

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUBOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY PATENTU TYMCZASOWEGO

70 618

Patent tymczasowy dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 04.03.1971 (P. 146672)

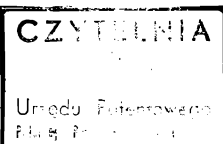
Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 30.05.1973

Opis patentowy opublikowano: 17.06.1974

Kl. 12p, 3

MKP C07d 85/22



Twórcy wynalazku: Kazimierz Samuła, Ewa Jurkowska-Kowalczyk, Bożenna Cichy
Uprawniony z patentu tymczasowego: Instytut Przemysłu Farmaceutycznego,
Warszawa (Polska)

Sposób wytwarzania pochodnych izoksazolu

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania pochodnych izoksazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową. Pochodne te są związkami nowymi dotychczas nie opisanymi w literaturze. Wykazują one działanie bakteriostatyczne przy równoczesnym działaniu na ośrodkowy układ nerwowy i jako takie mogą znaleźć zastosowanie w leczeniu.

Według wynalazku azachalkon o wzorze ogólnym 2, w którym R ma podane wyżej znaczenie, poddaje się działaniu hydroksyloaminy lub jej soli z kwasami w środowisku obojętnego w warunkach reakcji rozpuszczalnika organicznego w ewentualnej obecności akceptora kwasu, mieszaninę poreakcyjną wylewa się na lód, przy czym wytrąca się β -hydroksyloaminooksym azachalkonu o wzorze ogólnym 3 lub β -dwuoksym azachalkonu o wzorze ogólnym 4, w których R ma podane wyżej znaczenie, a następnie mieszaninę lub wyodrębniony z niej i ewentualnie oczyszczony produkt pośredni poddaje się działaniu kwasu, po czym otrzymany produkt wyodrębnia się i oczyszcza np. przez krystalizację.

Jako sól hydroksyloaminy stosuje się, np. jej chlorowodorek lub siarczan, jako akceptor kwasu stosuje się związek zasadowy, taki jak trzeciorzędowa amina, np. pirydyna, a jako obojętny w warunkach reakcji rozpuszczalnik organiczny stosuje się korzystnie niższy alkanol, taki jak metanol, etanol lub propanol, lub pirydynę. Reakcję można prowadzić w temperaturze 0° – 100°C , korzystnie w temperaturze wrzenia rozpuszczalnika organicznego. Czas reakcji, zależnie od zastosowanych substratów, wynosi od kilkunastu minut do kilkunastu godzin, zazwyczaj 1–2 godziny.

Stwierdzono, że β -hydroksyloaminooksym azachalkonu o wzorze ogólnym 3 powstaje w przypadku, gdy substratem jest azachalkon o wzorze ogólnym 2 z resztą 3-pirydylową, a β -dwuoksym azachalkonu o wzorze ogólnym 4 powstaje wtedy, gdy substratem jest azachalkon o wzorze ogólnym 2 z resztą 2- lub 4-pirydylową. Związki te mogą być wyodrębnione z mieszaniny poreakcyjnej np. przez odsączenie i ewentualnie oczyszczone, np. przez krystalizację. W celu otrzymania z nich pochodnej izoksazolu o wzorze ogólnym 1 związki w stanie wyodrębnionym i ewentualnie oczyszczonym lub wprost w postaci mieszaniny poreakcyjnej poddaje się działaniu

niu kwasu, korzystnie w temperaturze podwyższonej. Jako kwas stosuje się kwas nieorganiczny lub organiczny, taki jak np. kwas solny lub kwas octowy. Produkt wyodrębnia się, np. przez odsączenie i poddaje oczyszczeniu, np. przez krystalizację z niższego alkanolu.

Przykład I. 4,5 g (0,02 mola) 1-(2-hydroksyfenylo)-3-(2-pirydylo)-propanonu-1 oraz 2,8 g (0,04 mola) chlorowodoru hydroksyloaminy rozpuszczono w 50 ml etanolu, dodano 5 ml pirydyny i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 1 godziny, po czym wylano na rozdrobniony лёd. Surowy osad odsączono, przemyto wodą i przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 26 g (49% wydajności teoretycznej) oksymu 1-[(2-hydroksyfenylo)-3-hydroksyloamino-3-(2-pirydylo)]-propanonu-1 w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 179–180°C.

Analiza dla wzoru $C_{14}H_{15}N_3O_3$

Obliczono: C=61,53%; H=5,50%; N=15,38%

Otrzymano: C=61,66%; H=5,37%; N=15,7%

3 g otrzymanego produktu zadano 5 ml 6 n roztworu HCl i ogrzewano na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 0,5 godziny, po czym mieszaninę reakcyjną zobojętniono amoniakiem. Wytrącony osad odsączono, a otrzymaną pochodną izoksazolu przekrystalizowano z etanolu. Otrzymano 2,0 g (76% wydajności teoretycznej) 3-(2-hydroksy-fenylo)-5-(2-pirydylo)-1,2-oksazolu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 199–200°C.

Analiza dla wzoru $C_{14}H_{10}N_2O_2$

Obliczono: C=70,59%; H=4,20%; N=11,76%

Otrzymano: C=70,26%; H=4,27%; N=12,02%

Przykład II. 5,1 g (0,02 mola) 1-[(2-hydroksy-4-metoksy-fenylo)-3-(2-pirydylo)]-propanonu-1 oraz 2,8 g (0,04 mola) chlorowodoru hydroksyloaminy rozpuszczono w 50 ml metanolu, dodano 5 ml pirydyny i mieszaninę reakcyjną ogrzewano w temperaturze wrzenia w ciągu 2 godzin, po czym wylano na rozdrobniony лёд i bez wyodrębniania produktu oksymowania zakwaszono mieszaninę kwasem octowym do wartości pH około 5. Wytrącony osad przemyto wodą i przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano 4,2 g (76,8% wydajności teoretycznej) 3-(2-hydroksy-4-metoksy-fenylo)-5-(2-pirydylo)-1,2-oksazolu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 217–218°C.

Analiza dla wzoru $C_{15}H_{12}N_2O_3$

Obliczono: C=67,16%; H=4,47%; N=10,45%

Otrzymano: C=66,87%; H=4,90%; N=10,43%

Przykład III. 5,1 g (0,02 mola) 1-[(2-hydroksy-4-metoksy-fenylo)-3-(4-pirydylo)]-propanonu-1 oraz 2,8 g (0,04 mola) chlorowodoru hydroksyloaminy rozpuszczono w 50 ml etanolu, dodano 5 ml pirydyny i mieszaninę ogrzewano do wrzenia przez 1,5 godziny, po czym wylano na rozdrobniony лёд. Surowy osad odsączono, przemyto wodą i przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano 3,5 g (58,3% wydajności teoretycznej) β-dwuoksy-1-[(2-hydroksy-4-metoksyfenylo)-3-(4-pirydylo)]-propandionu-1,3 w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 187–188°C.

Analiza dla wzoru $C_{15}H_{15}N_3O_4$

Obliczono: C=59,80%; H=4,98%; N=13,95%

Otrzymano: C=60,08%; H=5,05%; N=14,03%

3 g otrzymanego produktu zadano 5 ml 6 n roztworu HCl i ogrzewano na wrzącej łaźni wodnej w ciągu 20 minut, po czym mieszaninę zobojętniono amoniakiem. Wytrącony osad odsączono, przemyto wodą i otrzymany produkt przekrystalizowano z metanolu. Otrzymano 1,9 g (70,9% wydajności teoretycznej) 3-(2-hydroksy-4-metoksy-fenylo)-5-(4-pirydylo)-1,2-oksazolu w postaci bezbarwnych kryształów o temperaturze topnienia 225–226°C.

Analiza dla wzoru $C_{15}H_{12}N_2O_3$

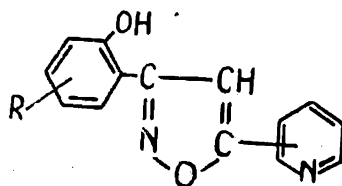
Obliczono: C=67,16%; H=4,47%; N=10,45%

Otrzymano: C=67,10%; H=4,89%; N=10,37%

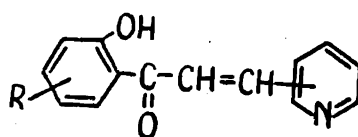
Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania pochodnych izoksazolu o wzorze ogólnym 1, w którym R oznacza atom wodoru lub niższą grupę alkilową lub niższą grupę alkoksylową, znamienny tym, że azachalkon o wzorze ogólnym 2, w którym R ma podane wyżej znaczenie, poddaje się działaniu hydroksyloaminy lub jej soli z kwasami w obecności akceptora kwasu, takiego jak amina trzeciorzędowa, np. pirydyna, w środowisku obojętnego w warunkach

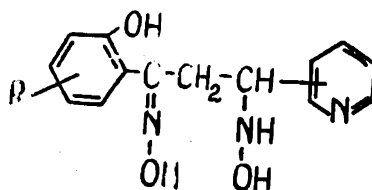
reakcji rozpuszczalnika organicznego, takiego jak niższy alkanol, mieszaninę poreakcyjną wylewa się na lód przy czym wytrąca się β -hydroksyloaminooksym azachalkonu o wzorze ogólnym 3 lub β -dwuoksym azachalkonu o wzorze ogólnym 4, w którym R ma podane wyżej znaczenie, a następnie mieszaninę lub wyodrębniony z niej i ewentualnie oczyszczony produkt pośredni poddaje się działaniu kwasu nieorganicznego lub organicznego, takiego jak kwas solny lub kwas octowy, po czym otrzymany produkt wyodrębnia się i oczyszcza.



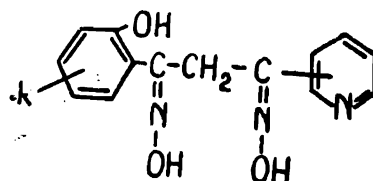
WZ07 1



WZ07 2



WZ07 3



WZ07 4