



31 NUMERO 449.060 542.871		DATOS DE PRIORIDAD 32 FECHA 13.12.82 17.10.83		33 PAIS E.U.A. E.U.A.	A1 12 PATENTE DE INVENCION
21 NUMERO DE SOLICITUD 527.954					
22 FECHA DE PRESENTACION 12.12.83					

11 SOLICITANTE(S) STERLING DRUG INC.	NACIONALIDAD Norteamericana
DOMICILIO 90 Park Avenue, Nueva York, Nueva York, E.U.A.	

12 INVENTOR(ES) GUY DOMINIC DIANA

13 TITULAR(ES)

14 N.º DE PUBLICACION	15 FECHA DE PUBLICACION	16 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA	GRAFICO (SOLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)
-----------------------	-------------------------	--------------------------------------	---

17 Int. C. Int. Cl. C07D 267/08 // A61K 37/42

18 TITULO "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ISOXA- ZOLES".

19 RESUMEN (APORTACION VOLUNTARIA SIN VALOR JURIDICO)

ES.-

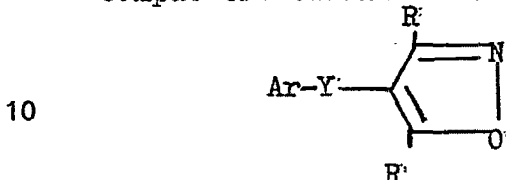
BAD ORIGINAL

"PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR ISOXAZOLES"

EXTRACTO

Esta invención se relaciona con 5-(aril-alifático)-3-inferior-alquilisoxazoles novedosos y los isómeros de los mismos, con la preparación de los mismos y con las composiciones y métodos para el uso de los mismos como agentes virulicidas.

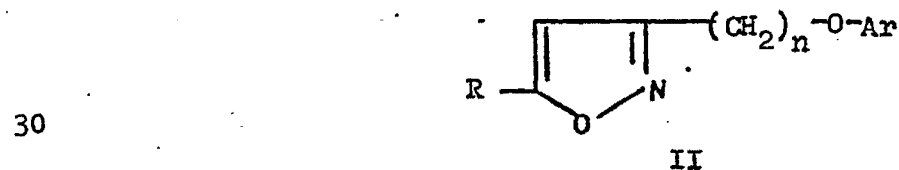
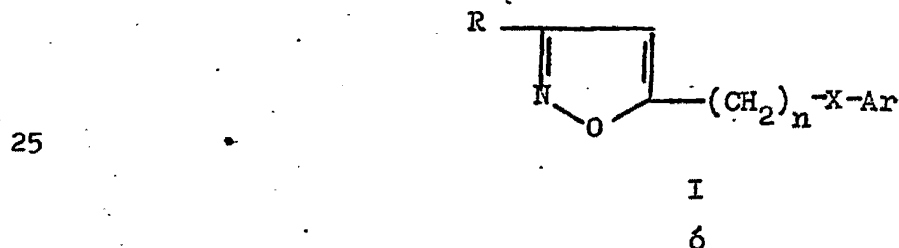
La Patente Norteamericana Número 4,263,573 da a conocer compuestos virulicidamente activos y tienen la fórmula:



en donde Ar es fenilo substituido mediante uno o dos substituyentes que se seleccionan del grupo que consiste de halógeno, alcoxi inferior, nitro e hidroxilo Y es $(CH_2)_n$ o $O(CH_2)_n$ en donde n es un entero de 1-8; y R es alquilo inferior. Los compuestos específicos ilustrativos dados a conocer en la patente son:

15 4-[4-(2-cloro-4-metoxifenoxi)butil]-3,5-dietilisoxazol, 4-[7-(2-cloro-4-metoxifenoxi)heptil]-3,5-dietilisoxazol, y 4-[6-(2-cloro-4-metoxifenoxi)hexil]-3,5-dietilisoxazol.

20 La presente invención se relaciona con los compuestos que tienen la fórmula:



en donde:

R es alquilo de 1 a 3 átomos de carbono;

X es O ó CH₂;

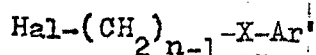
n es un entero de 4 a 8; y

Ar es fenilo o fenilo substituido mediante uno o dos grupos halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro, ciano, carboxi, alcoxycarbonilo inferior, alcanilo inferior, oximino-alquilo inferior, hidrazinocarbonilo, carbamilo ó N,N-di-inferior-alquilcarbamilo.

Las composiciones para combatir los virus consisten de una cantidad virulicidamente efectiva de por lo menos un compuesto de las fórmulas I ó II anteriores mezclado con un portador o diluyente apropiado.

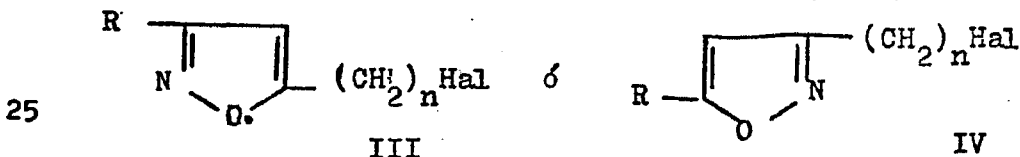
Se puede preparar un compuesto de la Fórmula I ó II que consiste de:

a) hacer reaccionar un derivado de metal alcalino de 3-R-5-metilsoxazol con un compuesto de la fórmula



en donde Hal es bromo o yodo, y Ar' es fenilo o fenilo substituido mediante uno o dos substituyentes de halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior, nitro o ciano; o

b) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula



en donde Hal es bromo ó yodo, con una sal de metal alcalino de un compuesto de la fórmula



en donde Ar' tiene el significado anteriormente proporcionado.

Se pueden combatir los virus poniendo en contacto el sitio de los virus con una cantidad virulicidamente efectiva de por lo menos un compuesto de las fórmulas I ó II.

En los compuestos de las fórmulas I y II, cuando el grupo fenilo se substituye mediante alquilo inferior, alcoxi inferior, alcoxycarbonilo inferior, alcanilo inferior o di-inferior-alquilcarbanilo, los residuos de alquilo inferior de preferencia tienen de uno a cuatro átomos de carbono que pueden ser de cadena recta o de cadena ramificada; y cuando los substituyentes de halógeno están presentes pueden ser cualesquiera de los cuatro halógenos comunes: flúor, cloro, bromo o yod.

El procedimiento para la preparación de los compuestos de la fórmula I que consiste de la alquilación de un 3-R-5-metil-isoxazol con un haluro alifático-arilo, $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{X}-\text{Ar}'$ usualmente se lleva a cabo en presencia de una base fuerte bajo condiciones esencialmente anhidras. La reacción se efectúa fácilmente en un solvente inerte a temperatura menor que la temperatura ambiente. Una temperatura preferida es entre -70° y -30°C ; las temperaturas más elevadas producen color y una disminución del rendimiento. La base fuerte puede ser cualquier reactivo que forme un derivado de metal alcalino del 3-R-5-metil-isoxazol y que active la C-alquilación mediante separación del haluro de hidrógeno, e incluye reactivos tales como alcóxidos de metal alcalino, amidas de metal alcalino, hidruros de metal alcalino o compuestos de metal alcalino-hidrocaburos tales como alquil-litios. Los reactivos preferidos son N-butil-litio y diisopropilamida de litio.

El procedimiento anterior es efectivo para producir los compuestos de la fórmula I en donde Ar es fenilo o fenilo substituido mediante halógeno, alquilo inferior, alcoxi inferior

POOR
QUALITY

o ciano . Los compuestos en donde Ar se substituyen mediante carboxi, alcoxicarbonilo inferior, alcanilo inferior, hidrazinocarbonilo o carbamilo no pueden producirse de manera efectiva directamente mediante el procedimiento primario ya sea

5 debido a la falla de la reacción para efectuarse o debido a reacciones secundarias competidoras. Una excepción es un compuesto en donde Ar se substituye mediante butiloxicarbonilo terciario que se prepara en bajo rendimiento mediante el procedimiento primario. En vez de esto, los compuestos en donde

10 Ar se substituye mediante carboxi, alcoxicarbonilo inferior, alcanilo inferior, alcanilo inferior, l-oximino-alquilo inferior, hidrazinocarbonilo, carbamilo o N,N-di-inferior-alquil carbamilo se prepararon de los compuestos respectivos en donde Ar se substituye mediante ciano de la siguiente manera:

15 la hidrólisis de ácido de los compuestos de ciano proporcionó los compuestos de carboxi correspondientes que luego se esterificaron mediante procedimientos convencionales para proporcionar los compuestos substituidos de alcoxicarbonilo inferior. La hidrólisis alcalina leve de los compuestos de

20 ciano proporcionó las amidas correspondientes en donde el ciano se reemplaza por carbamilo.

El grupo N,N-di-alquilcarbamilo inferior se formó haciendo reaccionar el cloruro del ácido de un compuesto carboxi-substituido con una di-alquilamina inferior.

25 Los compuestos de la Fórmula I en donde Ar se substituye mediante alcanilo inferior se prepararon haciendo reaccionar los compuestos de ciano correspondientes con un haluro de alquilmagnesio inferior en una reacción de Grignard convencional. La formación de oxima con hidroxilamina proporcionó los

30 compuestos de l-oximino-alquilo inferior.

El grupo hidrazinocarbonilo se formó haciendo reaccionar el compuesto de alcóxicarbonilo correspondiente con hidrazina en una reacción de amidación convencional.

5 Los aril-haluros alifáticos intermedios, $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{X}-\text{Ar}'$ son clases conocidas de compuestos. Los intermedios en donde X es O se preparan haciendo reaccionar un dihaluro, $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_n-\text{Hal}$ con una sal de metal alcalino de un fenol HOAr' , como se describe en la Patente Norteamericana Número 4,031,246. Los intermedios en donde X es CH_2 se preparan mediante procedimientos análogos a aquellos mostrados en la Patente Norteamericana 10 Número 4,093,726 comenzando con el aldehído apropiado, $\text{Ar}'\text{CHO}$ y cetona de metilciclopropilo y siguiendo la secuencia A de la reacción de la patente.

Los compuestos de la fórmula I en donde X = O pueden también prepararse haciendo reaccionar un 3-R-5-haloalquilisoxazol 15 de la fórmula III con una sal de metal alcalino de un fenol, HOAr' . La reacción se lleva a cabo calentando el isoxazol substituido y el fenol con una base de metal alcalino tal como carbonato de potasio en un solvente inerte. El intermedio de la 20 fórmula II a su vez se preparará haciendo reaccionar un derivado de metal alcalino de 3-R-5-metilisoxazol con un dihaluro, $\text{Hal}-(\text{CH}_2)_{n-1}-\text{Hal}$.

Los compuestos de la fórmula II se preparan de manera semejante haciendo reaccionar un 5-R-3-haloalquilisoxazol de la 25 fórmula IV con una sal de metal alcalino de un fenol, HOAr' . Los compuestos de la fórmula IV a su vez se preparan mediante una secuencia de reacción que involucra reacciones de homologación de cadena secundaria convencionales comenzando con el ácido 5-R-isoxazol-3-carboxílico. Esto se ilustra mediante los procedimientos que se describirán a continuación en el ejemplo 40. 30

Las estructuras de los compuestos de la invención se establecieron mediante modos de síntesis, análisis elemental y determinaciones de espectros infrarrojos y de resonancia magnética nuclear.

5 Los compuestos de las fórmulas I y II son útiles como agentes virulicidas o como intermedios para otros compuestos de las fórmulas I y II que tienen actividad virulicida.

Las pruebas in vitro de los compuestos de la invención contra rinovirus mostraron que inhibían el crecimiento de virus a concentraciones mínimas (MIC) que variaban de aproximadamente 0.04 a aproximadamente 25 microgramos por mililitro. Los valores de las concentraciones mínimas se determinaron mediante procedimientos de dilución en serie normales. Las pruebas extensas de un compuesto preferido, el 5/7-(2-cloro-4-metoxifenoxi)heptil/3-metilsoxazol, demostró actividad in vitro contra una variedad de picornavirus y enterovirus. Incluyendo las cepas numerosas de rinovirus y polivirus, así como la actividad in vivo contra las infecciones de polivirus de ratones.

20 Las composiciones de virulicidas se formulan para usarse preparando una solución o suspensión diluida en un medio acuoso farmacéuticamente aceptable, orgánico o acuoso-orgánico para administración parenteral mediante inyección intravenosa o intramuscular, o para aplicación internasal o oftálmica o se preparan en forma de pastillas o cápsulas con excipientes convencionales para administración oral.

Los siguientes ejemplos ilustrarán adicionalmente la invención.

Ejemplo 1

30 5- /7-(2-cloro-4-metoxifenoxi)heptil/3-metilsoxazol

[I; R es CH₃, n es 7, X es O, Ar es 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃-7].

Una mezcla de 21.91 gramos (0.03 moles) de 3,5-dimetilsoxazol en 70 mililitros de tetrahidrofurano seco enfriado a temperatura de -70°C. se añadieron 18.8 mililitros (0.03 moles) de n-butil-litio (1.55 molar de hexano) y 9.6 gramos (0.03 moles) de bromuro de 6-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-hexilo de 3 mililitros de tetrahidrofurano. Se agregaron 10 mililitros adicionales de tetrahidrofurano y la mezcla de reacción se agitó a temperatura de -65°C. durante una hora. La mezcla de reacción luego se dejó calentar a temperatura ambiente y se mantuvo a esta temperatura durante dos días, y luego se concentró al vacío para proporcionar 22 gramos de un aceite color anaranjado. El último se dividió entre 80 mililitros de una solución al 5% de cloruro de amonio y 100 mililitros de éter. La capa acuosa se extrajo dos veces con 80 mililitros de éter, y las capas de éter combinadas se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío. El residuo se disolvió en 100 ml. de éter absoluto y se cromatografiaron en una columna que contenía 300 gramos de óxido de aluminio. La columna se eluyó con hexano (Skellsolve B) que contenía cantidades aumentadas de éter. Los eluyentes que contenían del 20% al 40% de éter produjeron 6.0 gramos del producto deseado, el 5-(7-(2-cloro-4-metoxifenoxi)heptil)-3-metilsoxazol, de temperatura de fusión de 45° a 46°C.

El intermediario el bromuro de 6-(2-cloro-4-metoxifenoxi)-hexilo se preparó de la sal de potasio de 2-cloro-4-metoxifenol y 1,5-dibromohexano de conformidad con el Ejemplo 2 de la patente Norteamericana Número 4,031,246.

Ejemplo 2

5-(7-(2-cloro-4-metoxifenoxi)heptil)-3-metilsoxazol.

Un alambre de litio (3.5 gramos, 0.5 moles) se lavó en hexano para quedar exento de aceite y se cortó en tramos de aproximadamente 5 ml. que se almacenaron bajo tetrahydrofurano pendientes de adición al recipiente de reacción. La reacción se llevó a cabo en un matraz de capacidad de 1 litro equipado con una entrada de nitrógeno, un termómetro y un embudo de adición igualador de presión. Se colocó en el matraz, tetrahydrofurano seco (125 ml) se colocó una cubierta de nitrógeno y se añadió el alambre de litio. Se añadió diisopropilamina (77 mililitros, 0.55 moles) toda a la vez de una temperatura interna mantenida a de 20° a 25°C. se añadió estireno (40 mililitros, 0.35 moles) por gotas a través de un período de 2 horas. Cuando la adición se había completado la mezcla se agitó a temperatura ambiente hasta que todo el litio se había consumido (aproximadamente 2 horas)°

La mezcla de reacción que contenía la diisopropilamida de litio se enfrió en un baño de hielo seco-isopropanol hasta temperatura de -55°C. y se mantuvo a temperatura de -55° ± 5° durante la adición a través de un período de 15 minutos de 50 gramos (0.5 moles) de 3,5-dimetilisoaxazol y durante una hora de período de agitación. Se agregaron lentamente 125 mililitros de tetrahydrofurano adicionales para impedir un aumento en la temperatura. Con la temperatura mantenida dentro de la escala de -55° ± 5°C. la adición de 166 gramos (0.5 moles) de 1-(6-bromohexiloxi)-2-cloro-4-metoxibenceno (que se recristalizó de metanol) se inició. La reacción era bastante exotérmica y requirió aproximadamente 45 minutos para completar la adición sin permitir que la temperatura se elevara a más de -30°C. Después de terminar la adición la mezcla se agitó durante la noche a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se conge

tró al vacío hasta formar un aceite de color ámbar que se absorbió en 700 mililitros de cloruro de amonio acuoso al 5 por ciento y 750 mililitros de éter de etilo. La capa orgánica se separó y la capa acuosa se extrajo dos veces con éter (300 mililitros, 200 mililitros). Las soluciones orgánicas combinadas se lavaron con 400 mililitros de agua, y luego con 300 mililitros de salmuera y se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro.

Después de la filtración para separar el agente secador, el producto filtrado se concentró en un evaporador giratorio para proporcionar un aceite de color ámbar claro, que pesaba 190 gramos que se cristaliza al dejarse reposar. El residuo cristalino se absorbió en 380 mililitros de éter de etilo y se diluyó con 380 mililitros de hexano. La solución se enfrió y el sólido que se cristalizó se separó mediante filtración, y la torta se lavó con 200 mililitros de una mezcla al 1:1 de éter-hexano. El sólido secado al aire pesaba 101.6 gramos (60 por ciento de la cantidad teórica). El líquido se concentró de nuevo dejando 82 gramos de aceite. Se absorbió en 125 mililitros de éter de etilo, y se diluyó con 165 mililitros de hexano y se obtuvo una segunda cosecha que pesaba 28.3 gramos (16.8 por ciento de la cantidad teórica). Los 129.9 gramos de 5-(7-(2-cloro-4-metoxifenoxi)heptil)-3-metilisoaxasol obtenidos de esta manera tenían una temperatura de fusión de 45° a 46° C. después de secarse en una cámara de vacío a temperatura ambiente, y el producto era idéntico al compuesto obtenido en el Ejemplo 1.

Podían obtenerse 20 por ciento adicionales del producto del agua madre permitiendo que el residuo depurado se absor

biera en una almohadilla de Sílice 7G (reactivo Baker que contiene 13 por ciento de hemihidrato de sulfato de calcio) mantenido en un filtro de succión, y eluyendo la almohadilla primero con hexano y luego con hexano y éter, 5:1. El hexano contenía el material de partida (bromoéter) y la mezcla de hexano-éter contenía el producto final.

Los estudios in vitro revelaron que el 5- $\sqrt{7}$ -(2-cloro-metoxifenoxi)heptil $\sqrt{7}$ -3-metilisoxazol era activo (concentración inhibitoria mínima = 0.01 a 5.8 microgramos por mililitro)

contra 24 de 27 serotipos de rinovirus humanos (seis de los siete serotipos más comunes). Era también activo contra otros picornavirus y enterovirus y los valores de la concentración inhibitoria mínima de 0.15, 0.04, 0.15 y 0.08 microgramos por mililitro se concentraron para Echo-9, Echo-11, Polio-2 y Polio-3, respectivamente.

El 5- $\sqrt{7}$ -(2-cloro-4-metoxifenoxi)heptil $\sqrt{7}$ -3-metilisoxazol también activo in vivo. Los ratones se infectaron intracerebralmente con una dosis mortal de polivirus y se medicaron oralmente durante 14 días con aceite de maíz de placebo o el compuesto de prueba solubilizado en aceite de maíz. Los resultados demostraron que el compuesto tenía una dosis inhibitoria mínima de 31 miligramos por kilogramo b.i.d. El medicamento parenteral con el compuesto impidió la muerte en los ratones infectados con las dosis de desafío del polivirus tan elevadas asicomo 200 LD₅₀.

El 5- $\sqrt{7}$ -(2-cloro-4-metoxifenoxi)heptil $\sqrt{7}$ -metilisoxazol se encontró que era por lo menos 15 veces más activo in vitro contra el Tipo 2 de rinovirus que los compuestos de 2-cloro-4-metoxifenoxi correspondientes de la Patente Norteamericana Número 4,268,678.

Se prepararon los siguientes ejemplos 3 a 13 mediante procedimientos análogos al procedimiento descrito en lo que antecede en el Ejemplo 1.

Ejemplo 3

5-6-(2-cloro-4-metoxifenoxi)hexil7-3-metilsoxazol

5 \overline{I} ; R es CH_3 , n es 6, X es 0, Ar es $2\text{-Cl-4-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3$, líquido cristalino incoloro, en rendimiento del 53 por ciento a partir de 3,5-dimetilsoxazol y bromuro de 5-(2-cloro-4-metoxifenoxi) pentilo; concentración inhibitoria mínima, versus rin virus de Tipo 2 in vivo = 0.8 microgramos por mililitro.

10

Se preparó el intermedio, el bromuro de 5-(2-cloro-4-metoxifenoxi)pentilo de la sal de potasio de 2-cloro-4-metoxifenol y 1,5-dibromopentano.

Ejemplo 4

15 5-5-(2-cloro-4-metoxifenoxi)pentil7-3-metilsoxanol

\overline{I} ; R es CH_3 , n es 5, X es 0, Ar es $2\text{-Cl-4-CH}_3\text{OC}_6\text{H}_3$ de temperatura de fusión de 38°C . en un rendimiento del 65 por ciento a partir de 3,5-dimetilsoxazol y bromuro de 4-(2-cloro-4-metoxifenoxi)butilo; concentración inhibitoria mínima versus rinovirus de Tipo 2 in vitro = 0.4 microgramos por mililitro.

20

El intermedio, el bromuro de 4-(2-cloro-4-metoxifenoxi)butilo se preparó de la sal de potasio de 2-cloro-4-metoxifenol y 1,4-dibromobutano.

Ejemplo 5

25 5-7-(4-cianofenoxi)heptil7-3-metilsoxazol \overline{I} ; R es CH_3 , n es 7, X es 0, Ar es $4\text{-NCC}_6\text{H}_4$, temperatura de fusión de 56°C . a partir de 3,5-dimetilsoxazol y bromuro de 6-(4-cianofenoxi) de niveles tóxicos.

30

Se preparó el intermedio, el bromuro de 6-(4-cianofenoxi)hexilo a partir de la sal de potasio de 4-cianofenol y 1,6 -

dibromohexano.

Ejemplo 6

5 5-[5-(4-cianofenoxi)hexil]-3-metilisoxazol[I]; R es CH₃, n es 6, X es 0, Ar es 4-NCC₆H₄], de temperatura de fusión de 54°C un sólido color blanco a amarillo pálido en rendimiento del 49 por ciento a partir de 3,5-dimetoxilisoxazol y bromuro de 5-(4-ciano-fenoxi)pentilo; concentración inhibitoria mínima versus rinovirus del Tipo 2 in vitro = 3.1 microgramos por mililitro.

10 Se preparó el intermedio, el bromuro de 5-(4-cianofenoxi)pentilo a partir de la sal de potasio de 4-cianofenol y 1,5-dibromopentano.

Ejemplo 7

15 5-[5-(4-cianofenoxi)pentil]-3-metilisoxazol [I]; R es CH₃, n es 5, X es 0, Ar es 4-NCC₆H₄], de temperatura de fusión de 60° a 61°C en un rendimiento del 43 por ciento a partir de 3,5-dimetilisoxazol y bromuro de 4-(4-cianofenoxi)butilo; inactivo versus rinovirus del Tipo 2 in vitro a menos de niveles tóxico

20 Se preparó el intermedio, el bromuro de 4-(4-cianofenoxi)butilo a partir de la sal de potasio de 4-cianofenol y 1,4-dibromobutano.

Ejemplo 8

25 5[7-(4-butiloxicarbonilfenoxi terciario)heptil]-3-metilsoxazol [I]; R es CH₃, n es 5, X es 0, Ar es 4-CH₃)₃-COOCC₆H₄], de temperatura de fusión de 76°C. en rendimiento del 23 por ciento a partir de 3,5-dimetilisoxazol y bromuro de 6-(4-butiloxicarbonilfenoxi terciario)hexilo; concentración inhibitoria mínima versus rinovirus Tipo in vitro = 6.2 microgramos por ml.

30 Se preparó el intermedio, el bromuro de 6-(4-butiloxicarbonilfenoxi terciario)hexilo a partir de la sal de potasio del

4-(butiloxicarbonil terciario)fenol y 1,6-dibromohexano.

Ejemplo 9

5-7-(3-cianofenoxi)heptil 7-3-metilisoxazol/I; R es CH₃, n es 7, X es O, Ar es 3-NCC₆H₄-7, temperatura de fusión de 45^oC en rendimiento de 24 por ciento a partir de 3,5-dimetilisoxazol y bromuro de 6-(3-cianofenoxi)hexilo.

Se preparó el intermedio, el bromuro de 6-(3-cianofenoxi)hexilo a partir de la sal de potasio de 3-cianofenol y 1,6-dibromohexano.

Ejemplo 10

5-8-(4-cianofenoxi)octil 7-3-metilisoxazol I; R es CH₃, n es 8, X es O, Ar es 4-NCC₆H₄-7, polvo de color amarillo pálido de temperatura de fusión de 60^oC. en un rendimiento del 30 por ciento a partir de 3,5-dimetilisoxazol y bromuro de 7-(4-cianofenoxi)heptilo; inactivo versus rinovirus del Tipo 2 in vitro a a menos de niveles tóxicos.

Se preparó el intermedio, el bromuro de 7-(4-cianofenoxi)heptilo a partir de la sal de potasio de 4-cianofenol y 1,7-dibromoheptano.

Ejemplo 11

3-metil-5-7-(4-isoproxifenoxi)heptil 7isoxazol I; R es CH₃, n es 7, X es O, Ar es 4-(CH₃)₂CHOC₆H₄-7; sólido de color canela claro, de temperatura de fusión de 38^oC. en un rendimiento del 30 por ciento a partir de 3,5-dimetilisoxazol y bromuro de 6-(4-isoproxifenoxi)hexilo; concentración inhibitoria mínima de versus rinovirus de Tipo in vitro = 0.65 microgramos por ml.

Se preparó el intermedio el bromuro de 6-(4-isoproxifenoxi)hexilo a partir de la sal de potasio de 4-isoproxifenol y 1,6-dibromohexano.

Ejemplo 12

3-Metil-5-(4-isopropilfenoxi)heptil 7-isoxazol I; R es CH₃, n es 7, X es O, Ar es 4-(CH₃)₂CHC₆H₄, líquido color amarillo viscoso en un rendimiento del 70 por ciento a partir de 3,5-dimetilisoxazol y bromuro de 6-(4-isopropilfenoxi)hexilo; con
5 concentración inhibitoria mínima versus rinovirus de Tipo 2 in vitro = 0.98 microgramos por mililitro.

Se preparó el intermedio el bromuro de 6-(4-isopropilfenoxi)hexilo de la sal de potasio de 4-isopropilfenol y 1,6-dibromo hexano.

Ejemplo 13

5-(4-(cianofenoxi)butil 7-3-metilsoxazol I; R es CH₃, n es 4, X es O, Ar es 4-NC₆H₄, líquido incoloro, a partir de 3,5-dimetilisoxazol y bromuro de 3-(4-cianofenoxi)propilo.

Se preparó el intermedio, el bromuro de 3-(4-cianofenoxi)
15 propilo a partir de la sal de potasio de 4-cianofenol y 1,3-dibromopropano.

Ejemplo 14

3-Metil-5-(7-(clorofenoxi)heptil 7-isoxazol I; R es CH₃; n es 7, X es O, Ar es 4-ClC₆H₄, sólido incoloro de temperatura
20 de fusión de 81°C. a partir de 3,5-dimetilisoxazol y bromuro de 6-(4-clorofenoxi)-hexilo; concentración inhibitoria mínima versus rinovirus de Tipo 2 in vitro = 1.5 microgramos por mililitro; y versus virus del polio-2 = 0.4 microgramos por ml.

Se preparó el intermedio, el bromuro de 6-(4-clorofenoxi)
25 hexilo a partir de la sal de potasio de 4-clorofenol y 1,6-dibromohexano.

Ejemplo 15

5-(7-(2-cloro-4-metilfenoxi)heptil 7-3-metilsoxazol I; R, es CH₃, n es 7, X es O, Ar es 2-Cl-4-CH₃C₆H₃, aceite de color
30 ámbar a partir de 3,5-dimetilisoxazol y bromuro de 6-(2-cloro-

4-metil)hexilo; concentración inhibitoria mínima versus ri-
novirus de Tipo 2 in vitro = 1.2 microgramos por mililitro
y versus virus del Polio-2 = 0.82 microgramos por mililitro.

Se preparó el intermedio, el bromuro de 6-(2-cloro-4-me-
til)hexilo a partir de la sal de potasio de 2-cloro-metilfe-
5 nol y 1,6-dibromohexano.

Mediante -- procedimientos enteramente análogos a aque-
llos descritos en lo que antecede se propone que puedan pre-
pararse los siguientes compuestos:

10 5- /7-(2-cloro-4-metoxifenil)heptil 7-3-metilsoxazol
/I; R es CH₃, n es 6, X es CH₂, Ar es 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃7, a par-
tir de 3,5-dimetilsoxazol y yoduro de 6-(2-cloro-4-metoxife-
nil)hexilo (preparado a su vez de cetona de metilciclopropilo
y 2-cloro-4-metoxi-benzaldehído de acuerdo con el procedimien-
15 to descrito en la Patente Norteamericana Número 4,093,736).

5-(7-fenoxiheptil)-3metilsoxazol /I; R es CH₃, n es 7,
X es O, Ar es C₆H₅ 7, a partir de 3,5-dimetilsoxazol y bromu-
ro de 6-fenoxihexilo.

5- /7-(2-cloro-4-metoxifenoxi)heptil 7-3-etil-isoxazol /I
20 R es CH₂CH₃, n es 7, X es O, Ar es 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃ 7, a par-
tir de 3-etil-5-metilsoxazol y bromuro de 6-(2-cloro-4-meto-
xifenoxi)hexilo.

5- /7-(2-cloro-4-metoxifenoxi)heptil 7-3-propilsoxazol /I;
R es CH₂CH₂CH₃, n es 7, X es O, Ar es 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃ 7, a par-
25 tir de 3-propil-5-metilsoxazol y bromuro de 6-(2-cloro-4-meto-
xifenoxi)hexilo.

5- /8-(2-cloro-4-metoxifenoxi)octil 7-metilsoxazol /I; R es
CH₃, n es 8, X es O, Ar es 2-Cl-4-CH₃OC₆H₃ 7, a partir de 3,5-
dimetil soxazol y bromuro de 7-(2-cloro-4metoxifenoxi)heptilo.

Ejemplo 16

5-7-(4-carboxifenoxi)heptil 7-3-metilsoxazol 1; R es CH₃, n es 7, X es O, Ar es 4-HOOC C₆H₄.

Una mezcla de 3.0 gramos (0.01 mol) de 5-7-(4-cianofenoxi)heptil 7-3-metilsoxazol (Ejemplo 5), 20 mililitros de ácido clorhídrico acuoso al 20 por ciento y 20 mililitros de ácido acético glacial se calentó a temperatura de reflujo durante 19 horas. La mezcla de reacción se enfrió, se añadieron 20 mililitros de agua y el producto sólido se recogió mediante filtración para proporcionar 3.0 gramos de 5-7-(4-carboxifenoxi)heptil 7-3-metilsoxazol como un sólido incoloro, de temperatura de fusión de 129° a 130°C. concentración inhibitoria mínima versus rinovirus Tipo 2 in vitro = 10 microgramos por mililitro.

Se prepararon los siguientes ejemplos 17 a 21 mediante procedimientos análogos al procedimiento descrito en el Ejemplo 16;

Ejemplo 17

5-5-(4-carboxifenoxi)pentil 7-3-metilsoxazol 1; R es CH₃, n es 5, X es O, Ar es 4-HOOC C₆H₄, temperatura de fusión de 151°C. en rendimiento del 78 por ciento a partir del compuesto del Ejemplo 7, concentración inhibitoria mínima versus rinovirus de Tipo 2 in vitro = 12.5 microgramos por mililitro.

Ejemplo 18

5-6-(4-carboxifenoxi)hexil 7-3-metilsoxazol 1; R es CH₃, n es 6, X es O, Ar es 4-HOOC C₆H₄, temperatura de fusión de 153° a 154°C. en un rendimiento del 75 por ciento a partir del compuesto del Ejemplo 6.

Ejemplo 19

5-4-(3-carboxifenoxi)heptil 7-3-metilsoxazol

\overline{I} ; R es CH_3 , n es 7, X es 0, Ar es $3\text{-HOCC}_6\text{H}_4$, temperatura de fusión de 95° a 96°C . en un rendimiento del 80 por ciento a partir del compuesto del Ejemplo 9; inactivo versus rinovirus de Tipo 2 in vitro a menos de niveles tóxicos

5

Ejemplo 20

5- $\overline{8}$ -(4-carboxifenoxi)octil $\overline{7}$ -3metilsoxazol \overline{I} ; R es CH_3 ; n es 8, X es 0, Ar es $4\text{-HOCC}_6\text{H}_4$, de temperatura de fusión de 115° a 116°C en rendimiento del 80 por ciento a partir del compuesto del Ejemplo 10; inactivo versus, rinovirus del Tipo 2 in vitro a menos de n. veles tóxicos.

10

Ejemplo 21

6- $\overline{4}$ -(4-carboxifenoxi)butil $\overline{7}$ -3-metilsoxazol \overline{I} ; R es CH_3 , n es 4, X es 0, Ar es $4\text{-HOCC}_6\text{H}_4$, temperatura de fusión de 147° a 148°C en un rendimiento de 75 por ciento del compuesto del Ejemplo 13.

15

Ejemplo 22

5- $\overline{7}$ -(4-Etoxicarbonilfenoxi)heptil $\overline{7}$ -3-metilsoxazol \overline{I} ; R es CH_3 , n es y, X es 0, Ar es $4\text{-EtOCC}_6\text{H}_4$.

20

Se hizo burbujear gas de cloruro de hidrógeno a través de una solución de 5.0 gramos (0.01 mol) de 5- $\overline{7}$ -(4-cianofenoxi)heptil $\overline{7}$ -3-metil-isoxazol (Ejemplo 5) en 185 mililitros de etanol absoluto y 0.8 mililitros de agua, se calentó a temperatura de reflujo durante un período de 24 horas. La mezcla de reacción durante la evaporación al vacío proporcionó 7.0 gramos

25

de residuo sólido que se trituró con éter y se recristalizó de etanol. El producto sólido que se separó (1.5 gramos, de temperatura de fusión de 151°C) demostró que era la amida correspondiente (véase el Ejemplo 34). El agua madre de la recristalización se concentró para separar el solvente y el residuo se cristalizó de etanol con pentano que se añadió para proporcio-

30

nar 1.9 gramos de 5-7-(4-etoxicarbonilfenoxi)heptil7-3-metilsoxazol, de temperatura de fusión de 60° a 61°C.; concentración inhibitoria mínima versus rinovirus del Tipo2 in vitro = 0.025 microgramos por mililitro.

5

Ejemplo 23

5-5-(4-etoxicarbonilfenoxi)pentil 7-metilsoxazol
I; R es CH₃, n es 5, X es O, Ar es 4-EtCOOC₆H₄7.

10

Una mezcla de 4.0 gramos (0.138 moles) de 5-5-(4-carboxifenoxi)pentil7-3-metilsoxazol (Ejemplo 17), 40 mililitros de etanol absoluto y 0.8 mililitros de ácido sulfúrico se calentó a temperatura de reflujo durante seis horas. El solvente se separó al vacío y el residuo se hizo básico con una solución diluida de hidróxido de amonio. La última mezcla se extrajo con éter y los extractos de éter se secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron al vacío.

15

El residuo se disolvió en 30 mililitros de etanol absoluto y la solución se evaporó hasta la mitad de su volumen y se diluyó con 10 mililitros de pentano. Al enfriarse se separaron 2.0 gramos de 5-5-(4-etoxicarbonilfenoxi)pentil7-3-metilsoxazol, temperatura de fusión de 50° a 51°C.; concentración inhibitoria mínima versus rinovirus de tipo 2 in vitro = 0.015 microgramos por mililitro.

20

Se prepararon los siguientes Ejemplos 24 a 30 mediante procedimientos análogos al procedimiento descrito en el Ejemplo 23.

25

Ejemplo 24

5-6-(4-etoxicarbonilfenoxi)hexil 7-metilsoxazol
I; R es CH₃, n es 6, x es O, Ar es 4-EtCOOC₆H₄7, temperatura de fusión de 51°C. en un rendimiento de 90 por ciento a partir de 5-6-(4-carboxifenoxi)Hexil7-3-metilsoxazol

30

(Ejemplo 18); concentración inhibitoria mínima versus rinovirus del Tipo 2 in vitro = 0.025 microgramos por mililitro.

Ejemplo 25

5- $\overline{8}$ -(4-etoxicarbonilfenoxi)octil $\overline{7}$ -3-metilsoxazol

5 \overline{I} ; R es CH₃, n es 8, X es 0, AR es 4-EtOCC₆H₄ $\overline{7}$, de temperatura de fusión de 49°C., en un rendimiento del 80 por ciento a partir de 5- $\overline{3}$ -(4-carboxifenoxi)octil $\overline{7}$ -3-metilsoxazol

(Ejemplo 20); concentración inhibitoria mínima versus rinovirus del Tipo 2 in vitro = 0.05 microgramos/mililitro.

10

Ejemplo 26

5- $\overline{7}$ -(3-etoxicarbonilfenoxi)heptil $\overline{7}$ -metilsoxazol

\overline{I} ; R es CH₃, n es 7, X es 0, Ar es 3-EtOCC₆H₄ $\overline{7}$, líquido de color ámbar, de temperatura de fusión de 16° a 18° C a partir de

15 5- $\overline{7}$ -(3-carboxifenoxi)heptil $\overline{7}$ -3-metilsoxazol (Ejemplo 19); concentración inhibitoria mínima versus rinovirus del Tipo 2 in vitro = 1.6 microgramos/mililitro.

Ejemplo 27

5- $\overline{7}$ -(4-isopropiloxicarbonilfenoxi)heptil $\overline{7}$ -3-metilsoxazol

20 \overline{I} ; R es CH₃, n es 7, X es 0, Ar es 4-(CH₃)₂CHOCC₆H₄ $\overline{7}$, de temperatura de fusión de 45° a 46° C. a partir de 5- $\overline{7}$ -(4-carboxifenoxi)heptil $\overline{7}$ -3-metilsoxazol (Ejemplo 16) y alcohol isopropílico; concentración inhibitoria mínima versus rinovirus de Tipo 2 in vitro = 0.23 microgramos por mililitro.

Ejemplo 28

25 5- $\overline{7}$ -(4-propiloxicarbonilfenoxi)heptil $\overline{7}$ -3-metilsoxazol

\overline{I} ; es R CH₃, n es 7, X es 0, Ar es 4-CH₃(CH₂)₂OCC₆H₄ $\overline{7}$; de temperatura de fusión de 54°C. a partir de 5- $\overline{7}$ -(4-carboxifenoxi)heptil $\overline{7}$ -3-metilsoxazol (Ejemplo 16) y alcohol n-propílico. concentración inhibitoria mínima versus rinovirus del Tipo 2 in vitro = 0.07 microgramos por mililitro.

30

Ejemplo 29

5- \square 7-(4-metoxicarbonil)heptil 7-3-metilsoxazol

\square I; R es CH₃, n es 7, X es O, Ar es 4-CH₃OOCC₆H₄-7, de temperatura de fusión de 60°C. en un rendimiento del 95 por ciento a partir de 5- \square 7-(4-carboxifenoxi)heptil 7-3-metilsoxazol (Ejemplo 16) y metanol; concentración inhibitoria mínima versus rinovirus del Tipo 2 in vitro = 3 microgramos por mililitro.

Ejemplo 30

5- \square 4-(4-etoxicarbonilfenoxi)butil 7-3-metilsoxazol

\square I; R es CH₃, n es 4, X es O, Ar es 4-C₂H₅OOCC₆H₄-7, de temperatura de fusión de 61°C en un rendimiento del 90% a partir de 5- \square 4-(4-carboxifenoxi)butil 7-3-metilsoxazol (Ejemplo 21); concentración inhibitoria mínima versus rinovirus del Tipo 2 in vitro = 3.1 microgramos por mililitro.

Ejemplo 31

5- \square 7-(4-acetilfenoxi)heptil 7-3-metilsoxazol \square I; R es CH₃, n es 7, X es O, Ar es 4-CH₃COC₆H₄-7.

A una solución recién preparada de yoduro de metilmagnesio (a partir de 1.092 gramos de magnesio y 3.325 mililitros de yoduro de metilo en 15 mililitros de éter) se añadió por gotas una solución de 8.46 gramos de 5- \square 7-(4-cianofenoxi)heptil 7-3-metilsoxazol (Ejemplo 5) en 12 ml. de benceno. Después de completarse la adición la mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante tres horas. Se añadió luego con agitación una solución (60 ml.) de cloruro de amonio saturada. La capa de agua se decantó y el residuo se trató con 50 ml. de ácido clorhídrico diluido. La mezcla se agitó hasta que se efectuó la disolución completa. La capa acuosa se separó y se calentó a temperatura de reflujo durante una hora. El producto

que se separó se recogió, se secó y se recristalizó de etanol para proporcionar 5.23 gramos de 5- \square 7-(4-acetilfenoxi)heptil7-3-metilisoxazol, que es un polvo color amarillo de temperatura de fusión de 69° a 71°C.; concentración inhibitoria mínima versus rinovirus del Tipo 2 in vitro = 1.6 microgramos/mililitro.

Ejemplo 32

5- \square 7-(4-propionilfenoxi)heptil7-3-metilisoxazol/I; R es CH₃, n es 7, X es 0, Ar es 4-CH₃CH₂COC₆H₄- se preparó a partir de 8.9 gramos de 5- \square 7-(4-cianofenoxi)heptil7-3-metilisoxazol (Ejemplo 5) y bromuro de etilmagnesio (a partir de 1.45 gramos de magnesio y 7.08 gramos de bromuro de etilo) de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 31. Se obtuvieron 5.7 gramos del producto con temperatura de fusión de 61°C. cuando se recristalizó de hexano; concentración inhibitoria versus rinovirus del Tipo 2 in vitro = 1.7 microgramos por litro.

Ejemplo 33

5- \square 7-(4-hidrazinocarbonilfenoxi)heptil7-3-metilisoxazol/I; R es CH₃, n es 7, X es 0, Ar es 4-H₂NNHCOC₆H₄-.

Una mezcla de 3.0 gramos (0.086 moles) de 5- \square 7-(4-etoxycarbonilfenoxi)heptil7-3-metilisoxazol (Ejemplo 22) y 10 ml. de hidrato de hidrazina se calentó a temperatura de reflujo durante seis horas. La mezcla de reacción se enfrió a temperatura de 0°C después de lo cual el producto sólido se separó. El último se recogió, se lavó al vacío para proporcionar 2.6 gramos de 5- \square 7-(4-hidrazinocarbonilfenoxi)heptil7-3-metilisoxazol, temperatura de fusión de 121° a 122°. concentración inhibitoria mínima versus rinovirus del Tipo 2 in vitro = 0.64 microgramos por mililitro.

Ejemplo 34

5- \square 7-(4-carbamilfenoxi)heptil 7-3-metilisoxazol /I; R es CH₃,

n es 7, X es O, Ar es $4\text{-H}_2\text{NCOC}_6\text{H}_4$

Una mezcla de 4.47 gramos (0.015 moles) de 5-7-(4-ciano-
fenoxi)heptil7-3-metilisoxazol (Ejemplo 5), 8 ml. de peróxido
de hidrógeno al 30 por ciento, 8 mililitros de etanol al 95
5 por ciento y 0.6 mililitros de hidruro de sodio de concentra-
ción 6N se agitó durante 10 minutos. Luego se añadieron 10 mi-
lilitros de etanol al 95 por ciento y la mezcla de reacción se
calentó a temperatura de 40° a 50°C durante 4.5 horas, y luego
se mantuvo a temperatura ambiente durante la noche y se trató
10 con ácido sulfúrico al 5 por ciento hasta un pH neutro. La mez-
cla se enfrió y el producto sólido se recogió mediante filtra-
ción para proporcionar 4.4 gramos de 5-7-(4-carbamilfenoxi)
heptil7-3-metilisoxazol, temperatura de fusión de -153 a 154°C
y se recristalizó de metanol.

15 El 5-7-(4-carbamilfenoxi)heptil7-3-metilisoxazol no era
activo contra el rinovirus del Tipo 2 a menos de niveles tóxi-
cos, pero es útil como un intermedio para preparar el compues-
to de etoxicarbonilo correspondiente (véase el Ejemplo 22) me-
diante hidrólisis y esterificación adicionales.

20

Ejemplo 35

a) 5-7-(4-clorocarbonilfenoxi)heptil7-3-metilisoxazol.

A una solución de 6.34 gramos de 5-7-(4-carboxifenoxi)-
heptil7-3-metilisoxazol (Ejemplo 16) en 20 mililitros de ben-
ceno seco se añadieron 10.6 gramos de cloruro de tionilo. La
mezcla se calentó a temperatura de reflujo durante 90 minutos
25 y luego se concentró al vacío. El residuo se disolvió en 30 ml
de tolueno y de nuevo se concentró al vacío para proporcionar
8.0 gramos del cloruro de ácido que se usó directamente en la
siguiente reacción sin purificación adicional.

30

b) N,N-dimetil-4-7-(3-metil-5-isoxazolil)heptiloxi/benzamida

$\square I$; R es CH_3 , n es 7, X es 0, Ar es $4-(\text{CH}_3)_2\text{NCOOC}_6\text{H}_4$

Una solución de 8.0 gramos de 5- \square -(4-clorocarbonilfenoxi)-heptil-3-metilsoxazol en 50 mililitros de tolueno seco se saturó con gas de dimetilamina a través de un período de 30 minutos. La mezcla de reacción se concentró al vacío, y el residuo se disolvió en éter. La solución de éter se hirvió, se trató con éter de petróleo hasta estar turbia y se enfrió para producir 6.0 gramos de N,N-dimetil-4- \square -(3-metil-5-isoxazolil)heptiloxi-benzamida, de temperatura de fusión de 58° ; concentración inhibitoria mínima versus virus de polio-2 in vitro = 2.5 microgramos por mililitro.

Ejemplo 36

Oxima de 5- \square -(4-propionilfenoxi)heptil-3-metilsoxazol

$\square I$; R es CH_3 , n es 7, X es 0, Ar es $4-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(=\text{NOH})\text{C}_6\text{H}_4$

A una solución de 1.6 gramos de 5- \square -(4-propionilfenoxi)-heptil-3-metilsoxazol (Ejemplo 22) en 40 mililitros de etanol se añadió a una solución de 368 miligramos de hidrocloreuro de hidroxilamina y 730 miligramos de acetato de sodio en 8 mililitros de agua. La mezcla de reacción se calentó a reflujo durante la noche y luego se concentró al vacío. El residuo se recristalizó de etanol acuoso para proporcionar 1.0 gramo de oxima de 5- \square -(4-propionilfenoxi)heptil-3-metilsoxazol, que es un sólido incoloro de temperatura de fusión de 88° a 89°C .; concentración inhibitoria mínima versus rinovirus de Tipo 2 in vitro = 2.6 microgramos por mililitro; y versus virus del polio 2- a 0.2 microgramos por mililitro.

Ejemplo 37

a) 5-(7-bromoheptil)-3-metilsoxazol $\square III$; R es CH_3 , n es 7, Hal es Br

A una solución de 5.52 gramos (0.06 moles) de 3,5-dimetil-

isoxazol en 90 mililitros de tetrahydrofurano enfriado a temperatura de -70°C bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron, a través de un período de 10 minutos, 37.5 mililitros (0.06 moles) de butil-litio (1.6 M en hexano). La mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura de -70°C y se añadieron 1.45 gramos (0.06 moles) de 1,6-dibromohexano en 30 mililitros de tetrahydrofurano a través de un período de 75 minutos. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de -70°C durante una hora, se dejó calentar a temperatura ambiente y se almacenó en un refrigerador durante tres días. La concentración de la mezcla al vacío proporcionó un aceite de color anaranjado. El último se combinó con el producto crudo de otra prueba (0.12 moles) y se trituró con 350 mililitros de dicloruro de metileno, 200 ml. de una solución al 5% de cloruro de amonio y 40 ml. de ácido clorhídrico diluido. La capa orgánica se separó, se secó sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentró al vacío para proporcionar 32.2 gramos de un aceite de color anaranjado. El tratamiento del último con hexano proporcionó 11.5 gramos de un sólido de temperatura de fusión de 82°C que demostró que era el 1,8-octameten-5,5'-bis(3-metilsoxazol). El agua madre de la última separación se concentró y se destiló a temperatura de 90° a 100°C . (0.01 ml) para proporcionar 3.0 gramos de 5-(7-bromoheptil)-3-metilsoxazol como un aceite amarillo.

b) 3-metil-5-[7-(4-nitrofenoxi)heptil]isoxazol I ; R es CH_3 , n es 7, X es 0, Ar es $4\text{-O}_2\text{NC}_6\text{H}_4$.

Una mezcla de 3.0 gramos (0.0115 moles) de 5-(7-bromoheptil)-3-metilsoxazol y 1.85 gramos (0.0115 moles) de la sal de sodio de 4-nitrofenil en 50 mililitros de tetrahydrofurano que contiene unos cuantos cristales de yoduro de sodio se ca

lento a temperatura de 80°C durante 24 horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío y el residuo se trituró con 100 ml de dicloruro de metileno y 40 mililitros de agua. La fase orgánica se secó y se concentró, y el residuo se cristalizó de éter para proporcionar 3.5 gramos de 3-metil-5- $\sqrt{7}$ -(4-nitro-fenoxi)heptil $\sqrt{7}$ -isoxazol, un sólido incoloro de temperatura de fusión de 58°C. concentración inhibitoria mínima versus de polio-2 in vitro = 1.5 microgramos por mililitro.

Ejemplo 38

10 3-Metil-5- $\sqrt{7}$ (2-nitro-4-metoxifenoxi)Heptil $\sqrt{7}$ isoxazol
 \sqrt{I} ; R es CH₃, n es 7, X es O, Ar es 2-O₂N-4-CH₃OC₆H₃-7 se preparó a partir de 4.0 gramos de 5-(7-bromoheptil)-3-metilsoxazol (Ejemplo 37a) y 2.94 gramos de la sal de sodio de 2-nitro-4-metoxifenol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 37, parte (b), y se obtuvo en la forma de un sólido amarillo (4.0
15 gramos), de temperatura de fusión de 51°C cuando se recristalizó de una mezcla de éter y hexano; concentración inhibitoria mínima versus rinovirus del Tipo 2 in vitro = 0.3 microgramos por mililitro; y versus virus del polio-2 = 0.17 microgramos
20 por mililitro.

Ejemplo 39

a) Cetona de 4-cianofenilvinil-ciclopropilo

A una solución de 39.3 gramos de 4-cianobenzaldehído y 25.2 gramos de cetona de ciclopropilmetilo en 60 mililitros de etanol absoluto se añadieron 21 mililitros de una solución
25 al 20 por ciento de hidróxido de sodio a través de un período de 25 minutos. La mezcla se agitó durante una hora a temperatura ambiente, se enfrió hasta temperatura de 1°C y se añadieron 40 ml de agua fría. El material sólido se recogió mediante
30 filtración y se trituró con 450 mililitros de dicloruro de

metileno y 150 mililitros de agua a temperatura ambiente. La fase acuosa se extrajo con dicloruro de metileno y las capas orgánicas combinadas se secaron y se concentraron al vacío. El residuo se recristalizó de etanol absoluto para proporcionar 45.0 gramos de la cetona de 4-cianofenilvinil ciclopropilo, temperatura de fusión de 104°C.

b) Cetona de 4-cianofeniletildiciclopropilo

Una solución de 11.83 gramos de cetona de 4-cianofenilvinilo ciclopropilo en 200 mililitros de etanol absoluto que contiene 0.3 gramos de un catalizador de paladio sobre carbono al 10 por ciento de hidrógeno a una presión inicial de 3.127 Kg por centímetro cuadrado durante una hora. El catalizador se filtró y el producto se aisló del producto filtrado y se recristalizó de metanol para proporcionar 8.9 gramos de cetona de 4-cianofeniletildiciclopropilo de temperatura de fusión de 76°C.

c) Carbinol de 4-cianofeniletildiciclopropilo

A una solución de 30.9 gramos de cetona de 4-cianofeniletildiciclopropilo en 90 mililitros de etanol absoluto se añadieron 1.48 gramos de brohidruro de sodio, y la mezcla se agitó a temperatura ambiente durante tres horas. El producto aislado de la mezcla de reacción todavía contenía el material de partida sin reaccionar de manera que el material se redisolvió en 90 mililitros de etanol y se trató con 0.7 gramos de borohidruro de sodio adicional durante tres horas. El producto obtenido mediante evaporación del solvente, trituración del residuo con dicloruro de metileno y agua, y aislamiento del producto de la fase orgánica, proporcionó 31.0 gramos de carbinol de 4-cianofeniletildiciclopropilo como un aceite que se cristalizó hasta formar un sólido incoloro de temperatura de fusión de 70o a 71°C.

d) 4-(6-bromohex-3-enil)benzonitrilo.

A una solución de 9.8 gramos de carbinol de 4-cianofenil-
etilciclopropilo en 140 mililitros de éter se añadieron 4.24 g
gramos de bromuro de litio y 3 mililitros de 2,4,6-colidina.
La mezcla se enfrió hasta temperatura de -60°C . y se añadie-
5 ron 9.8 gramos de tribromuro de fósforo a través de un período
de cinco minutos. La mezcla de reacción se dejó calentar a 0°C
y se mantuvo a esa temperatura durante dos horas y luego se
dejó calentar a 18°C . Se añadió colidina (18 mililitros), y
después de 15 minutos de agitación, la mezcla se vació en 200
10 mililitros de agua y 100 mililitros de éter. Los extractos de
éter se lavaron con ácido sulfúrico acuoso diluido y agua, se
secaron sobre sulfato de magnesio anhidro y se concentraron
hasta un volumen de 150 mililitros. Se añadió luego con enfria-
miento bromuro de zinc (11.6 gramos) y la mezcla se agitó a
15 temperatura ambiente durante 29 horas. La solución de éter se
se lavó con agua, se secó y se concentró para proporcionar
12.5 gramos de 4-(6-bromohex-3-enil)benzonitrilo como un acei-
te de color amarillo.

e) 4-(6-bromohexil)benzonitrilo

20 Una solución de 10.5 gramos de 4-(6-bromohex-3-enil)-ben-
zonitrilo en 200 mililitros de etanol absoluto se hidrogenó
en presencia de 0.25 gramos de un catalizador de óxido de pla-
tino.

25 El aislamiento del producto proporcionó 10.4 gramos de 4-
(6-bromohexil)benzonitrilo como un aceite de color amarillo
que se destiló a temperatura de 168° a 170°C (0.01 ml.) para
producir el compuesto como un aceite incoloro que se solidifi-
có al enfriarse.

f) 5- $\sqrt{-7}$ -(4-cianofenil)heptil $\sqrt{-3}$ metilsoxazol \sqrt{I} ; R es CH_3

30 n es 6, X es CH_2 , Ar es 4- NCC_6H_4 - se preparó a partir de 4-(6-

bromohexil)benzocitrilo y el derivado de litio de 3,5-dimetil-
isoxazol de acuerdo con el procedimiento del Ejemplo 1. El pro-
ducto crudo se cromatografió en silicato de magnesio (florisil
usando la serie de solventes de hexano:éter:metanol para la
5 elución. La mezcla de éter-hexano de 30:70 y 40:60 produjo el
5-7-(4-cianohexil)heptil7-3-metilisoxazol, se obtuvo como un
sólido incoloro de temperatura de fusión de 61°C. cuando se
recristalizó de éter; concentración inhibitoria mínima versus
rinovirus Tipo 2. in vitro = 11.2 microgramos por mililitro.

10 El 5-7-(4-cianofenil)heptil7-3-metilisoxazol y los com-
puestos relacionados de las Fórmulas I y II en donde Ar es 4-
cianofenil se dan a conocer como los intermedios en la solici-
tud copendiente Número de Serie 527,583, presentada el 29 de
agosto de 1983.

15 a) se preparó 3-hidroximetil-5-metilsoxazol a partir de 93.4
gramos de 5-metilsoxazol-3-carboxilato de metilo y 62.5 gra-
mos de borohidruro de sodio en 1200 mililitros de alcohol de
butilo terciario y 600 mililitros de metanol. El aislamiento
del producto y la destilación proporcionaron 59.2 gramos de 3-
20 hidroximetil-5-metilsoxazol, de temperatura de ebullición de
68° a 70°C (0.05 milímetros).

b) 3-clorometil-5-metilsoxazol.

A una solución de 119.6 gramos de 3-hidroximetil-5-metil-
soxazol en 600 mililitros de éter se añadieron lentamente 155
25 mililitros de cloruro de tionilo en 200 mililitros de éter a
través de un período de 5 horas. La solución se concentró has-
ta formar un residuo aceitoso que se destiló para proporcionar
121.2 gramos de 3-clorometil-5-metilsoxazol, de temperatura de
ebullición de 70° a 71°C (11 milímetros)

30 c) Acidó 5-metil-3-isoxazolpropanóico

A una suspensión agitada de 78.5 gramos de hidruro de sodio en 1 litro de tetrahidrofurano bajo una atmósfera de nitrógeno se añadieron porciones 261 gramos de malonato de dietilo. Cuando había cesado la evolución de hidrógeno, se añadieron
5 108 gramos de 3-clorometil-5-metilisoxazol y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 4 horas. Una porción del tetrahidrofurano (800 ml.) se destiló y se añadió un litro de una
solución al 5 por ciento de hidróxido de sodio a la mezcla restante que luego se calentó a temperatura de reflujo durante
10 tres horas y se dejó reposar a temperatura ambiente durante tres días. La mezcla de reacción se filtró y el producto filtrado se extrajo con hexano. La capa acuosa se acidificó con ácido-clorhídrico concentrado y se extrajo repetidamente con acetato de etilo. El acetato de etilo se separó al vacío, se añadieron al residuo 100 mililitros de piridina y la mezcla se
15 calentó a temperatura de reflujo durante tres horas hasta que había cesado la evolución del dióxido de carbono. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se acidificó con ácido clorhídrico de concentración 6N y luego se enfrió. El sólido que se
20 separó se recogió y se disolvió en dicloruro de metileno. Las capas se separaron y la capa de dicloruro de metilo se concentró al vacío. El sólido residual se formó en una suspensión espesa con una mezcla de acetato de isopropilo-hexano para proporcionar 75.4 gramos del ácido 5-metil-3-isoxazolpropanoico, de temperatura de fusión de 82° a 84°C.

d) 5-Metil-3-isoxazolpropanoato de metilo

Una mezcla de 75.4 gramos de ácido 5-metil-3-isoxazolpropanoico, 150 mililitros de éterato de trifluoruro de boro y 400 mililitros de metanol se calentó a temperatura de reflujo durante
30 ocho horas. La mezcla de reacción se concentró al vacío

y se hizo básico con una solución de bicarbonato y se extrajo con dicloruro de metileno. Los extractos se concentraron al vacío y el residuo se destiló a temperatura de 90° a 100°C (0.05 milímetros) para proporcionar 73 gramos del 5-metil-3-isoxazolpropanoato de metilo que se cristalizó para formar un sólido de temperatura de fusión de 54° a 55°C.

e) 5-metil-3-(3-hidroxi-propil)isoxazol

A una suspensión de 7.6 gramos del hidruro de aluminio de lito en 250 mililitros de tetrahidrofurano se añadió una solución de 64.9 gramos de 5-metil-3-isoxazolpropanoato de metilo en 100 mililitros de tetrahidrofurano. La mezcla de reacción se agitó a temperatura de reflujo durante tres horas, y luego se enfrió y se añadieron 15.2 mililitros de agua en 30 mililitros de tetrahidrofurano. La mezcla se filtró y el producto filtrado se concentró al vacío. El residuo se destiló para proporcionar 44.1 gramos de 5-metil-3-(3-hidroxi-propil)-isoxazol temperatura de ebullición de 84° a 85°C. (0.1 milímetro).

f) 5-metil-3-(3-bromo-propil)isoxazol

Se añadió bromo (33.8 gramos) a una suspensión de 55.5 gramos de trifenilfosfina en 400 mililitros de acetonitrilo. La mezcla se agitó durante 30 minutos y se concentró al vacío para separar el solvente. Al residuo se añadieron 200 mililitros de dimetilformamida, y con agitación se añadieron 29.8 gramos de 5-metil-3-(3-hidroxi-propil)isoxazol. Siguió una reacción exotérmica y los materiales sólidos se disolvieron para formar una solución de color anaranjado que se vació en agua y se extrajo con dicloruro de metileno. Los extractos de dicloruro de metileno se concentraron y el residuo se destiló para proporcionar 34.1 gramos de 5-metil-3-(3-bromo-propil)isoxazol, de temperatura de ebullición de 115 a 125°C

(0.05 milímetros).

5 g) Se preparó 3-(4-carboxibutil)-5-metilisoxazol a partir de 5-metil-3-(3-bromopropil)isoxazol y malonato de dietilo de acuerdo con el procedimiento de la parte (c) anterior, y se obtuvo en un rendimiento del 56 por ciento como un sólido in-

10 coloro, de temperatura de fusión de 58°C a 60°C cuando se recristalizó de tetracloruro de carbono.
h) Se preparó el 3-(5-hidroxipentil)-metilisoxazol mediante reducción de 3-(4-carboxibutil)-3-metilisoxazol con hidruro de aluminio de litio de acuerdo con el procedimiento de la parte

15 (e) anterior, y se obtuvo en un rendimiento del 84 por ciento como un aceite, de temperatura de ebullición de 115° a 125°C (0.1 milímetro).
i) Se preparó el 3-(5-bromopentil)-5-metilisoxazol haciendo reaccionar 3-(5-hidroxipentil)-5-metilisoxazol con bromo y trinefilfosfina de acuerdo con el procedimiento de la parte

20 (f) anterior, y se obtuvo en un rendimiento del 77 por ciento como un aceite de temperatura de ebullición de 140° a 150°C. (0.05 milímetros).
j) 3- $\sqrt{5}$ -(4-cianofenoxi)pentil $\sqrt{7}$ -5-metilisoxazol [II, R es CH₃, n es 5, Ar es 4-NC₆H₄].

25 Una mezcla de 5.1 gramos de 4-cianofenol, 10 gramos de 3-(5-bromopentil)-5-metilisoxazol, 8 gramos de carbonato de potasio, 1 gramo de yoduro de potasio y 75 mililitros de acetoneitrilo se calentó a temperatura de reflujo durante 24 horas. El producto se aisló y se destiló, primero a temperatura de 115° a 200°C. (0.1 milímetro) y luego a temperatura de 160° a 190°C (0.05 milímetros) para rendir un aceite de color amarillo que se cristalizó al dejarse enfriar. La recristalización

30 ción de la mezcla de hexano-éter proporcionó 6.2 gramos de