



(12) PATENTSKRIFT

Patent- og
Varemærkestyrelsen

(51) Int.Cl.⁷: C 07 D 413/12 C 07 D 261/08 C 07 D 417/12 // (C 07 D 417/12 C 07 D 261:00
C 07 D 285:00) (C 07 D 413/12 C 07 D 261:00 C 07 D 333:00) (C 07 D 413/12
C 07 D 261:00 C 07 D 307:00) (C 07 D 413/12 C 07 D 261:00 C 07 D 271:00)
(C 07 D 413/12 C 07 D 261:00 C 07 D 263:00) (C 07 D 413/12 C 07 D 207:00
C 07 D 261:00) (C 07 D 413/12 C 07 D 213:00 C 07 D 261:00) (C 07 D 413/12
C 07 D 235:00 C 07 D 261:00) (C 07 D 413/12 C 07 D 257:00 C 07 D 261:00)
(C 07 D 413/12 C 07 D 261:00 C 07 D 317:00)

(21) Patentansøgning nr: PA 1986 03130

(22) Indleveringsdag: 1986-07-01

(24) Løbedag: 1986-07-01

(41) Alm. tilgængelig: 1987-01-03

(45) Patentets meddelelse bkg. den: 2000-12-04

(30) Prioritet: 1985-07-02 US 751348

(73) Patenthaver: SANOFI-SYNTHELABO, 174 Avenue de France, F-75013 Paris, Frankrig

(72) Opfinder: Guy Dominic Diana, Box 192, Garfield Road, East Nassau, New York, USA
Philip Michael Carabateas, R.D. 1, Nassau, New York, USA

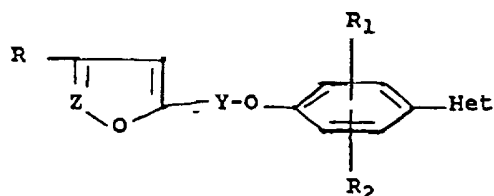
(74) Fuldmægtig: Hofman-Bang A/S, Hans Bekkevolds Allé 7, 2900 Hellerup, Danmark

(54) Benævnelse: **Phenoxyalkylisoxazol- eller -furanforbindelse, fremgangsmåde til fremstilling deraf og antivirale farmaceutiske præparater indeholdende en sådan**

(56) Fremdragne publikationer:
EP A2 0137241

(57) Sammendrag:

Phenoxyalkylisoxazoler og -furaner med formelen



I

hvor y er en alkylenbro, Z er N eller HC, R er H eller alkyl, forudsat at hvis Z er N, er R alkyl; R₁ og R₂ er begge hydrogen, halogen, methyl, nitro, alkoxy-carbonyl eller trifluormethyl, og Het er en heterocyclisk gruppe og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf beskrives.

Forbindelserne er lægemidler med antivirale egenskaber. Forbindelserne fremstilles ved forskellige fremgangsmåder.

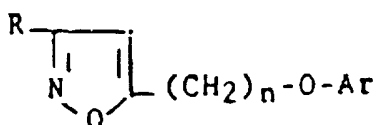
Phenoxyalkylisoxazol- eller -furanforbindelse, fremgangsmåde til fremstilling deraf, mellemprodukt til brug ved fremgangsmåden og antivirale farmaceutiske præparater indeholdende en sådan

- 5 Den foreliggende opfindelse angår hidtil ukendte heterocycliske substituerede phenoxyalkylisoxazoler og -furaner, fremgangsmåde til fremstilling heraf, et mellemprodukt til brug ved fremstillingen og farmaceutiske præparater indeholdende disse antivirale midler.

10

Europæisk patentansøgning nr. 111 345 (US patentskrift nr. 4 451 476) omhandler antivirale aktive forbindelser med formlen

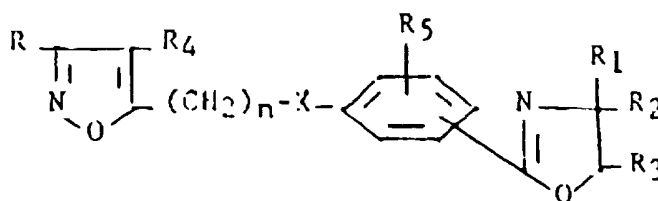
15



- 20 hvori R betegner alkyl med 1-3 carbonatomer, n er et helt tal fra 4 til 8; og Ar betegner phenyl eller phenyl substitueret med 1 eller 2 substituenten valgt blandt halogen, lavere alkyl, lavere alkoxy, nitro, cyano, carboxy, lavere alkokycarbonyl, lavere alkanoyl, 1-oximino lavere
25 alkyl, hydrazinocarbonyl, carbamyl og N,N-di-lavere alkylcarbamyl.

Europæisk patentsøgning nr. 137 242 omhandler antivirale aktive forbindelser med formlen

30



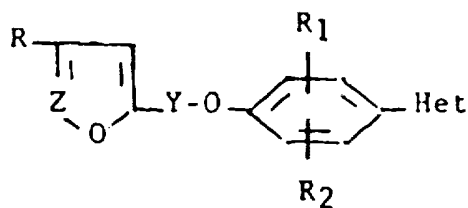
35

- hvor R , R_1 , R_2 , R_3 og R_4 hver især betegner hydrogen eller alkyl med 1-3 carbonatomer eventuelt substitueret med hydroxy, lavere alkanoyloxy, lavere alkoxy, chlor eller $N=Z$, hvor $N=Z$ betegner amino, lavere alkanoylamino, lavere alkylamino, di lavere alkylamino, 1-pyrrolidinyl, 1-piperidinyl eller morpholinyl, forudsat at R er forskellig fra hydrogen;
- R_5 betegner hydrogen, lavere alkyl, halogen, nitro, lavere alkoxy, lavere alkylthio eller trifluormethyl;
- 10 X er O eller en enkeltbinding; og
 n er et tal fra 3 til 9,
og farmaceutisk acceptable syreadditionssalte heraf.

- Det har nu overraskende vist sig, at 4,5-dihydrooxazol-
- 15 forbindelser substitueret med andre helt strukturelt forskellige heterocycliske ringe end de i EP 137 242 nævnte også udviser antiviral virkning. Sådanne nye terapeutiske antivirale forbindelser er af stor betydning indenfor klinikken, da der til stadighed er behov for nye midler
- 20 overfor nye virusinfektioner, idet man ofte ser mutation af kendte virus, og da udbudet af virkelig aktive antivirale midler stadig er ringe.

- Herudover udviser de omhandlede forbindelser en forbløf-
- 25 fende syrestabilitet, hvilket er af betydning ved administrering af perorale præparater, og hvilket bevirker, at den fysiske formulering af perorale præparater forenkles. Resultater over undersøgelse af syrestabiliteten er angivet efter de biologiske forsøgsresultater.

- 30 Den foreliggende opfindelse tilvejebringer således forbindelser med formlen I



I

hvor Y er alkylenbro på 3-9 carbonatomer;

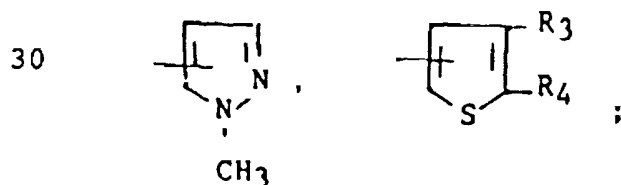
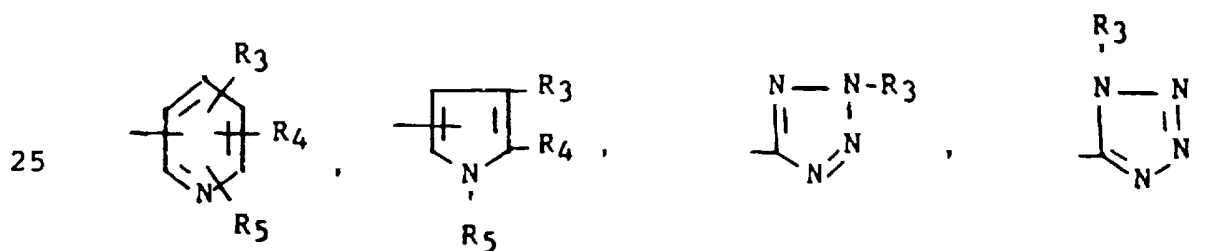
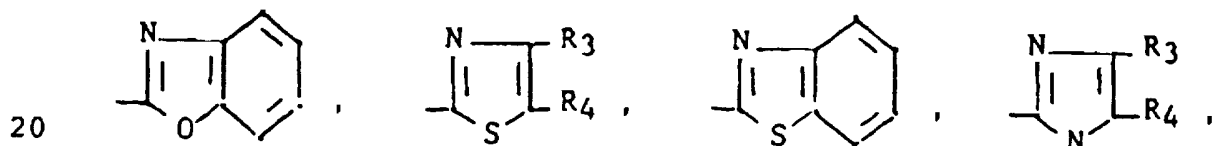
Z betegner N eller HC;

10 R betegner hydrogen eller lavere alkyl med 1-3 carbonatomer forudsat at dersom Z betegner N, betegner R lavere alkyl;

R₁ og R₂ betegner hydrogen, halogen, methyl, nitro, lavere alkoxy-carbonyl med 2-4 carbonatomer eller trifluor-

15 methyl; og

Het betegner:



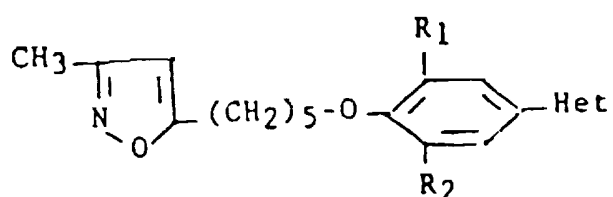
og

R_3 , R_4 og R_5 betegner hydrogen eller lavere alkyl med 1-3 carbonatomer; og

farmaceutisk acceptable syreadditionssalte af de basiske
5 forbindelser.

En foretrukken omhandlet gruppe forbindelser med formlen I er de med formlen

10

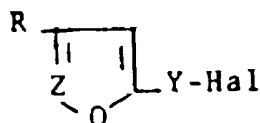


15

Præparater til at bekæmpe virus omfatter en antiviral effektiv mængde af en forbindelse med formlen I eller II
sammen med et passende bærestof eller et fortyndingsmid-
20 del.

Man kan fremstille en forbindelse med formlen I ved at omsætte en forbindelse med formlen

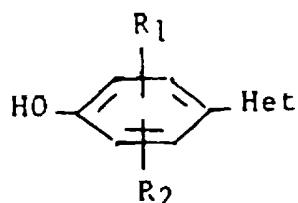
25



III

30 hvori Hal betegner chlor eller brom eller iod, med et alkalimetalsalt af en forbindelse med formlen

35

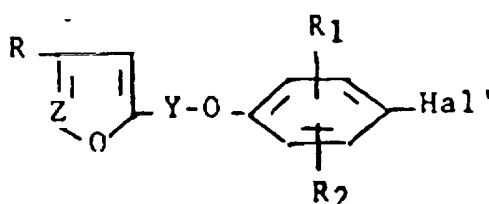


IV

5

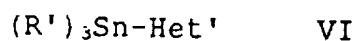
Man kan også fremstille en forbindelse med formelen I ved at omsætte en forbindelse med formelen

10



V

15 hvori Hal' betegner brom eller iod, med en forbindelse med formelen



20 hvor R' betegner lavere alkyl med 1-6 carbonatomer, og Het' betegner en vilkårlig af de aromatiske angivne heterocycliske forbindelser omfattet af definitionen for Het i formelen I; i nærværelse af en palladiumkomplekskatalysator.

25

Opfindelsen omfatter også mellemprodukter med formelen V, hvor R, Y og Z har ovenfor angivne betydninger; R₁ og R₂ betegner halogen, methyl, nitro, lavere alkoxy-carbonyl eller trifluormethyl; og Hal' betegner brom eller iod.

30

Forbindelserne med formelen I, hvori Het betegner en nitrogenholdig heterocyclisk gruppe, er tilstrækkelig basiske til at danne stabile syreadditionssalte med stærke syrer, også disse salte finder inden for den foreliggende opfindelses rammer. Arten af syreadditionssaltet er
35 ikke afgørende, forudsat at det stammer fra en syre, hvis

anion i det væsentlige ikke er toksisk for den dyriske organisme. Eksempler på velegnede syreadditionssalte omfatter hydrochloridet, hydrobromidet, sulfatet, det sure sulfat, maleatet, citratet, tartratet, methansulfonatet, 5 p-toluensulfonatet, dodecylsulfatet, cyclohexansulfonatet og lignende.

Når udtrykket halogen anvendes, definerer substituenterne R_1 og R_2 en vilkårlig af de fire almindelige halogener 10 fluor, chlor, brom eller iod; og udtrykket lavere alkoxy-carbonyl omfatter grupper, der har fra 2-4 carbonatomer.

Fremgangsmåden til fremstilling af forbindelserne med formelen I ved omsætning af mellemprodukterne med formel 15 III og IV foregår ved at opvarme reaktanterne i et inert opløsningsmiddel i nærværelse af en alkalimetalbase, f.eks. kaliumcarbonat eller kaliumhydroxid ved en temperatur på mellem ca. 50 °C og 150 °C.

20 Mellemprodukterne med formelen III, hvor Z betegner N, fremstilles let ved at omsætte et alkalimetalderivat af en isoxazol med formelen:



med et dihalogenid, Hal-Y'-Hal, hvor Y' betegner et alky- 30 len med 2-8 carbonatomer. Dette alkalimetalderivat fremstilles in situ ved behandling af forbindelsen med formelen VII med en organoalkalimetalbase under vandfri betingelser. Foretrukne organoalkalimetalbaser er butyllithium og lithiumdiisopropylamin.

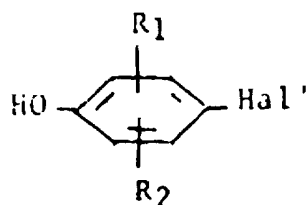
Mellemprodukterne med formlen III, hvor Z betegner HC, fremstilles ud fra den passende omega-(2-furan)alkansyre ved reduktion til den tilsvarende alkohol og ombytning af hydroxygruppen med halogen, eller ved direkte alkylering af furan med et dihalogenid Hal-Y-Hal i nærværelse af en stærk base som butyllithium.

Mellemprodukterne med formlen IV er en generisk velkendt klasse omfattende heterocycliske substituerede phenoler, der er fremstillet som beskrevet generelt nedenfor og i de specielle eksempler.

En alternativ fremgangsmåde omfatter omsætning af forbindelserne med formlen V og VI, idet fremgangsmåden udføres under anvendelse af omtrent ækvimolære mængder af reaktanterne i et inert opløsningsmiddel ved en temperatur mellem ca. 50 og 100 °C, bekvemt ved opløsningsmidlets tilbagesvalingstemperatur. Omsætningen er løbet til ende i løbet af 5-24 timer. Palladiumkomplekskatalysatoren, der forefindes i indtil ca. 5 mol-%, kan være en vilkårlig af de katalysatorer, der er velkendte til at udføre tværbinding af organotinforbindelser med organiske halogenider (se f.eks. Kosugi et al., Bull. Chem. Soc. Japan 59, 677-679 (1986), f.eks. $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$, $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$, $\text{PdCl}_2[\text{P}(\text{o-tolyl})_3]_2$, $\text{PdCl}_2+2\text{P}(\text{OEt})_3$ og $\text{PdCl}_2(\text{PhCN})_2$. En foretrukken katalysator er dichlorbis(triphenylphosphin)palladium [$\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$].

Mellemprodukterne med formlen V fremstilles ved at omsætte et alkalimetalsalt af en phenol med formlen

5



VIII

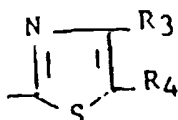
med en forbindelse med formelen III ved en fremgangsmåde,
 10 der er analog med omsætningen af III med IV.

Orgonatinreagenserne med formelen VI fremstilles ved
 kendte metoder, der omfatter omsætning af et tri-lavere-
 alkyltinhalogenid med en usubstitueret aromatisk hetero-
 15 cyclus i nærværelse af en stærk base som butyllithium un-
 der vandfri betingelser. Trialkyltingruppen går ind den
 mest reaktive stilling på den heterocycliske ring; imid-
 lertid kan trialkyltingruppen rettes mod andre stillinger
 i den heterocycliske ring ved anvendelse af passende sub-
 20 stituerede heterocycler.

Visse af de omhandlede forbindelser kan fremstilles ved
 opbygning af Het-ringen ud fra mellemprodukterne, der in-
 deholder en cyano- eller formylgruppe på phenylringen på
 25 følgende måde:

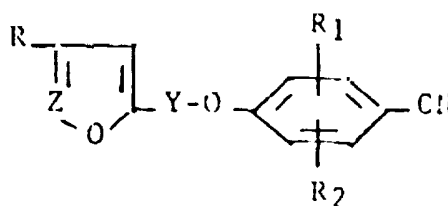
Forbindelser med formelen I, hvor Het betegner en 2-thia-
 zolylgruppe

30



35 fremstilles ud fra de tilsvarende cyanophenylforbindelser
 med formelen IX

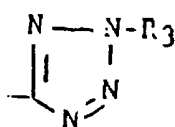
5



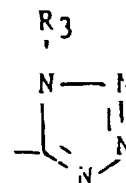
IX

- 10 ved omdannelse af sidstnævnte til det tilsvarende thiamid med hydrogensulfid i pyridin og omsætning af thiamidet med en halogenalkanon $R_3CH(Hal)CO-R_4$.

15 Forbindelserne med formlen I, hvor Het betegner en tetrazolgruppe



eller



20

- fremstilles ud fra de tilsvarende cyanophenylforbindelser med formlen IX ved omsætning af disse med natriumazid til opnåelse af en tetrazol, dersom R_3 betegner hydrogen. Behandling af sidstnævnte med et lavere alkylhalogenid i
 25 nærværelse af en base giver begge isomere tetrazoler, hvor R_3 betegner lavere alkyl.

Strukturen af de omhandlede forbindelser er kortlagt ved syntesemetoderne, ved elementaranalyse og ved infrarøde
 30 og kernemagnetiske resonansspektre.

Følgende eksempler illustrerer opfindelsen nærmere.

EKSEMPEL 1a) 2,6-Dichlor-4-iodphenyl-trimethylsilylether

- 5 En blanding af 5,25 g 2,6-dichlor-4-iodphenol og 2,0 ml (1 ækvivalent) di(trimethylsilyl)amin opvarmedes 3 timer med tilbagesvaling. Den fremstillede trimethylsilylether, der opnåedes i det væsentlige i kvantitativt udbytte, anvendtes uden yderligere oprensning ved næste omsætning.

10

b) 2,6-Dichlor-4-(2-thienyl)phenol [IV; R₁ og R₂ = Cl, Het = 2-thienyl]

- 15 Til en opløsning af 1,7 g thiophen i 20 ml ether ved 0 °C under nitrogen sættes 1,9 ml 10,5 M n-butyllithium. Blandingen henstod 1 time ved stuetemperatur og afkøledes derefter til -20 °C. Cupriodid (3,8 g) tilsættes derefter, og blandingen henstod for at opvarmes til 0 °C, og opløsningsmidlet fjernes i vakuum. Til remanensen sættes
20 20 ml tør pyridin og 7,2 ml 2,6-dichlor-4-iodphenyltrimethylsilylether. Blandingen opvarmedes 3 1/2 time ved tilbagesvaling, og forbindelsen isoleredes og rensedes ved flash filtrering (5:1 hexan:ethylacetat, silicagel) til opnåelse af 2,3 g (47%) 2,6-dichlor-4-(2-thienyl)phenol som et gult fast materiale.
25

c) 5-(5[2,6-Dichlor-4-(2-thienyl)phenoxy]pentyl)-3-methylisoxazol [II; R₁ og R₂ = Cl, Het = 2-thienyl].

- 30 En opløsning af 2,3 g 2,6-dichlor-4-(2-thienyl)phenol, 2,2 g 5-(5-brompentyl)-3-methylisoxazol og 0,7 g kaliumhydroxid i 50 ml acetonitril opvarmedes 5 timer med tilbagesvaling. Filtrering, koncentrering og flash chromatografi (4:1 hexan:ethylacetat) gav 4,3 g af en lysegul
35 olie, der omkrystalliseredes med isopropylacetat-hexan, hvorved der opnåedes 1,8 g (49%) 5-(5[2,6-dichlor-4-(2-

thienyl)phenoxy]pentyl)-3-methylisoxazol, et lysegult fast materiale, der smeltede ved 45-47 °C ved yderligere omkrystallisation med isopropylacetat-hexan.

- 5 Mellemproduktet 5-(5-brompentyl)-3-methylisoxazol fremstilledes ved kendte metoder ud fra 1,4 dibrombutan og lithiumsaltet af 3,5-dimethylisoxazol fremstillet in situ med n-butyllithium og diisopropylamin i tetrahydrofuranopløsning.

10

- 5-(5-brompentyl)3-methylisoxazolen kan erstattes af den homologe 5-(7-bromheptyl)-3-methylisoxazol eller 5-(9-bromnonyl)-3-methylisoxazol til fremstilling af henholdsvis 5-(3-[2,6-dichlor-4-(2-thienyl)phenoxy]propyl)-3-methylisoxazol [I; Y = (CH₂)₃, Z = N, R = CH₃, R₁ = 2-Cl, R₂ = 5-Cl, Het = 2-thienyl], 5-(7-[2,6-dichlor-4-(2-thienyl)phenoxy]heptyl)-3-methylisoxazol [I; Y = (CH₂)₇, Z = N, R = CH₃, R₁ = 2-Cl, R₂ = 5-Cl, Het = 2-thienyl], eller 5-(9-[2,6-dichlor-4-(2-thienyl)phenoxy]nonyl)-3-methylisoxazol [I; Y = (CH₂)₉, Z = N, R = CH₃, R₁ = 2-Cl, R₂ = 5-Cl, Het = 2-thienyl].
- 15
- 20

- 2,6-dichlor-4-(2-thienyl)phenol kan omsættes med 2-(5-brompentyl)furan (fremstillet ud fra furan og 1,5-dibrompentan) som beskrevet i eksempel 1 (c) til opnåelse af 2-(5-[3,5-dichlor-4-(2-thienyl)phenoxy]pentyl)furan [I; Y = (CH₂)₅, Z = HC, R = CH₃, R₁ = 2-Cl, R₂ = 5-Cl, Het = 2-thienyl].
- 25

30 EKSEMPEL 2

a) 4-(2-Thienyl)phenol [IV; R₁ og R₂ = H, Het = 2-thienyl]

- 35 Til en opløsning af 8,80 g 2-(4-methoxyphenyl)thiophen (fremstillet ud fra 2-thienylmagnesiumbromid og p-iodani-

sol) og 5,4 ml propanthiol i 100 ml tør dimethylformamid
sattes forsigtigt 7,00 g 35% kaliumhydrid i mineralsk
olie. Reaktionsblandingen opvarmedes med tilbagesvaling
under nitrogen i 16 timer. Isolering af den fremstillede
5 forbindelse gav efter omkrystallisation 2,42 g 4-(2-thio-
nyl)phenol som et gult pulver.

b) 3-Methyl-5-[5-(4-(2-thienyl)phenoxy)pentyl]isoxazol
[II; R_1 og R_2 = H, Het = 2-thienyl]

10

Forbindelsen fremstilles ud fra 2,42 g 4-(2-thie-
nyl)phenol og 5-(5-brompentyl)-3-methylisoxazol, og
herved opnåedes et udbytte på 38% 1,7 g off-white fast
stof med et smeltepunkt 105-107 °C (fra isopropylacetat-
15 hexan).

EKSEMPEL 3

a) 2-(4-Methoxyphenyl)-4,5-dimethylthiazol

20

Til en omrørt blanding af 65,1 g (4-methoxy)thiobenzamid
og 156 ml ethanol sattes dråbevis 50,1 g 3-chlor-2-buta-
non, og reaktionsblandingen opvarmedes 3 timer med tilba-
gesvaling. Yderligere 6,1 g 2-chlor-3-butanon tilsattes
25 og opvarmningen fortsatte yderligere 1 time. Reaktions-
blandingen afkøledes, 300 ml ether tilsattes, og det fa-
ste materiale der udfældede opsamledes og tørredes, hvor-
ved opnåedes 74,5 g 2-(4-methoxyphenyl)-4,5-dimethylthia-
zol i form af forbindelsens hydrochloridmonohydrat med
30 smeltepunkt 166-170 °C.

b) 4-(4,5-Dimethyl-2-thiazolyl)phenol [IV; R_1 og R_2 = H,
Het = 4,5-dimethyl-2-thiazyl)]

35 Forbindelsen fra del a) (70,7 g) sattes til 470 g pyridin
mættet med hydrogenchloridgas, og blandingen opvarmedes 2

timer med tilbagesvaling. Reaktionsblandingen udhældtes i 3000 ml isvand, der indstilledes til basisk reaktion med ammoniumhydroxid, og det faste materiale opsamledes. Dette rensedes ved omkrystallisation med toluen, hvorved
5 der opnåedes 38,8 g 4-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)phenol med smeltepunkt 194-195 °C.

c) 3-Methyl-5-[5-[4-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)phenoxy]-pentyl]isoxazol [II; R_1 og R_2 = H, Het = (4,5-dimethyl-2-
10 thiazolyl)]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 2,0 g 4-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)phenol og 2,3 g 5-(5-brompentyl)-3-methylisoxazol: Udbytte 2,5 g, smeltepunkt 96-97 °C (gule til
15 orange krystaller fra ethylacetat).

EKSEMPEL 4

a) 2-(4-Hydroxyphenyl)benzothiazol [IV; R_1 og R_2 = H, Het
20 = benzothiazol-2-yl]

En blanding af 3,7 g 2-aminothiophenol, 4,2 g 4-hydroxybenzoesyre, 4,5 g phosphorpentaoxid og 45 g methansulfonsyre omrøres 1 time ved stuetemperatur, og opvarmedes
25 herefter 10 timer ved 90 °C. Reaktionsblandingen udhældtes langsomt i 750 ml 5% natriumbicarbonatopløsning. Det faste udfældede materiale opsamledes og tørredes, hvorved opnåedes 7,0 g 2-(4-hydroxyphenyl)benzothiazol.

30 b) 2-[4-[[5-(3-methyl-5-isoxazol)pentyl]oxy]phenyl]-benzothiazol [II; R_1 og R_2 = H, Het = benzothiazol-2-yl]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5 g 2-(4-hydroxyphenyl)benzothiazol og 5,1 g 5-(5-brompentyl)-3-methylisoxazol. Udbytte 6,9 g med smeltepunkt 120-121 °C, dersom der
35

omkrystalliseredes med triethylamin og derefter med isopropylacetat.

EKSEMPEL 5

5

a) 4-(2-Benzothiazolyl)-2-nitrophenol [IV; $R_1 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{H}$, Het = benzothiazol-2-yl].

En blanding af 14,8 g 2-aminothiophenol, 21,6 g 4-hydroxy-3-nitrobenzoesyre, 18 g phosphorpentaoxid og 180 g m-sulfonsyre opvarmedes 10 timer ved 90 °C. Reaktionsblandingen indstilledes til pH ved tilsætning af natriumbicarbonat og natriumhydroxidopløsning, og det faste materiale opsamledes. Dette omkrystalliseredes først med ethylacetat og derefter med acetonitril, hvorved der opnåedes 6,5 g af titelforbindelsen som orangebrune nåle med smeltepunkt 214-215 °C.

b) 5-[5-[4-(2-Benzothiazolyl)-2-nitrophenoxy]pentyl]-3-methylisoxazol [IV; $R_1 = \text{NO}_2$, $R_2 = \text{H}$, Het = benzothiazol-2-yl].

Forbindelsen fremstilledes ved omsætning af 4-(2-benzothiazolyl)-2-nitrophenol med 5-(5-brompentyl)-3-methylisoxazol som beskrevet i eksempel 4.

EKSEMPEL 6

5-[5-[4-(2-benzoxazolyl)phenoxy]pentyl]-3-methylisoxazol
[II; R_1 og $R_2 = \text{H}$, Het benzoxazol-2-yl]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5 g 2-(4-hydroxyphenyl)benzoxazol (fremstillet ved opvarmning af 4-hydroxyamidet med 2-aminophenol) og 11,1 g 5-(5-brompentyl)-3-methylisoxazol. Herved opnåedes 5,35 g af titelforbindelsen med smeltepunkt 96-98 °C (fra isopropylacetat).

Generel teknik A til fremstilling af organotin reaktanter

Til en opløsning af den ønskede heterocykliske forbindelse i tør ether ved 0 °C under nitrogen tilsættes n-butyllithium. Reaktionsblandingen opvarmedes 15 minutter med tilbagesvaling, afkøledes til -30 °C, og trimethyltinchlorid tilsættes. Reaktionsblandingen henstod for at lade temperaturen stige til stuetemperatur, hvorefter den udhældtes i vand. Etherlaget fraskiltes, der vaskedes med vand og hældtes gennem en aluminiumoxidsøjle, der elueredes med hexan.

Generel teknik B til fremstilling af 5-[5-(2,6-dimethyl-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol

[V; Y = (CH₂)₅, Z = N, R = CH₃, R₁ = 2-CH₃, R₂ = 6-CH₃, Hal' = I].

Forbindelsen fremstilledes ud fra 10,0 g 2,6-dimethyl-4-iodphenol, 9,4 g 5-(5-brompentyl)-3-methylisoxazol og 2,9 g kaliumhydroxid i 100 ml acetonitril som beskrevet i eksempel 1 (c) og opnåedes som en lysegul olie (15,0 g, 94%) efter chromatografi.

Generel teknik C til reaktionsprodukter af generel teknik A og B

En blanding af 5-[5-(2,6-dimethyl-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol fremstillet ved den generelle teknik A, organotin reaktant fremstillet ved den generelle teknik B og dichlorbis(triphenylphosphin)palladium i tetrahydrofuran blev opvarmet med tilbagesvaling under nitrogen i 5 timer. Reaktionsblandingen blev ekstraheret med ether og

etherekstrakterne blev vasket med vand og chromatograferet.

Generel teknik D

5

Til en opløsning af den ønskede heterocykliske forbindelse i 100 ml ether ved -78°C dryppedes under nitrogen 9,5 M n-butyllithium. Herefter tilsattes opløsningen trimethyltinchlorid i 15 ml ether afkølet til -78°C . Reaktionsblandingen filtreredes efter opvarmning til stuetemperatur og ekstraheredes med ether. Etherekstrakterne tørredes over kaliumcarbonat, koncentreredes og ledtes gennem neutral aluminiumoxid.

15 EKSEMPEL 7

a) 2-(Tributylstannyl)thiophen [VI; $\text{R}' = (\text{CH}_2)_3\text{CH}_3$, Het' = 2-thienyl].

20 Forbindelsen fremstilledes ud fra thiophen og tri(n-butyl)tinchlorid ifølge generel teknik A, og den opnåedes i det væsentlige kvantitativt udbytte i form af en svag gul olie.

25 b) 5-[5-(2,6-dimethyl-4-(2-thienyl)phenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol [II; R_1 og $\text{R}_2 = \text{CH}_3$, Het = 2-thienyl]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dimethyl-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 2-(tributylstannyl)thiophen ifølge generel teknik C, og forbindelsen opnåedes i et udbytte på 57% som et lysegult fast materiale med smeltepunkt $45-47^{\circ}\text{C}$ (fra isopropylacetat-hexan).

EKSEMPEL 8

5- $\{5-[2,5\text{-dichlor-4-(2-thienyl)phenoxy}]\text{pentyl}\}$ -3-methylisoxazol [II; R_1 og $R_2 = \text{CH}_3$, Het = 2-thienyl]

5

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dichlor-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol ifølge generel teknik C og 2-(tributylstannyl)thiophen (eksempel 7 a)), og forbindelsen opnåedes i et udbytte på 76% som et farveløst fast materiale, der smeltede ved 50-52 °C (fra isopropylacetat-hexan). Denne forbindelse er identisk med forbindelsen fra eksempel 1 c).

10

EKSEMPEL 9

15

a) 5-Methyl-2-(trimethylstannyl)thiophen [VI; $R' = \text{CH}_3$, Het' = 5-methyl-2-thienyl]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 2-methylthiophen og trimethyltinchlorid ifølge generel teknik A og opnåedes med et udbytte på 89% som en svagt gul olie $n_D^{22} = 1,5385$.

20

b) 5-{5-[2,6-dimethyl-4-(5-methyl-2-thienyl)phenoxy]pentyl}-3-methylisoxazol [II; R_1 og $R_2 = \text{CH}_3$, Het = 5-methyl-2-thienyl]

25

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dimethyl-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 5-methyl-2-(trimethylstannyl)thiophen ifølge generel teknik C og opnåedes med et udbytte på ca. 40% som et off-white fast stof med smeltepunkt 64,5-65,5 °C (fra hexan).

30

EKSEMPEL 10

a) 5-Methyl-2-(tributylstannyl)thiophen [VI; R' = (CH₂)₃CH₃, Het' = 5-methyl-2-thienyl].

5

Forbindelsen fremstilledes ud fra 2-methylthiophen og tri(n-butyl)tinchlorid ifølge generel teknik A og opnåedes i et udbytte på 97% som en farveløs væske.

10 b) 5-{5-[2,6-dichlor-4-(5-methyl-2-thienyl)phenoxy]pentyl}-3-methylisoxazol [II; R₁ og R₂ = Cl, Het = 5-methyl-2-thienyl]

15 Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dichlor-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 5-methyl-2-(tributylstannyl)thiophen ifølge generel teknik C og opnåedes i ca. 45% udbytte som et farveløst fast materiale med smeltepunkt 43-45 °C (fra isopropylacetat-hexan).

20 EKSEMPEL 11

a) 3-(Trimethylstannyl)thiophen [VI; R' = CH₃, Het' = 3-thienyl]

25 Forbindelsen fremstilledes ud fra 3-bromthiophen og trimethyltinchlorid ifølge generel teknik D og opnåedes i et udbytte på 93% som en lysegul væske.

30 b) 5-{5-[2,6-dimethyl-4-(3-thienyl)phenoxy]pentyl}-3-methylisoxazol [II; R₁ og R₂ = CH₃, Het = 3-thienyl]

35 Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dimethyl-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 3-(trimethylstannyl)thiophen ifølge generel teknik C, og forbindelsen opnåedes i et udbytte på 47% som et farveløst fast materiale med smeltepunkt 53-54 °C (fra isopropylacetat-hexan).

EKSEMPEL 12

5 5-(5-[2,6-dichlor-4-(3-thienyl)phenoxy]pentyl)-3-methyl-
isoxazol [II; R₁ og R₂ = Cl, Het = 3-thienyl]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dichlor-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 3-(trimethylstannyl)thiophen (eksempel 11 a)) ifølge generel teknik C, og
10 forbindelsen opnåedes med 84% udbytte som et farveløst fast materiale med smeltepunkt 43-44 °C (fra isopropylacetat-hexan).

EKSEMPEL 13

15

a) 1-Methyl-2-(trimethylstannyl)pyrrol [VI; R' = CH₃,
Het' = 1-methyl-2-pyrrolyl].

Forbindelsen fremstilledes ud fra 1-methylpyrrol og trimethyltinchlorid ifølge generel teknik A, og den opnåedes
20 med et udbytte på 76% som en lys orange olie.

b) 5-(5-[2,6-dimethyl-4-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenoxy]pentyl)-3-methylisoxazol [II; R₁ og R₂ = CH₃, Het = 1-methylpyrrol-2-yl]
25

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dimethyl-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 1-methyl-2-(trimethylstannyl)pyrrol ifølge generel teknik C, idet forbindelsen opnåedes i et udbytte på 25% som en klar, viskøs
30 ravfarvet olie.

EKSEMPEL 14

5 5-{5-[2,6-dichlor-4-(1-methyl-1H-pyrrol-2-yl)phenoxy]pentyl}-3-methylisoxazol [II; R_1 og R_2 = Cl, Het = 1-methylpyrrol-2-yl]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dichlor-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 1-methyl-2-(trimethylstannyl)pyrrol (eksempel 13 a)) ifølge generel teknik C, idet forbindelsen opnåedes i et udbytte på 89% som et farveløst fast materiale med smeltepunkt 46-47 °C (fra isopropylacetat-hexan).

EKSEMPEL 15

15

a) 2-(Trimethylstannyl)pyridin [VI; $R' = CH_3$, Het' = 2-pyridinyl]

20 Forbindelsen fremstilledes ud fra 2-brompyridin og trimethyltinchlorid ifølge generel teknik D, og der opnåedes 95% urenset udbytte som en orange farvet væske $n_D^{23} = 1,5310$

25 Fraktionering gav en forbindelse med kogepunkt 74 °C (4,5 mm), $n_D^{22,5} = 1,5356$

b) 5-{5-[2,6-dimethyl-4-(2-pyridinyl)phenoxy]pentyl}-3-methylisoxazol [II; R_1 og $R_2 = CH_3$, Het = 2-pyridinyl]

30 Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dimethyl-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 2-(trimethylstannyl)pyridin ifølge generel teknik C, idet forbindelsen opnåedes i et udbytte på ca. 35% som et farveløst fast materiale med smeltepunkt 31,5-32,5 °C (ether-pentan).

35

EKSEMPEL 16

5-(5-[2,6-dichlor-4-(2-pyridinyl)phenoxy]pentyl)-3-methylisoxazol [II; R_1 og R_2 = Cl, Het = 2-pyridinyl]

5

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dichlor-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 2-(trimethylstannyl)-pyridin (eksempel 15 a)) ifølge generel teknik C, og forbindelsen opnåedes i et udbytte på 80% som et farveløst fast materiale med smeltepunkt 70,5-71,25 °C (fra hexan).

10

EKSEMPEL 17

15 a) 3-(Trimethylstannyl)pyridin [VI; $R' = CH_3$, Het' = 3-pyridinyl].

Forbindelsen fremstilledes ud fra 3-brompyridin og trimethyltinchlorid ifølge generel teknik D og opnåedes i et urenset udbytte på 93%, $n_D^{20} = 1,5393$ efter fraktionering.

20

b) 5-(5-[2,6-dichlor-4-(3-pyridinyl)phenoxy]pentyl)-2-methylisoxazol [II; R_1 og R_2 = Cl, Het = 3-pyridinyl].

25 Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dichlor-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 3-(trimethylstannyl)pyridin ifølge generel teknik C. Forbindelsen opnåedes i et udbytte på ca. 30% som farveløse nåle med smeltepunkt 84-84,8 °C (fra hexan).

30

EKSEMPEL 18

a) 4-(Trimethylstannyl)pyridin [VI; $R' = CH_3$, Het' = 4-pyridinyl].

35

Forbindelsen fremstilledes ud fra 4-brompyridin og trimethyltinchlorid ifølge generel teknik D og opnåedes i et urensset udbytte på 95% som en væske, $n_D^{22} = 1,5346$. Fraktionering ved 41 °C (0,06 mm) gav et materiale med $n_D^{22} =$
5 1,5413.

b) 5-[5-[2,6-dimethyl-4-(4-pyridinyl)phenoxy]pentyl]-2-methylisoxazol [II; R_1 og $R_2 = CH_3$, Het = 4-pyridinyl].

10 Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dimethyl-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 4-(trimethylstannyl)pyridin ifølge generel teknik C. Forbindelsen opnåedes i et udbytte på 65% som et farveløst fast materiale med smeltepunkt 65-66 °C (fra hexan).

15

EKSEMPEL 19

5-[5-[2,6-dichlor-4-(4-pyridinyl)phenoxy]pentyl]-2-methylisoxazol [II; R_1 og $R_2 = Cl$, Het = 4-pyridinyl]

20

Forbindelsen fremstilledes ud fra 5-[5-(2,6-dichlor-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 4-trimethylstannylpyridin (eksempel 18a) ifølge generel teknik C. Forbindelsen opnåedes i et udbytte på 42% som et off-white
25 fast materiale med smeltepunkt 79,5-80 °C (fra ether).

Ved analoge metoder omdannedes benzoxazol og benzotriazol til de respektive 2-(trimethylstannyl)-derivater, og disse omsattes med 5-[5-(2,6-dichlor-4-iodphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol til opnåelse af henholdsvis 5-[5-[2,6-dichlor-4-(benzoxazol)phenoxy]pentyl]-3-methylisoxazol [II; R_1 og $R_2 = Cl$, Het = benzoxazol-2-yl] og 5-[5-[2,6-dichlor-4-(benzothiazol-2-yl)phenoxy]pentyl]-3-methylisoxazol [II; R_1 og $R_2 = Cl$, Het = benzothiazol-2-yl].
30
35

EKSEMPEL 20a) 5-[4-(4-thiocarbamylphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol

5 Hydrogensulfidgas bobledes gennem en opløsning af 17,49 g
5-[5-(4-cyanophenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 4,5 ml
triethylamin i 105 ml pyridin i 2 timer. Reaktionsblan-
dingen henstod i 2 timer og opløsningsmidlet fjernedes i
10 vakuum. Remanensen omkrystalliseredes med acetonitril,
hvorved der opnåedes 10,2 g 5-[5-(4-thiocarbamylphe-
noxy)pentyl]-3-methylisoxazol som et fast gult materiale
med smeltepunkt 156-158 °C.

b) 3-methyl-5-{5-[4-(2-thiazolyl)phenoxy]pentyl}isoxazol

15 [I; Z = N, Het = 4-(2-thiazolyl), R = CH₃, R₁ og R₂ = H, Y
= (CH₂)₅].

En suspension af 7,5 g 5-[5-(4-thiocarbamylphe-
noxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 24,6 chloracetaldehyd
20 (50% i vand) i 150 ml absolut ethanol opvarmedes 3 timer
med tilbagesvaling. Reaktionsblandingen koncentreredes i
vakuum, og remanensen omkrystalliseredes med ethylacetat-
hexan, hvorved der opnåedes 4,5 g 3-methyl-5-{5-[4-(2-
thiazolyl)phenoxy]pentyl}isoxazol med smeltepunkt 78 - 80
25 °C.

EKSEMPEL 21

a) 5-[5-(2,6-dichlor-4-cyanophenoxy)pentyl]-3-methyliso-
30 xazol [IX; Y = (CH₂)₅, Z = N, R = CH₃, R₁ og R₂ = Cl]

Forbindelsen fremstilledes ud fra 13,4 g 3,5-dichlor-4-
hydroxybenzonitril, 23,2 g 5-(5-brompentyl)-3-methyliso-
xazol, 20,7 g kaliumcarbonat og 15 g natriumiodid i 250
35 ml dimethylformamid, og herved opnåedes som farveløse

krystaller 11,6 g af titelforbindelsen med smeltepunkt 59-60 °C (fra tertiær butylmethylether-hexan).

5 b) 5-[5-(2,6-dichlor-4-carbamylphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol

Forbindelsen fremstilledes ud fra 7,3 g 5-[5-(2,6-dichlor-4-cyanophenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol, hydrogen-sulfid og 2 ml triethylamin i 100 ml pyridin som beskrevet i eksempel 20 a, og forbindelsen opnåedes som et fast gult materiale (8,0 g) med smeltepunkt 138-140 °C.

15 c) 5-[5-[2,6-dichlor-4-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)phenoxy]pentyl]-3-methylisoxazol [II; R₁ og R₂ = Cl, Het = 4,5-dimethyl-2-thiazolyl]

En blanding af 3,6 g 5-[5-(2,6-dichlor-4-carbamylphenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol og 3,0 g 3-brom-2-butanon i 50 ml absolut ethanol opvarmedes 6 timer med tilbagesvaling. Reaktionsblandingen koncentreredes i vakuum, og re-manensen udrystedes mellem ether og mættet natriumbicarbonatopløsning. Fra etherlaget isoleredes en orangefarvet olie, der efter chromatografi og omkrystallisation med ether-hexan gav 5-[5-[2,6-dichlor-4-(4,5-dimethyl-2-thiazolyl)phenoxy]pentyl]-3-methylisoxazol som et farveløst fast materiale med smeltepunkt 57-58 °C.

EKSEMPEL 22

30 5-[5-[2,6-dichlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)phenoxy]pentyl]-3-methylisoxazol [II; R₁ og R₂ = Cl, Het = tetrazol-2-yl]

En blanding af 14,7 g 5-[5-(2,6-dichlor-4-cyanophenoxy)pentyl]-3-methylisoxazol (eksempel 21 a), 2,96 g natriumazid og 0,32 g ammoniumchlorid i 150 ml dimethylformamid omrørtes og opvarmedes i 24 timer ved 100 °C. Reaktions-

blandingen koncentreredes i vakuum, og remanensen opløstes i ethylacetat og vaskedes med 2 N saltsyre. Det organiske lag tørredes over magnesiumsulfat og koncentreredes i vakuum til et fast materiale. Dette omkrystalliseredes med ethylacetat, hvorved 10,3 g (62%) 5-{5-[2,6-dichlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)phenoxy]pentyl}-3-methylisoxazol med smeltepunkt 122 - 123 °C opnåedes.

EKSEMPEL 23

En blanding af 6,4 g 5-{5-[2,6-dichlor-4-(1H-tetrazol-5-yl)phenoxy]pentyl}-3-methylisoxazol (eksempel 22), 2,8 g methyliodid og 3,0 g formalet kaliumcarbonat omrørtes i 200 ml acetonitril ved stuetemperatur natten over. Reaktionsblandingen filtreredes og koncentreredes i vakuum. Remanensen opløstes i ethylacetat, og opløsningen vaskedes med vand, mættet natriumchloridopløsning, tørredes over magnesiumsulfat og koncentreredes i vakuum. Den tilbageblevne olie chromatograferedes under anvendelse af et hexan-ethylacetat-opløsningssystem. Hexan:ethylacetat 2:1 eluering gav et første produkt, der, når det omkrystalliseredes med ether-hexan, gav 4,24 g (64%) 5-{5-[2,6-dichlor-4-(2-methyl-2H-tetrazol-5-yl)phenoxy]pentyl}-3-methylisoxazol [II; R_1 og R_2 = Cl, Het = 2-methyl-2H-tetrazol-5-yl], som et farveløst fast materiale med smeltepunkt 47-49 °C. Hexan:ethylacetat 3:2 eluering gav et andet produkt, der, når det omkrystalliseredes med ethylacetat-hexan gav 890 mg (13%) 5-{5-[2,6-dichlor-4-(1-methyl-1H-tetrazol-5-yl)phenoxy]pentyl}-3-methylisoxazol [II; R_1 og R_2 = Cl, Het = 1-methyl-1H-tetrazol-5-yl], farveløst fast stof, smp. 75 - 76 °C.

Biologisk undersøgelse af forbindelserne med formel I og II viser, at de er i besiddelse af antiviral virkning. De kan anvendes til at hæmme virusreplikation in vitro og er først og fremmest aktive over for picornavira herunder

poliovira og specielt adskillige stammer rhinovira. Ved in vitro undersøgelse af de omhandlede forbindelser over for picornavira viste det sig, at den virale replikation hæmmedes ved en minimumhæmmende koncentration (MIC) der
5 lå fra ca. 0,01 til 5 µg pr. ml.

MIC-værdierne bestemtes under anvendelse af et standard-plaque-reduktionsforsøg på følgende måde: HeLa (Ohio) celler i monolag inficeredes med en koncentration af virus til opnåelse af omtrent 80 plaque pr. monolag i viruskontrollen (intet lægemiddel til stede). Den forbindelse, der skulle undersøges, rækkefortyndedes og tilsattes det overliggende agarsubstratlag og visse lag under adsorptionsperioden. MIC bestemtes som den koncentration
10 af forbindelsen, der reducerede antallet af plaque med 50% i forhold til de ubehandlede viruskontroller.

Under standardforsøgsmetoden afprøvedes forbindelserne over for et panel bestående af 15 humane rhinovirus (HRV) serotyper, nemlig HRV-2, -1A, -1B, -6, -14, -21, -22, -15, -25, -30, -50, -67, -89, -86 og -41. MIC-værdien for rhinovirus serotype bestemtes, og effektiviteten af hver forbindelse bestemtes udtrykt som en MIC₈₀-værdi, der er den koncentration af forbindelsen, der er nødvendig for
20 at hæmme 80% af de afprøvede serotyper.

Følgende tabel giver forsøgsresultaterne for de omhandlede forbindelser. For visse af forbindelserne er MIC₈₀-værdien baseret på undersøgelse af færre end 15 rhinovirus serotyper. I disse tilfælde er antallet af serotyper
30 (N) angivet i parentes efter MIC₈₀-resultatet.

T A B E L

	Eksempel nr.	MIC (Polio 2)	MIC ₅₀ (N) (Rhinovirus)
5	1 (c)	2,5	0,44
	2	0,02	1,33
	3	1,0	0,57
	4	IA	2,675 (4)
10	6	0,9	0,94
	7 (b)	IA	0,94
	9 (b)	IA	25,65 (6)
	10(b)	4,4	0,7
	11(b)	IA	0,605 (14)
15	12	IA	1,14
	13(b)	IA	0,07 (1) ^(a)
	14	IA	1,6
	15 (b)	IA	1,86 (5)
	16	IA	0,56 (13)
20	19	IA	25,33 (6)
	20	0,06	1,2
	21 (c)	IA	0,91
	23 (1. forb)	2,9	0,225 (4)
	(2. forb.)	IA	0,4 (1) ^(a)
25			

IA = Inaktiv

(a) kun mod HRV-2.

De antivirale præparater kan formuleres ved at fremstille en fortyndet opløsning eller suspension i et farmaceutisk acceptabelt vandigt, organisk eller vandigt organisk medium til parenteral administrering intravenøst eller intramuskulært eller til intranasal eller optalmisk applikation eller forbindelserne kan fremstilles som tabletter, kapsler eller som vandige suspensioner med sædvanlige hjælpestoffer til peroral administrering.

Syrestabilitetsundersøgelser af repræsentative forbindelser ifølge opfindelsen sammenlignet med en forbindelse fra EP 137 242 og en forbindelse fra EP 207 454 blev udført ved at kontakte forbindelserne med 0,1 N saltsyre, omtrent svarende til pH i maven, i 24 timer. HPLC blev anvendt til måling af de undersøgte forbindelsers nedbrydning.

- 10 Ca. 0,2 mg/ml opløsning af hver forbindelse blev fremstillet i acetonitril og 10 ml af denne opløsning blev blandet med 15,0 ml acetonitril og 25,0 ml 0,1N saltsyre. Prøverne blev ved HPLC undersøgt for, om forsøgsforbindelsen var intakt, og om der fandtes nedbrydningsprodukter.
- 15 ter. Bestemmelsen blev foretaget hver anden time i indtil 24 timer. Den intakte forbindelse bestemtes ved peak arealet. Forsvinden af forbindelsen blev baseret på en nedgang af peakarealet i % af den pågældende forbindelse (fremstillet i samme koncentration, men uden saltsyre).

Forsøgsresultater

	Nedbrydning i 0,1N HCl-acetonitril- opløsning, 24 timer, stuetemperatur.
Forbindelse fra eksempel 1 EP 137 242* (kendt)	ca. 30% (et ned- brydningsprodukt)
Forbindelse fra eksempel 1 EP 137 242**	ca. 100% (et ned- brydningsprodukt)
Forbindelser ifølge opfindelsen: fra eksempel 10c	50% (to nedbrydnings- produkter)
eksempel 4b	ingen
eksempel 1c	ingen
eksempel 21c	ingen
eksempel 16	ingen
eksempel 14	ingen
eksempel 23 første forbindelse	ingen
eksempel 6	ingen
5-(5-[2,6-dichlor-4-(1-methyl-1H- imidazol-2-yl)phenoxy]pentyl)-3- methylisoxazol (ifølge opfindelsen)	ingen

5-(3-[2,6-dimethyl-4-(1-methyl-ingen
pyrazol-3-yl)phenoxy]propyl)-3-
methylisoxazol (ifølge opfindelsen)

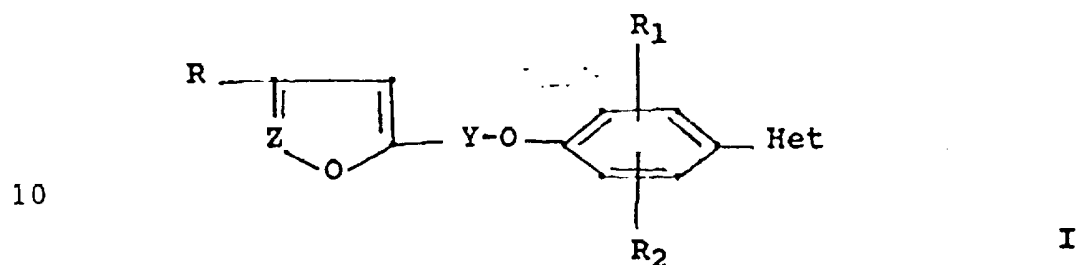
* 5-(7-[4-(4,5-dihydro-2-oxazolyl)phenoxy]heptyl-3-
methylisoxazol

5 ** 5-(5-[2,6-dichlor-4-(4,5-dihydro-2-
oxazolyl)phenoxy]heptyl-3-methylisoxazol

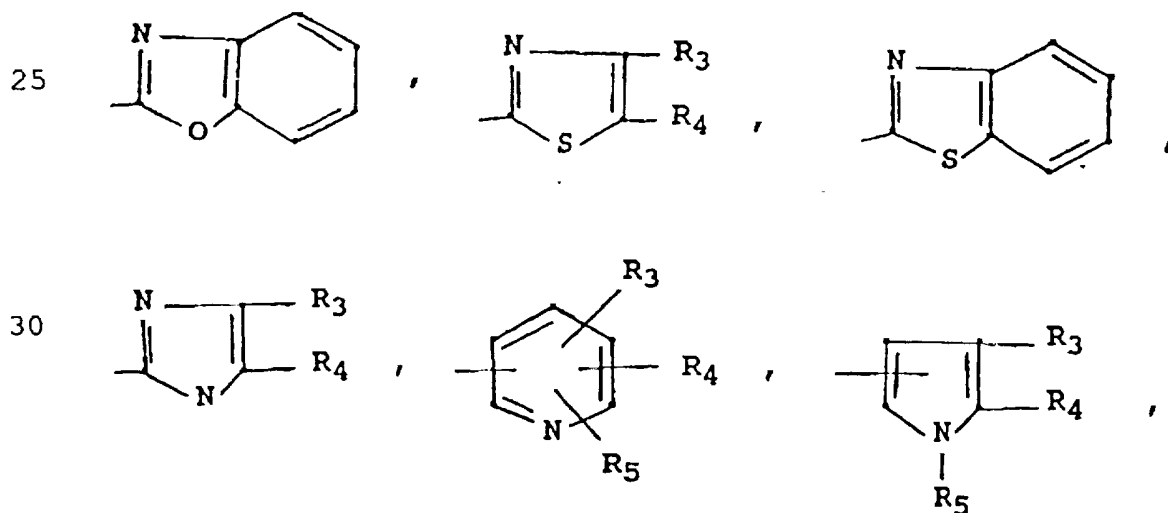
Af ovenstående fremgår, at forbindelserne ifølge opfin-
delsen udviser en overraskende syrestabilitet i forhold
10 til kendte forbindelser.

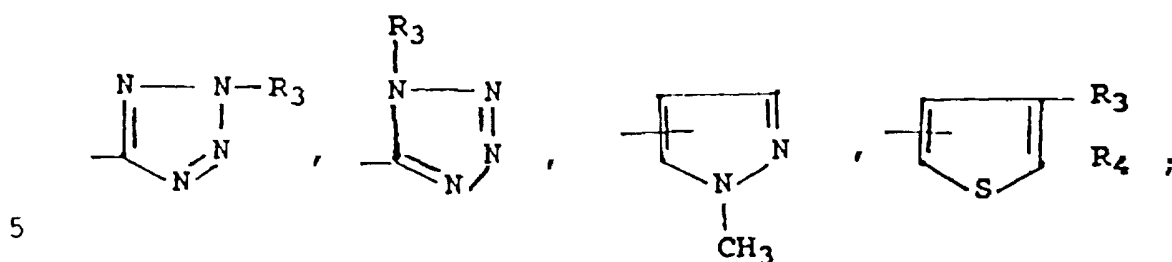
P a t e n t k r a v:

1. Substitueret phenoxyalkylisoxazol eller -furanfor-
5 bindelse med formelen



- k e n d e t e g n e t ved, at
Y betegner en alkylenbro med 3-9 carbonatomer;
15 Z betegner N eller HC;
R betegner hydrogen eller lavere alkyl med 1-3 carbonato-
mer forudsat at dersom Z betegner N, betegner R lavere
alkyl;
R₁ og R₂ betegner hver især hydrogen, halogen, methyl,
20 nitro, lavere alkoxy-carbonyl med 2-4 carbonatomer eller
trifluormethyl; og
Het betegner:

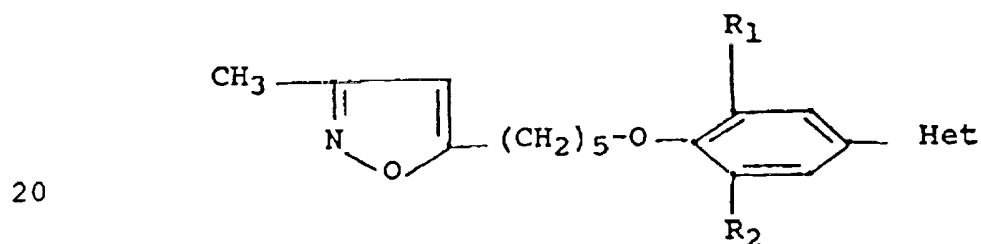




og

10 R_3 , R_4 og R_5 betegner hydrogen eller lavere alkyl med 1-3 carbonatomer; eller et farmaceutisk acceptabelt syreadditionssalt af en basisk forbindelse heraf.

15 2. Forbindelse ifølge krav 1, k e n d e t e g n e t ved, at den har formlen



25 3. Forbindelse ifølge krav 2, k e n d e t e g n e t ved, at Het betegner en thienyl eller pyridinylgruppe.

4. Forbindelse ifølge krav 3, k e n d e t e g n e t ved, at den er 5-{5-[2,6-dichlor-4-(2-thienyl)]phenoxy}pentyl)-3-methylisoxazol eller 5-{5-[2,6-dichlor-4-(2-pyridinyl)]phenoxy}pentyl)-3-methylisoxazol.

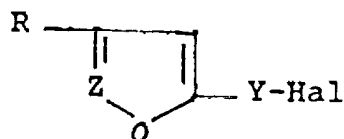
30

5. Fremgangsmåde til fremstilling af en forbindelse ifølge et vilkårligt af kravene 1-4, k e n d e t e g n e t ved, at man

35

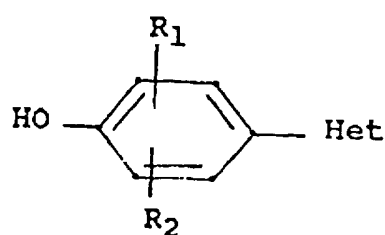
a) omsætter en forbindelse med formlen

5



hvor Hal betegner chlor, brom eller iod, med et alkali-
metalsalt af en forbindelse med formelen

10

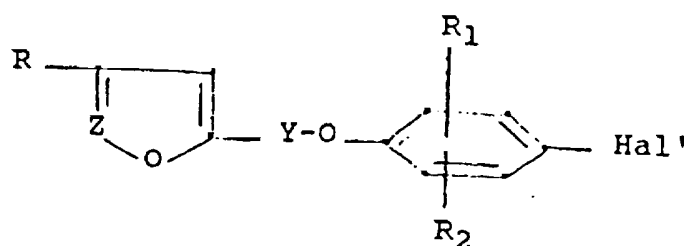


: eller

15

b) for at fremstille en forbindelse, hvor Het betegner
en vilkårlig af de aromatiske heterocycliske grupper an-
givet i definitionen for Het i krav 1, omsætter en for-
bindelse med formelen

20

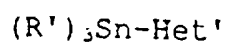


25

v.

hvor Hal' betegner brom eller iod, med en forbindelse
med formelen

30



hvor R' betegner lavere alkyl med 1-6 carbonatomer, og
 Het' betegner en vilkårlig af de aromatiske hetero-
cycliske grupper omfattet af definitionen for Het i krav
1; i nærværelse af en palladiumkomplekskatalysator;

35

- c) for at fremstille en forbindelse ifølge krav 1, hvori
Het betegner en 2-thiazolylgruppe, omdanner en forbindelse med formlen IX til den tilsvarende thioamin med hydrogensulfid i pyridin, og at man herefter omsætter
5 thioamidet med en halogenalkanon $R_3CH(Hal)-CO-R_4$;
- d) for at fremstille en forbindelse ifølge krav 1, hvori
Het betegner en tetrazolgruppe, omsætter en forbindelse
10 med formlen IX med natriumazid til opnåelse af en tetrazol, hvori R_3 betegner hydrogen, og at man eventuelt behandler tetrazolen med et lavere alkylhalogenid i nærværelse af en base til opnåelse af begge isomere tetrazoler, hvori R_3 betegner lavere alkyl.
- 15 6. Fremgangsmåde ifølge krav 5, k e n d e t e g n e t ved, at i alternativ (b) er palladiumkomplekskatalysatoren dichlorbis(triphenylphosphin)palladium.
- 20 7. Farmaceutisk præparat, k e n d e t e g n e t ved at det indeholder en antiviral effektiv mængde af en forbindelse ifølge et vilkårligt af kravene 1-4 sammen med et passende bærerstof eller fortyndingsmiddel.