 mmol) 4-hydroksy-2-tiofenkarboksylsyremetylester (XI) og 11,88 g (38,67 mmol) 5-(7-jodheptyl)-3-metyl-isoksazol (IX) oppvarmes med 5,34 g (40,60 mmol) kaliumkarbonat (K_2CO_3) i 130 ml vannfri aceton i 8 timer under tilbakeløp. Etter henstand natten over inndampes, fordeles mellom 2-n NaOH i eter, og den vandige fase ekstraheres flere ganger med til sammen 150 ml eter. Den organiske fase tørkes over natriumsulfat/aktivkull, og inndampes.

Utbytte: 12,56 g gule krystaller (96,3 % av det teoretiske).

Sm.p: 58-60°C.

4-(7-(3-metyl-5-isoksazolyl)-heptyloksy)-2-tiofenkarboksylsyre (XIII).

11,34 g (33,61 mmol) 4-(7-(3-metyl-5-isoksazolyl)-heptyloksy)-2-tiofenkarboksylsyremetylester oppvarmes i 95 ml etanol og 45 ml vann under tilbakeløp, og i denne oppløsning dryppes 2,18 g (38,9 mmol) KOH oppløst i 70 ml vann og 46 ml etanol. Etter tre timers oppvarming under tilbakeløp, avkjøles, inndampes og residuet fordeles mellom vann og eter og den vandige fase ekstraheres etter surgjøring med 2-n HCl til pH-verdi

164352

14

1, flere ganger med eter. De forenede organiske faser tørkes over natriumsulfat/aktivkull og inndampes.

Utbytte: 9,28 g gule krystaller (85,6 % av det teoretiske).

5

Råproduktet kan anvendes direkte i neste trinn eller omkrystalliseres fra diisopropyleter hvorved det fås farveløse krystaller.

Sm.p: 110-113°C.

10

N-(2-hydroksyetyl)-4-(7-(3-metyl-5-isoksazolyl)-heptyloksy)-2-tiofenkarboksylsyreamid (IV).

15 Til 5,3 g (16,44 mmol) 4-(7-(3-metyl-5-isoksazolyl)-heptyloksy)-2-tiofenkarboksylsyre settes ved 0°C ca. 15 ml tionylklorid og omrøres 20 minutter ved værelsestemperatur. Etter frasugning ved vannstrålevakuum opptas residuet i 40 ml vannfri diklormetan, og en oppløsning av 2,2 g (36,09 mmol) etanolamin i 40 ml vannfri diklormetan tildryppes under avkjøling.

20 Etter 2 timers omrøring ved værelsestemperatur avkjøles, og fordeles mellom vann og diklormetan, idet det får bedre faseadskillelse tilsettes noe 2-n HCl. Etter tilbakerysting av begge faser tørkes den organiske fase over natriumsulfat/aktivkull og inndampes.

25

Utbytte: 5,74 g brune krystaller (95,6 % av det teoretiske).

Sm.p. 56-57°C (råprodukt, kan anvendes uten utbyttetap direkte til fremstilling av forbindelse med formel I).

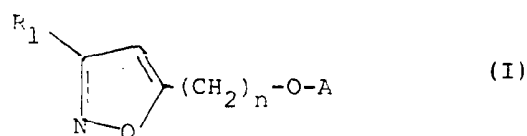
30

35

P a t e n t k r a v

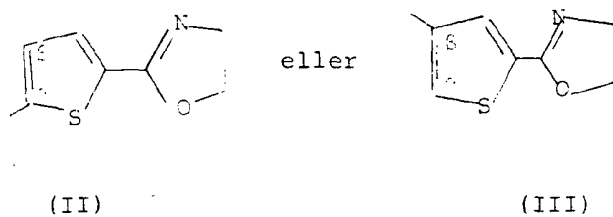
1.

5 Analogifremgangsmåte for fremstilling av farmasøytisk aktive, antivirale, sustituerte isoksazolderivater med generell formel

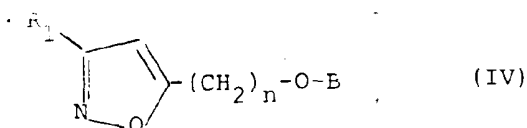


hvor

- 15 R_1 betyr (C_1-C_4) -alkyl,
 n betyr et helt tall 6, 7 eller 8 og
 A betyr en gruppe med de generelle formler



30 k a r a k t e r i s e r t v e d a t e n f o r b i n d e l s e m e d d e n g e n e r e l l e f o r m e l



164352

16

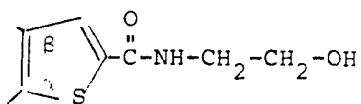
hvor

R_1 og n har overnevnte betydning og

B betyr en gruppe med de generelle formler

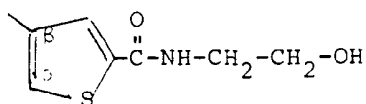
5

10



(V)

eller



(VI)

15

cykliseres ved behandling med et vannuttrekkende reagens under dannelse av oksazolringen.

20

25

30

35