

(19) **KG** (11) **150** (13) **C2**

ГОСУДАРСТВЕННОЕ АГЕНТСТВО
ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ
ПРИ ПРАВИТЕЛЬСТВЕ КЫРГЫЗСКОЙ РЕСПУБЛИКИ (КЫРГЫЗПАТЕНТ)

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ к патенту Кыргызской Республики

(10) 1493106
(21) 4027501/SU
(22) 16.05.1986
(31) А 1493/85
(32) 17.05.1985
(33) АТ

(46) 01.10.1996, Бюл. №2, 1997

(71) Хеми Линц Гезельшафт мбХ, АТ

(72) Дитер Биндер, Франц Ровенски, АТ

(73) Хемиш Фармацойтише Форшунгсгезельшафт мбХ, АТ

(56) Патент ГДР №147667, кл. C07D 413/14, опубл. 1981

Патент GB №1411640, кл. 413/14, опубл. 1975

Европейская заявка №0137242, кл. C07D 413/12, опубл. 17.04.1985

(54) Способ получения производных изоксазола

(57) Изобретение касается гетероциклических веществ, в частности получения производных изоксазола общей формулы

I: $A-O(CH_2)_7-C=CH-C(CH_3)=N-O$,

где A - группа ф-лы II или III:

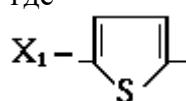
$-C=CH-CH-CK-S$ (II); $-C=CH-S-CHK-CH_2$

(III) при K - $-C=N-(CH_2)_2-O$, которые обладают антивирусной активностью, что может быть использовано медицине. Цель - создание более активных веществ указанного класса. Синтез ведут циклизацией соединений ф-лы: IV или V:

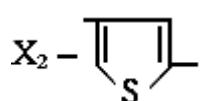
$HO-(CH_2)_2-NH-C(O)-X_1-O-(CH_2)_7-C=CH-C(CH_3)=N-O$ (IV);

$HO-(CH_2)_2-NH-C(O)-X_2-O-(CH_2)_7-C=CH-C(CH_3)=N-O$ (V);

где



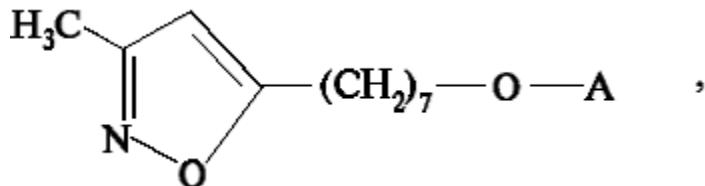
и



с помощью агента дегидратации и хлористого тионила в среде инертного растворителя. Новые соединения при антивирусной активности обладают лучшими в сравнении с известными липофильными свойствами, которые позволяют преодолевать Blut-Hirnschranke.

2 табл.

Изобретение относится к способу получения новых производных изоксазола общей формулы



где А - группа общей формулы



где R₁ - водород, обладающий антивирусной активностью.

Цель изобретения - создание новых соединений изоксазольного ряда, обладающих антивирусной активностью.

Пример 1. 5-{7-[5-(4,5-Дигидро-2-оксазолил)-2-тиенил]-оксигептил}-3-метилизоксазол.

0.60 г. (1.64 ммоль) амида N-(2-оксиэтил)-5-[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси]-2-тиофенкарбоновой кислоты вводят при 0°C в 2.5 мл хлористого тионила. Смесь перемешивают в течение 15 мин при 0°C, после чего в вакууме удаляют избыточное количество хлористого тионила. Остаток распределяют между насыщенным раствором кислого углекислого натрия и этиловым эфиром уксусной кислоты. Затем еще дважды производят экстрагирование этиловым эфиром уксусной кислоты. Объединенные органические растворы сушат над сернокислым натрием при добавлении активированного угля, а затем упаривают.

Неочищенный продукт (0.52 г окрашенного в желтоватый цвет кристаллического вещества) очищают с помощью хроматографии на колонке (1:35, силикагель 60, размер зерен 0.040-0.063; элюирующее средство: этиловый эфир уксусной кислоты и петролейный эфир в соотношении 3:1).

Выход 0.29 г бесцветного кристаллического вещества (50.7 % от теоретически рассчитанного значения).

Т.пл.=69-70°C (из дизопропилового эфира).

Исходный материал получают описанным ниже способом.

¹H-NMR: (CDCl₃) δ, ppm: 7.27; 7.22; 6.18; 6.13 (AB; 2H; Th-H₃ und Th-H₄); 5.79 (s; 1H, I_{sox} -H₄); 4.05 (t; J=6.6 Hz; 2H; -OCH₂); 4.50-3.92 (A₂B₂; 4H; -O-CH₂-CH₂-N-); 2.70 (t, J=6.6 Hz; 2H; I_{sox}-CH₂-); 2.25 (s; 3H; I_{sox} -CH₃); 1.85-1.12 (m; IOH;-(CH₂)₅-).

5-(7-Хлоргептил)-3-метилизоксазол.

21.0 г (0.216 моль) 3,5-диметилизоксазола растворяют в 200 мл абсолютного тетрагидрофурана, раствор охлаждают до -80°C, после чего при указанной температуре к раствору в течение 40 мин прибавляют по каплям 160 мл раствора н-бутиллития (1.35 М раствор в н-гексане, 0.216 моль). Затем смесь дополнительно перемешивают в течение 15 мин при -75°C.

Непосредственно после этого реакционную смесь прибавляют по каплям к раствору 53.5 г (0.217 моль) 1-иод-6-хлоргексана в 150 мл абсолютного тетрагидрофурана таким образом, чтобы температура не поднималась выше -60°C. После завершения прибавления реакционную смесь дополнительно перемешивают в течение 15 мин при -60°C, а затем температуре смеси дают возможность подняться до комнатной температуры.

Реакционную смесь распределяют между хлористым метиленом и 0.2 н. раствором соляной кислоты, водную фазу еще три раза экстрагируют хлористым метиленом, объеди-

ненные органические фазы сушат над сернокислым натрием и упаривают.

Неочищенный продукт (около 45 г) порциями перегоняют в трубке с шаровым расширением (температура воздушной бани 80°C, 0.2 мбар).

Выход 26.9 %, окрашенное в желтоватый цвет маслообразное вещество.

¹H-NMR: (CDCl₃) δ, ррт: 5.81 (s; 1H, I_{sox}-H₄); 3.51 (t; J=6.6 Hz; 2H; -CH₂Cl); 2.68 (t, J=6.6 Hz; I_{sox} -CH₂-); 2.23 (s; 3H; I_{sox} -CH₃-); 1.85-1.15 (m; 1OH;-(CH₂)₅-).

Метиловый эфир 5[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси]-2-тиофенкарбоновой кислоты.

9.3 г (43.1 ммоль) 5-(7-хлоргептил)-3-метилизоксазола и 7.12 г (47.4 ммоль) иодида натрия в течение 24 ч нагревают в 60 мл абсолютного ацетона при температуре кипения реакционной смеси с обратным холодильником. Непосредственно после этого реакционную смесь охлаждают, выделившийся в осадок хлористый натрий отфильтровывают, промывают небольшим количеством ацетона, после чего фильтрат смешивают с 7.16 г (45.3 ммоль) метилового эфира 5-окси-2-тиофен-карбоновой кислоты и 13.1 г (94.8 ммоль) углекислого калия. Смесь нагревают с обратным холодильником при температуре ее кипения в течение 2 ч, охлаждают и затем упаривают. Остаток распределяют между водой и диэтиловым эфиром, после чего водную фазу дважды экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные органические растворы промывают небольшим количеством насыщенного раствора гидросульфита натрия, сушат над сернокислым натрием при добавлении активированного угля, а затем упаривают.

Неочищенный продукт (11.9 г 82 % от теоретически рассчитанного значения) перекристаллизовывают из диизопропилового эфира).

Выход 5.2 г окрашенного в светло-розовый цвет кристаллического вещества (35.5 % от теоретически рассчитанного значения). Т. пл. = 55-56°C (из диизопропилового эфира).

¹H-NMR: (CDCl₃) δ, ррт: 7.54; 7.49; 6.18; 6.13 (AB; 2H; Th-H₃ и Th-HO; 5.79 (s; 1H, I_{sox} -H₄); 4.04 (t; J=6.6 Hz; 2H; -OCH₂-); 3.38 (s; 3H; -OCH₃); 2.67 (t, J=6.6 Hz; 2H; I_{sox}-CH₂-); 2.25 (s; 3H; I_{sox} -CH₃-); 1.88-1.12 (s; 1OH; -(CH₂)₅-).

5 - [7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси]-2-тиофенкарбоновая кислота.

0.98 г (2.90 ммоль) метилового эфира 5-[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси] -2-тиофенкарбоновой кислоты нагревают в 8 мл этилового спирта и 4 мл воды с обратным холодильником до температуры кипения смеси, после чего к полученному раствору в течение 10 мин прибавляют по каплям 0.18 г (3.19 ммоль) гидроокиси калия, растворенной в 6 мл воды и 4 мл этилового спирта. Непосредственно после этого реакционную смесь дополнительно перемешивают в течение 2.5 ч с обратным холодильником при температуре ее кипения.

После охлаждения большую часть смеси отгоняют, остаток распределяют между водой и диэтиловым эфиром, а водную фазу затем подкисляют прибавлением 2 н. соляной кислоты до pH=1.5. Затем применяют 80 мл последнего, объединенные органические растворы сушат над сернокислым натрием при добавлении активированного угля и сушат.

Выход 0.90 г бесцветного кристаллического вещества (95.8 % от теоретически рассчитанного значения).

Т.пл. = 96-97°C (из диизопропилового эфира).

¹H-NMR: (CDCl₃) δ, ррт: 10.5 (S. Breit 1H; -OH); 7.64; 7.59; 6.26; 6.21: (AB; 2H; Th-H₃ и Th-H₄; 5.80 (s; H, I_{sox}-H₄); 4.09 (t; J=6.6 Hz; 2H; -OCH₂-); 2.69 (t, J=6.6 Hz; 2H; I_{sox} -CH₂-); 2.26 (s; 3H; I_{sox} -CH₃); 1.95-1.30 (m; 1H; -(CH₂)₅-).

N-(2-Оксиэтил)амид-5-[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси]-2-тиофенкарбоновой кислоты.

К 0.81 г (2.51 ммоль) 5-[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси]-2-тиофенкарбоновой кислоты при перемешивании и охлаждении медленно прибавляют по каплям 2 мл хлористого тионила, в результате чего образовывается прозрачный раствор. Затем реакционную смесь дополнительно перемешивают в течение 30 мин при комнатной

температура и непосредственно после этого производят отгонку в вакууме избыточного количества хлористого тионила. Остаток растворяют в 6 мл абсолютного хлористого метилена, после чего при 15°C к приготовленному раствору прибавляют по каплям раствор 0.34 г (5.51 ммоль) этаноламина в 5 мл абсолютного хлористого метилена. Реакционную смесь дополнительно перемешивают в течение 1 ч при комнатной температуре, несколько упаривают и затем распределяют между водой и этиловым эфиром уксусной кислоты. Водную фазу еще раз экстрагируют небольшим количеством этилового эфира уксусной кислоты, объединенные органические растворы промывают водой, сушат над серно-кислым натрием при добавлении активированного угля и упаривают.

Выход 0.81 г окрашенного в желтоватый цвет кристаллического вещества (88.2 % от теоретически рассчитанного значения). Т.пл.= 107-110°C (из ацетонитрила).

¹H-NMR: (CDCl₃) δ, ррт: 7.25; 7.20; 6.17; 6.13 (AB; 2H; Th-H₃ и Th-H₄); 6.73 (t.breit, 1H, N-H); 5.80 (s; 1H, I_{sox} – H₄); 4.04 (t; J=6.6 Hz, 2H, Th-OCH₂-); 3.78 (t, J=4.9 Hz; 2H; -CH₂-OH); 3.57 (t, J=5.1 Hz; 2H; -N-CH₂-); 2.69 (t, J=6.6 Hz; 2H; I_{sox} -CH₂-); 2.25 (s; 3H; I_{sox} -CH₃); 1.85-1.12 (m; 1OH; -(CH₂)₅-).

Пример 2. 5-{7-[5-(4,5-Дигидро-2-оксазолил)-2-тиенил]-оксигептил}-3-метилизоксазол.

0.60 г (1.64 ммоль) N-(2-оксиэтил) амида 4-[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси]-2-тиофенкарбоновой кислоты растворяют в 30 мл хлороформа, после чего приготовленный раствор смешивают при 0°C с 0.3 г (2.54 ммоль) хлористого тионила. Непосредственно после этого реакционную смесь перемешивают в течение 60 мин при 0°C, в результате чего получают сухой остаток. Остаток распределяют между насыщенным раствором кислого углекислого натрия и этиловым эфиром уксусной кислоты. Еще два раза производят экстрагирование этиловым эфиром уксусной кислоты, объединенные органические растворы сушат над сернокислым натрием при добавлении активированного угля и упаривают. Очистку неочищенного продукта с помощью хроматографии на колонке осуществляют по аналогии с описанным в примере 1.

Выход 0.24 г бесцветного кристаллического вещества (42 % от теоретически рассчитанного значения). Т.пл.=68-70°C (из дизопропилового эфира).

Пример 3. 5-{7-[2-(4,5-Дигидро-2-оксазолил)-4-тиенил]-оксигептил}-3-метилизоксазол.

2.06 г (5.62 ммоль) N-(2-оксиэтил)амид-4-[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси] - 2-тиофенкарбоновой кислоты при 0°C вводят в 5 мл хлористого тионила. Смесь перемешивают в течение 10 мин при 0°C, после чего в вакууме без нагревания удаляют избыточное количество хлористого тионила. Остаток распределяют между насыщенным раствором кислого углекислого натрия и этиловым эфиром уксусной кислоты. Еще два раза производят экстрагирование этиловым эфиром уксусной кислоты, объединенные органические растворы сушат над сернокислым натрием при добавлении активированного угля и упаривают. Неочищенное маслообразное вещество подвергают очистке с помощью хроматографии на колонке (1:40, силикагель 60, размер зерен 0.040-0.063; элюирующее средство: этиловый эфир уксусной кислоты и петролейный эфир в соотношении 3:1).

Выход 0.52 г окрашенного в желтоватый цвет кристаллического вещества (26.5 % от теоретически рассчитанного значения). Т.пл.=67-68°C (из дизопропилового эфира).

Исходный материал получают описанным ниже способом.

¹H-NMR: (CDCl₃) δ, ррт: 7.22 (d; J=1.7 Hz; 1H; Th-H₃); 6.37 (d, J=1.7 Hz; 1H; Th-H₄); 5.80 (s; 1H; I_{sox} – H₄); 4.50-3.92 (A₂B₂; 4H; -O-CH₂-CH₂-N-); 3.93 (t, J=6.6 Hz; 2H; -OCH₂-); 2.70 (t, J=6.6 Hz; 2H; I_{sox}-CH₂-); 2.25 (s; 3H; I_{sox} -CH₃); 1.85-1.20 (m; 1OH; -(CH₂)₅-).

Метиловый эфир 4-окси-2-тиофенкарбоновой кислоты.

50.0 г (0.347 моль) 4-окси-2-тиофенкарбоновой кислоты и 58.3 г (0.694 моль) углекислого натрия нагревают в атмосфере азота 900 мл абсолютного 2-бутанона до температуры кипения, после чего к приготовленной смеси прибавляют по каплям в течение 20 мин 43.7 г (0.347 моль) диметилсульфата. Затем реакционную смесь дополнительно нагре-

вают в течение 2.5 ч с обратным холодильником при температуре кипения. Непосредственно после этого реакционную смесь упаривают в вакууме, остаток распределяют между насыщенным раствором углекислого натрия и диэтиловым эфиром, водную фазу еще 5 раз экстрагируют диэтиловым эфиром, причем каждый раз применяют по 80 мл последнего. Объединенные органические растворы сушат над сернокислым натрием при добавлении активированного угля, фильтруют и упаривают.

Выход 49.6 окрашенного в желтоватый цвет кристаллического вещества (90 % от теоретически рассчитанного значения). Т.пл.=84-85°C (из смеси димопропилового эфира и петролейного эфира)

¹H-NMR: (CDCl₃) δ, ррт: 7.22 (d; J=1.7 Hz; 1H; Th-H₃); 6.64 (d, J=1.7 Hz; 1H; Th-H₄); 6.70 (s; 1H; -OH); 3.88 (s; 3H; -OCH₃).

5-(7-Иодгептил)-3-метилизоксазол.

16.66 г (77.23 ммоль) 5-(7-хлоргептил)-3-метилизоксазола и 12.75 г (85.06 ммоль) йодистого натрия нагревают с обратным холодильником в 110 мл безводного ацетона при температуре кипения смеси.

По данным ¹H-ЯМР-спектроскопии через 7 ч степень превышения составляет приблизительно 85 %, а через 22 ч - приблизительно 89 %. Через 27 ч реакционную смесь упаривают и остаток распределяют между дихлорметаном и водой (при добавлении нескольких миллилитров 2н. соляной кислоты). Водную фазу несколько раз экстрагируют дихлорметаном, причем суммарно применяют 250 мл последнего, и органическую фазу сушат над сернокислым натрием и упаривают.

Выход 22.95 г окрашенной в коричневый цвет жидкости (96.7 % от теоретически рассчитанного значения).

¹H-NMR: (CDCl₃) δ, ррт: 5.81 (s; 1H, I_{sox} - H₄); 3.18 (t; J=6.6 Hz; 2H; -CH₂-); 2.69 (t, J=6.6 Hz; 2H; I_{sox}-CH₂-); 2.25 (s; 3H; I_{sox} -CH₃); 1.85-1.25 (m; 1OH; -(CH₂)₅-).

Метиловый эфир 4-[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси]-2-тиофенкарбоновой кислоты.

6.42 г (40.60 ммоль) метилового эфира 4-окси-2-тиофенкарбоновой кислоты и 11.88 г (38.67 ммоль) 5-(7-иодгептил)-3-метилизоксазола в течение 8 ч нагревают с 5.34 г (40.60 ммоль) углекислого калия в 130 мл безводного ацетона при температуре кипения смеси с обратным холодильником. Реакционную смесь выдерживают в течение ночи, а затем упаривают. Остаток распределяют между 2н. раствором гидроокси натрия и диэтиловым эфиром, водную фазу еще несколько раз экстрагируют диэтиловым эфиром, причем суммарно применяют 150 мл последнего. Органическую фазу сушат над сернокислым натрием при добавлении активированного угля и упаривают.

Выход 12.56 г окрашенного в желтый цвет кристаллического вещества (95.3 % от теоретически рассчитанного значения).

Т.пл. = 58-60°C.

¹H-NMR: (CDCl₃) δ, ррт: 7.41 (d; J=1.7 Hz; 1H; Th-H₃); 6.50 (d, J=1.7 Hz; 1H; Th-H₄); 5.80 (s; 1H; I_{sox} -H₄); 3.94 (t, J=6.6 Hz; 2H; -OCH₂-); 3.87 (s; 3H; -OCH₃); 2.70 (t, J=6.6 Hz; 2H; I_{sox}-CH₂-); 2.26 (s; 3H; I_{sox} -CH₃); 1.88-1.25 (m; 1OH; -(CH₂)₅-).

4-[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси]-2-тиофенкарбоновая кислота.

11.34 г (33.61 ммоль) метилового эфира 4-[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси]-2-тиофенкарбоновой кислоты нагревают с обратным холодильником в 95 мл этилового спирта и 45 мл воды до температуры кипения, после чего к приготовленному раствору прибавляют по каплям 2.18 г (38.9 ммоль) гидроокиси калия, растворенного в 70 мл воды и 46 мл этилового спирта. После нагревания в течение 3 ч при температуре кипения с обратным холодильником реакционную смесь охлаждают, упаривают, остаток распределяют между водой и диэтиловым эфиром, а водную фазу после подкисления 2н. соляной кислотой до pH = 1 еще несколько раз экстрагируют диэтиловым эфиром. Объединенные органические растворы сушат над сернокислым натрием при добавлении активированного угля и упаривают.

Выход 9.28 г окрашенного в желтый цвет кристаллического вещества (85.6 % от теоретически рассчитанного значения). Т.пл. = 110-113°C.

Неочищенный продукт непосредственно может быть применен на последующей стадии или может быть перекристаллизован из дизопропилового эфира, в результате чего образуется бесцветное кристаллическое вещество.

¹H-NMR: (CDCl₃) δ, ррт: 10.8 (S, breit, 1H, -OH); 7.48 (d, J=1.7 Hz; 1H; Th-H₃); 6.58 (d, J=1H 7; Hz; 1H; Th-H₄); 5.80 (s; 1H; I_{sox} – H₄); 3.94 (t, J=6.2 Hz; 2H; -OCH₂-); 2.70 (t, J=6.6 Hz; 2H; I_{sox} -CH₂-); 2.26 (s; 3H; I_{sox} - CH₃); 1.95-1.30 (m; 1OH; -(CH₂)₅-).

N-(2-оксиэтил)-амид-4-[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси]-2-тиофенкарбоновой кислоты.

К 5.3 г (16.44 ммоль) 4-[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси]-2-тиофенкарбоновой кислоты при 0°C прибавляют приблизительно 15 мл хлористого тио-нила, после чего реакционную смесь в течение 20 мин перемешивают при комнатной температуре. Полученный после фильтрования с применением вакуума водоструйного насоса остаток растворяют в 40 мл безводного дихлорметана, после чего к приготовленному раствору при охлаждении прибавляют по каплям раствор 2.2 г (36.09 ммоль) этаноламина в 40 мл безводного дихлорметана. Реакционную смесь перемешивают в течение 2 ч при комнатной температуре, затем упаривают, остаток распределяют между водой и дихлорметаном, причем для улучшения разделения фаз прибавляют небольшое количество 2н. раствора соляной кислоты. Полученную после разделения фаз органическую фазу сушат над сернокислым натрием при добавлении активированного угля и упаривают.

Выход 5.74 г окрашенного в коричневый цвет кристаллического вещества (95.6 % от теоретически рассчитанного значения). Т.пл. = 56-57°C (Неочищенный продукт без уменьшения выхода непосредственно может быть применен для получения соединения предлагаемой формулы).

¹H-NMR: (CDCl₃) δ, ррт: 7.41 (d; J=1.7 Hz; 1H; Th-H₃); 6.50 (d, J=1.7 Hz; 1H; Th-H₄); 6.78 (t. breit, 1H. N-H); 5.80 (s; 1H; I_{sox} – H₄); 4.04 (t, J=6.6 Hz; 2H; -OCH₂-); 3.78 (t, J=4.9 Hz; 2H; -CH₂-OH); 3.57 (t, J=5.1 Hz; 2H; -N-CH₂-); 2.69 (t, J=6.6 Hz; 2H; I_{sox}-CH₂-); 2.25 (s; 3H; I_{sox} -CH₃); 1.85-1.12 (m; 1OH; -(CH₂)₅-).

Пример 4. 5-{7-[5-(4,5-Дигидро-2- оксазолил)-2-тиенил] оксигептил}-3- метилизоксазол.

Повторяют пример 1 за исключением того, что добавку хлористого тионила и последующее 15 мин перемешивание проводят при указанной в таблице температуре. При этом получают следующие выводы 5-{7-[5-(4,5-Дигидро-2-оксазолил)-2-тиенил]-оксигептил}-3-метилизоксазола, % от теории: -20°C 38.2; -15°C 34.6; -10°C 41.4; -5°C 48.3; ±0°C 50.7; +5°C 47.5; +10°C 35.8.

Пример 5. 5-{7-[2-(4,5-Дигидро-2-оксазолил)-4-тиенил] оксигептил} -3 - метилизоксазол.

2.06 г (5.62 ммоль) амида N-(2-оксиэтил)-4[7-(3-метил-5-изоксазолил)-гептилокси]-2-тиофенкарбоновой кислоты вводят в 10 мл хлорокиси фосфора при -10°C и перемешивают еще 10 мин. После этого осторожно выпаривают в вакууме и остаток диспергируют между 50 мл насыщенного раствора бикарбоната натрия и 80 мл этилацетата. Водную фазу экстрагируют еще дважды, каждый раз по 40 мл этилацетата. Соединенные органические фазы сушат на сульфате натрия, фильтруют и выпаривают. Сырой продукт очищают хроматографией на колонне, причем требуемый продукт элюируют как первый (силикагель 60, растворитель: этилацетат и петролейный эфир 1:1).

Вывод 0.43 г (21.9 % от теории), т.пл.=66-68°C (дизопропиловый эфир).

Соединения предлагаемой общей формулы обладают предохраниющим от заражения действием и в особенности, ярко выраженной способностью нейтрализовать действие вирусов. Эти ценные фармакологические свойства могут быть определены *in vitro* и в живом организме при применении стандартных методов. При этом предлагаемые соединения общей формулы показывают, в частности, прекрасное действие против различных типов

кишечных вирусов, Picorna - вирусов и риновирусов и поэтому могут находить применение в медицине для лечения и профилактики вирусных заболеваний.

Для исследования способности нейтрализовать действие вирусов применяют следующий тест-метод.

На пластинах для микротитрования с плоским дном приготавливают серию последовательно разбавленных трех растворов подвергаемого исследованию вещества в МЭС (минимальная эссенциальная среда). Равные объемы разбавленных вирусов в МЭС и суспензии клеток в МЭС смешивают с 15 % FCS (boltales Kalber - сыворотка крови). При этом концентрацию клеток выбирают таким образом, чтобы через 1-2 сут образовался сплошной клеточный покров. Разбавление вируса регулируют таким образом, чтобы без добавления ингибитора через 3-4 сут наступал полный цитопатогенный эффект.

В качестве контрольных образцов применяют клетки (клеточный контроль), клетки с вирусом (вирусный контроль) и клетки с примененным в teste веществом в различных концентрациях (контроль токсичности). В качестве минимальной токсичности концентрации (МТК) определяют концентрацию вещества, при которой наблюдалась еще более низкая плотность клеток, чем в клеточном контрольном опыте.

Применяемое в teste вещество растворяют в диметилсульфоксида, разбавляют в МЭС и с помощью ультразвука тщательно суспендируют.

Предлагаемые соединения исследуют на их способность нейтрализовать действие различных представителей вирусов, а именно риновирусов типа B1-B55, эховирусов типа B-9 и полиовирусов типа 2, причем в этих случаях определяют минимальную ингибиющую концентрацию (МИК в мкг/мл).

Определение антивирусных свойств.

Для определения антивирусных свойств подвергают испытанию следующие соединения: 5-[7-[5-(4,5-дигидро-2-оксазолил)-2-тиенил]-оксигептил]-3-метилизоксазол (соединение А), 5-[7-[2-(4,5-дигидро-2-оксазолил)-4-тиенил]-оксигептил]-3-метилизоксазол (соединение В), 5-[7-[4-(4,5-дигидро-2-оксазолил)-фенокси]-гептил]-3-метилизоксазол (соединение С) (аналог). Определяют значения минимальной концентрации торможения (МКТ) и минимальной токсичной концентрации (МТК), данные которых приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, вещества по примерам 1 и 2 во всех исследованных вирусных штаммах заметно превосходят известное вещество С. Вещество В (по примеру 3) превосходит вещество С в восьми вирусных штаммах (Phino типы 3, 16, 37, 55, 81, 82 и 88, а также Pdio тип 2); в трех штаммах (Phino типы 26, 32 и 48) действие одинаково и в одном вирусном штамме (Echo тип B9) соединение С превосходит соединение В. Полученные результаты доказывают, что соединение В обладает лучшим спектром действия, чем соединение С. Клеточная токсичность у всех трех соединений одинакова.

Определение терапевтического индекса.

По данным табл. 1 рассчитывается терапевтический индекс, как соотношение токсичной концентрации вещества через концентрацию действия. Терапевтические индексы для каждого вирусного штамма даны в табл. 2.

Поскольку значения МТК для всех трех соединений одинаковы, табл. 2 отличается от табл. 1 только абсолютными значениями величин, однако относительные величины остаются одинаковыми.

В сравнении с известными, которые обладают способностью нейтрализовать действие вирусов, предлагаемые соединения обладают улучшенными липофильными свойствами, которые позволяют преодолевать Blut-Hirnschranke.

Соединения предлагаемой общей формулы могут находить применение в качестве лекарственного средства, например, в форме фармацевтических препаратов. Такие фармацевтические препараты могут быть получены посредством того, что предлагаемое соединение смешивают с пригодными для внутреннего или парентерального применения, фармацевтическими, органическими или неорганическими инертными вспомогательными

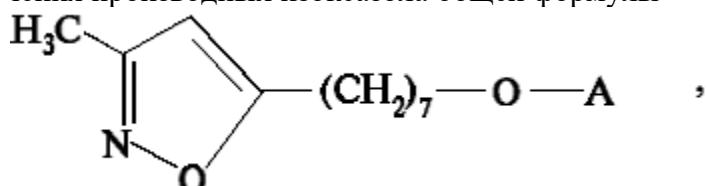
веществами и/или веществами-носителями, в качестве которых могут быть применены, например, приемлемые с фармацевтической точки зрения растворитель, желатин, гуммиарбик, молочный сахар, крахмал, стеарат магния, тальк, растительные масла, полиалкиленгликоли, вазелин и т.п., после чего смесь перерабатывают в твердые лекарственные формы, например в таблетки, драже, суппозитории, капсулы и т.д.; в полутвердые лекарственные формы, например в мази, или в жидкые лекарственные формы, например в растворы, супспензии или эмульсии. В некоторых случаях полученные препараты стерилизуют, причем они также могут содержать такие вспомогательные вещества, как консервирующее средство, стабилизатор, эмульгатор (для изменения осмотического давления) и т.п.

Фармацевтические препараты предлагаемых соединений также могут содержать другие ценные в терапевтическом отношении вещества, в качестве которых могут быть применены, например, другие биологически активные вещества, обладающие предохраняющим от заражения действием или способностью нейтрализовать действие вирусов.

Таким образом, предлагаемые соединения обладают улучшенной антивирусной активностью.

Формула изобретения

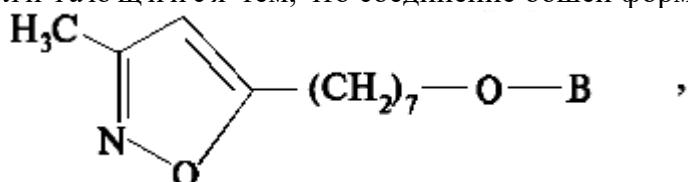
Способ получения производных изоксазола общей формулы



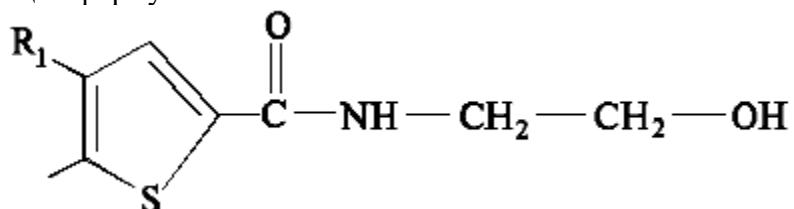
где А - группа общей формулы



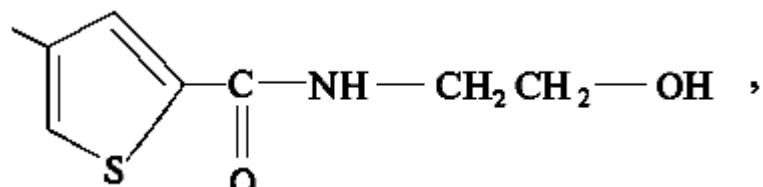
где R₁ - водород, отличающийся тем, что соединение общей формулы



где В - группа общей формулы



или



где R₁ - имеет указанные значения, подвергают циклизации путем обработки избытком реактива дегидратации, такого как хлористый тионил в инертном растворителе.

Таблица 1

| Организм | Минимальная концентрация торможения, мг /мл | | | |
|----------|---|--------------|--------------|--------------|
| | Серотип | Соединение А | Соединение В | Соединение С |
| Phino | Typ3 | 0.03 | 0.1 | 1.0 |
| Phino | Typ 16 | 0.3 | 1.0 | 3.0 |
| Phino | Typ 26 | 0.3 | 1.0 | 1.0 |
| Phino | Typ 32 | 1.0 | 3.0 | 3.0 |
| Phino | Typ 37 | 0.03 | 0.03 | 0.3 |
| Phino | Typ 48 | 0.1 | 1.0 | 1.0 |
| Phino | Typ 55 | 0.3 | 0.3 | 1.0 |
| Phino | Typ 81 | 0.1 | 0.3 | 1.0 |
| Phino | Typ 82 | 0.3 | 1.0 | 3.0 |
| Phino | Typ 88 | 0.3 | 0.3 | 1.0 |
| Echo | Typ 89 | 0.03 | 1.0 | 0.1 |
| Polio | Typ 2 | 0.1 | 1.0 | 3.0 |
| MTK | | 10 | 10 | 10 |

Таблица 2

| Организм | Минимальная концентрация торможения, мг /мл | | | |
|----------|---|--------------|--------------|--------------|
| | Серотип | Соединение А | Соединение В | Соединение С |
| Phino | Typ 3 | 333 | 100 | 10 |
| Phino | Typ 16 | 33 | 10 | 3.3 |
| Phino | Typ 26 | 33 | 10 | 10 |
| Phino | Typ 32 | 10 | 3.3 | 3.3 |
| Phino | Typ 37 | 333 | 333 | 33 |
| Phino | Typ 48 | 100 | 10 | 10 |
| Phino | Typ 55 | 33 | 33 | 10 |
| Phino | Typ 81 | 100 | 33 | 10 |
| Phino | Typ 82 | 33 | 10 | 3.3 |
| Phino | Typ 88 | 33 | 33 | 10 |
| Echo | Typ 89 | 333 | 10 | 100 |
| Pdio | Typ 2 | 100 | 10 | 3.3 |

Ответственный за выпуск

Ногай С.А.

Кыргызпатент, 720021, г. Бишкек, ул. Московская, 62, тел.: (312) 68 08 19, 68 16 41, факс: (312) 68 17 03