



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 498/04

①⑨

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

①①

641 463

⑳① Gesuchsnummer: 10408/79

⑳③ Inhaber:
Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung,
Basel

⑳② Anmeldungsdatum: 22.11.1979

⑳④ Patent erteilt: 29.02.1984

⑳⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 29.02.1984

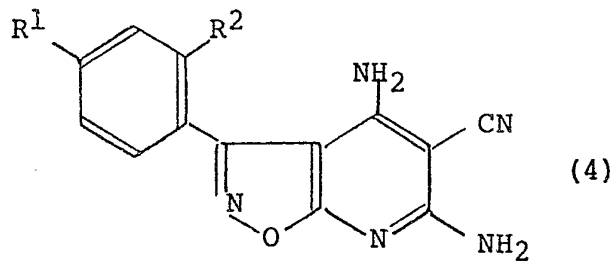
⑳⑦ Erfinder:
Prof. Dr. Hans Junek, Graz (AT)
Dr. Burkhard Thierrichter, Graz (AT)

⑳④ Verfahren zur Herstellung von 4,6-Diamino-5-cyano-3-aryl-isoxazolo(5,4-b)pyridinen.

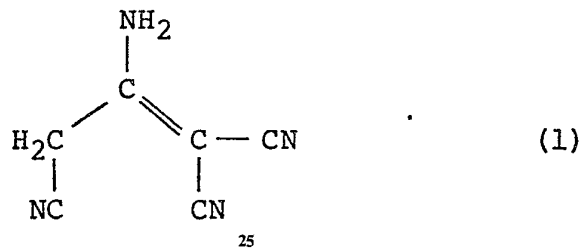
⑳⑦ Verfahren zur Herstellung von 4,6-Diamino-5-cyano-3-aryl-isox-azolo [5,4-b] pyridinen aus 2-Amino-1-propan-1,1,3-tricarbonitril und Benzhydroxamsäure in Gegenwart starker Basen.

PATENTANSPRÜCHE

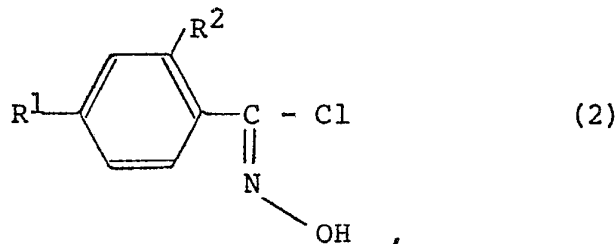
1. Verfahren zur Herstellung von 4,6-Diamino-5-cyano-3-aryl-isoxazolo[5,4-b]pyridinen mit der allgemeinen Formel



wobei (a) R¹ und R²-H, (b) R¹-Cl und R²-H, (c) R¹-CH₃ und R²-H, (d) R¹-NO₂ und R²-H oder (e) R¹-H und R²-NO₂ sind, dadurch gekennzeichnet, dass man 2-Amino-1-propan 1,1,3-tricarbonitril mit der Formel



mit Benzhydroxamsäurechloriden der allgemeinen Formel



wobei R¹ und R² die genannte Bedeutung haben, in Gegenwart von starken Basen umgesetzt.

2. Verfahren gemäss Patentanspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man in Alkohol gelöstes Natriummethylat oder wässriges Natriumhydroxid als starke Base anwendet.

Zur Synthese von Isoxazolo[5,4-b]pyridinen sind verschiedene Verfahren bekannt. Zwei Verfahren gehen von 5-Amino-isoxazolen aus, welche mit β-Ketoestern bzw. 1,3-Di-ketonen cyclisiert werden (US-PS 3 381 016) oder mit Alkoxy-methalenmalon- bzw. Acetessigestern zu Enaminen umgesetzt und nachträglich durch Erhitzen in Diphenyläther oder Polyphosphorsäure einem Ringschluss unterworfen werden (T. Denzel und H. Höhn, Arch. Pharmaz. 305, 833 (1972) und W. Janssen und T. Denzel, Arch. Pharmaz. 308, 471 (1975)).

Benzhydroxamsäurechloride als Ausgangsverbindungen zur Darstellung von Isoxazolen wurden erstmals von Quilico et al., Rend. ist. lombardo sci. 69, 439 (1936), und Quilico et al., Gazz. chim. ital. 67, 589 (1937), bei der Umsetzung mit β-Diketonen, β-Ketoaldehyden, β-Ketoestern, Malonester, Cyanessigestern und Cyanoketonen verwendet. Speziell seien die Umsetzungen mit Cyanacetamid und Cyanessigester erwähnt, die zu 3,4,5-trisubstituierten Isoxazolen führen.

Aufgabe der Erfindung ist ein neues Verfahren, das auf einfache Weise zu den Endprodukten führt. Erfindungsge-

mäss wird das mit einem Verfahren gemäss Patentanspruch 1 erreicht.

Als starke Basen können in Alkohol gelöstes Natriummethylat oder wässriges Natriumhydroxid angewendet werden.

Die Reaktionstemperatur wird zweckmässig bei Raumtemperatur gehalten; Temperaturen von -10 bis +50°C sind für das Verfahren geeignet.

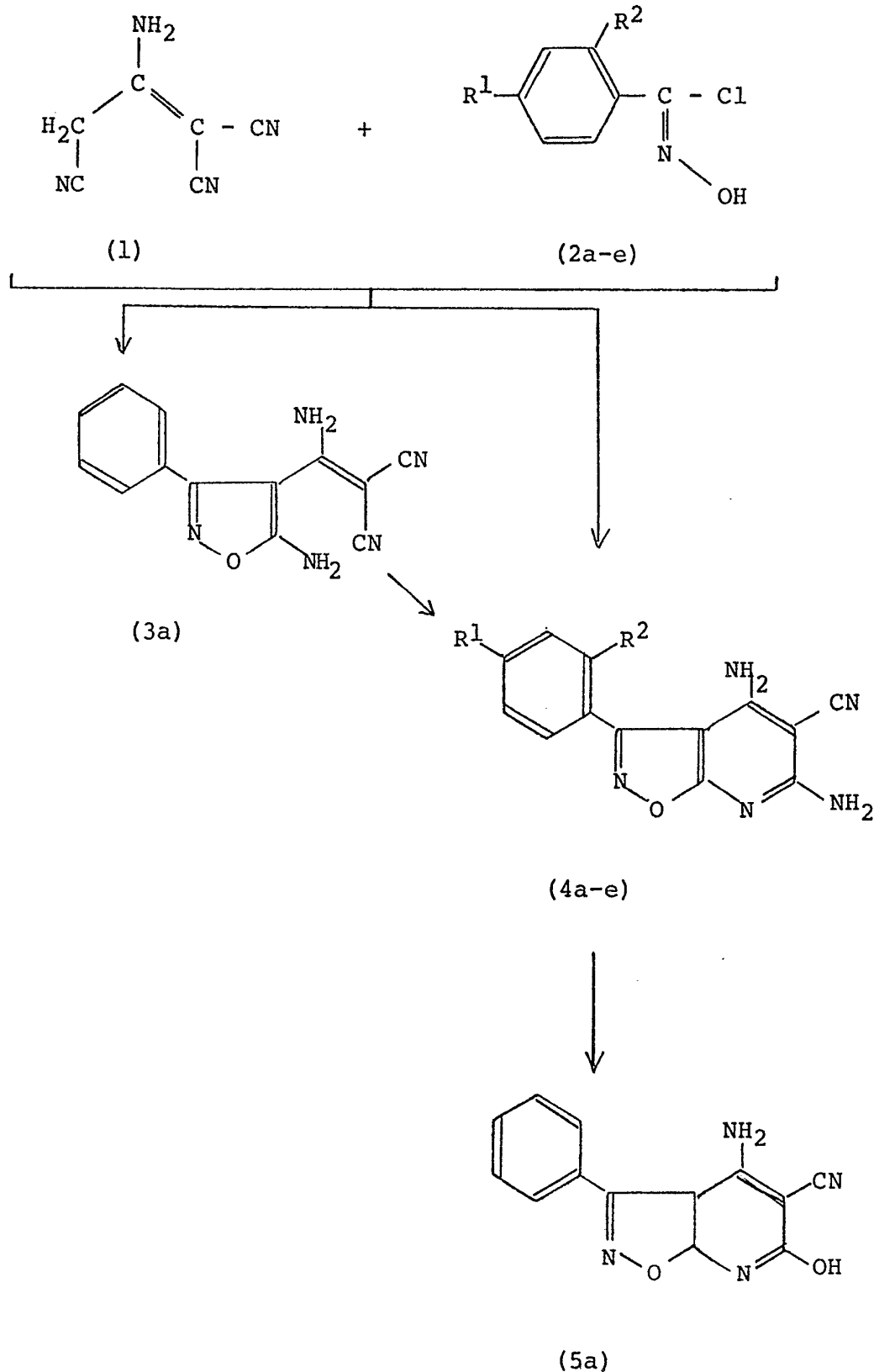
Die Reaktion kann in Wasser oder Alkoholen, beispielsweise Methanol oder Äthanol, ausgeführt werden.

Die Menge Lösungs- resp. Suspensionsmittel ist nicht kritisch, zweckmässig wird pro Gramm Ausgangsprodukt 10 bis 25 ml angewendet.

Wird die Reaktion mit 2-Amino-1-propen-1,1,3-tricarbonitril (1) und Phenylhydroxamsäurechlorid (2a) mit Natriummethylat als Base bei Temperaturen unter 15°C umgesetzt, lässt sich 3-Amino-2-cyano-3-(5-amino-3-phenyl-isoxazol-4-yl)-acrylnitril (3a) als Zwischenprodukt isolieren. Das Zwischenprodukt (3a) seinerseits kann dann mit Natronlauge bei 50 bis 100°C zum 4,6-Diamino-5-cyano-3-phenyl-isoxazolo[5,4-b]pyridin (4a) umgesetzt werden.

Durch Diazotieren und Verkochen mit HNO₂ kann 4,6-Diamino-5-cyano-3-phenyl-isoxazolo[5,4-b]pyridin (4a) in das 4-Amino-6-hydroxy-3-phenyl-isoxazolo[5,4-b]pyridin-5-carbonitril (5a) überführt werden.

Die erfindungsgemässe Reaktion folgt somit der Gleichung:



Beispiele

1. 4,6-Diamino-5-cyano-3-aryl-isoxazolo[5,4-b]pyridine (4a-e) 4a: 0,7 g (5 mmol) 1 und 1,0 g (6,45 mmol) 2a werden in 10 ml 2 n-NaOH 2 min. bei Raumtemperatur geschüttelt. Das Reaktionsgemisch wird mit 10 ml H₂O versetzt, der Niederschlag abgesaugt und mit verd. NaOH angerieben.

Ausbeute: 0,4 g (32%), farblose Prismen aus Eisessig vom Schmp. 280°C.

Zur Darstellung von 4b-e wird analog vorgegangen, anstelle von NaOH kann auch Natriummethylatlösung eingesetzt werden. Analytische und spektroskopische Daten siehe Tabellen 1 und 2.

65 2. 3-Amino-2-cyano-3-(5-amino-phenyl-isoxazol-4-yl)-acrylnitril (3a)

Eine Suspension von 1,3 g (10 mmol) 1 in 15 ml EtOH abs. wird unter Rühren zu einer frischbereiteten Natriummethyl-

latlösung (0,23 g Na in 15 ml EtOH) gegeben und das Reaktionsgemisch auf -5°C abgekühlt. Dazu wird eine Lösung von 1,7 g (11 mmol) 2a in 8 ml EtOH abs. getropft, so dass die Temperatur nicht über 15°C ansteigt. Dann wird nach 1 h nachgerührt, der Niederschlag abgesaugt, mit Essigsäure digeriert und nochmals abgesaugt.

Ausbeute: 2,0 g (80%), gelbe Balken aus Nitrobenzol vom Schmp. 300°C .

$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ (251,2)

Ber. C 62,15; H 3,61; N 27,87

Gef.: C 62,18; H 3,63; N 27,93

IR (KBr): 3470, 3360, 3240 (NH_2), 2205 (CN), 1635, 1590 ($\text{C}=\text{C}$) cm^{-1} .

3. 4,6-Diamino-5-cyano-3-phenyl-isoxazolo[5,4-b]pyridin (4a)

0,5 g (2 mmol) 3a werden in 20 ml 2 n-NaOH gelöst und 5 Minuten zum Sieden erhitzt. Nach dem Erkalten wird der Niederschlag abgesaugt.

Ausbeute: 0,25 g (50%), farblose Nadeln aus Eisessig.

4. 4-Amino-6-hydroxy-3-phenyl-isoxazolo[5,4-b]pyridin-5-carbonitril (5a)

10 0,5 g (1,59 mmol) 3,6-Diamino-5-cyano-3-phenyl-isoxazolo 5,4-b pyridin 4a werden in 25 ml 6n-HCl in der Hitze gelöst. Dann werden 5 ml H_2O zugegeben und tropfenweise mit einer Lösung von 0,4 g NaNO_2 in 5 ml H_2O versetzt und 60 Minuten zum Sieden erhitzt. Der Niederschlag wird heiss abgesaugt.

15 Ausbeute: 0,2 g (50%), farblose Platten aus Eisessig vom Schmp. 251°C .

Tabelle 1

Dargestellte Isoxazolo-pyridine 4a-e Analytische Daten

4	-isoxazolo[5,4-b]pyridin	% Ausb. Schmp. $^{\circ}\text{C}$	Summenformel (Molmasse)	umkrist. aus	Analyse			
					C	H	N	Cl
a	4,6-Diamino-5-cyano-3-phenyl	32 280	$\text{C}_{13}\text{H}_9\text{N}_5\text{O}$ (251.2)	Eisessig	Ber. 62.15 Gef. 62.50	3.61 3.68	27.87 27.07	
b	3-(p-Chlorphenyl)-4,6-diamino-5-cyano	42 300	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_5\text{OCl}$ (285.7)	Nitrobenzol	Ber. 54.65 Gef. 54.72	2.82 2.81	24.52 24.09	12.41 12.11
c	4,6-Diamino-5-cyano-3-(p-tolyl)	69 300	$\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{N}_5\text{O}$ (265.3)	Nitrobenzol	Ber. 63.38 Gef. 63.51	4.18 4.20	26.41 26.56	
d	4,6-Diamino-5-cyano-3-(p-nitrophenyl)	37 300	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_3$ (296.2)	Nitrobenzol	Ber. 52.71 Gef. 52.65	2.72 2.77	28.37 28.16	
e	4,6-Diamino-5-cyano-3-(o-nitrophenyl)	75 290	$\text{C}_{13}\text{H}_8\text{N}_6\text{O}_3$ (296.2)	Dioxan/ H_2O	Ber. 52.71 Gef. 52.95	2.72 2.82	28.37 28.37	

Tabelle 2

Spektroskopische Daten (IR-Spektren und Massenspektren) 4a-e

4	Charakteristische IR Banden (cm^{-1}) in KBr			MS-Daten; m/e-Werte (%)
	- NH_2	-CN	-C=C	
a	3450, 3340	2200	1630, 1600	
b	3460, 3360, 3220	2210	1640, 1590	
c	3450, 3340, 3210	2200	1635, 1600	265 (62), 264 (80), 249 (10), 237 (12), 221 (11), 209 (10), 194 (40), 148 (37), 120 (35), 91 (100).
d	3460, 3350, 3210	2210	1640, 1590	
e	3460, 3340, 3210	2200	1635, 1595	296 (53), 266 (3), 250 (8), 195 (10), 176 (30), 148 (100), 120 (85).