

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

54060

Patent dodatkowy
do patentu _____

Zgłoszono: 15. V. 1965 (P 109 102)

Pierwszeństwo: 23. III. 1965 dla zastrz.

1 i 3

15. IV. 1965 dla zastrz.

2, 4 i 5

Szwajcaria

Opublikowano: 9. X. 1967

Kl. 12 p, 3

MKP C 07 d

85/22

UKD

Właściciel patentu: J. R. Geigy A. G., Bazylea (Szwajcaria)

Sposób wytwarzania nowej pochodnej izoksazolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowej pochodnej izoksazolu, a mianowicie dotąd nieznanego kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloctowego, przy czym sam kwas i jego sole już w bardzo małych dawkach działają hamująco na centralny układ nerwowy. W szczególności związki te wykazują działanie potęgujące znacznie narkozę, wywołujące zmniejszenie ruchliwości, działanie katatoniczne i upokajające, oraz przeciwdziałają wymiotom.

W związku z tym kwas oraz jego sole z farmaceutycznie dopuszczalnymi nieorganicznymi i organicznymi zasadami, na podstawie przytoczonych poprzednio właściwości odpowiednie są jako substancje czynne w lekach stosowanych w zaburzeniach związanych ze snem, oraz do łagodzenia stanów podniecenia różnego pochodzenia.

Kwas α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloctowy i jego sole wytwarza się w sposób następujący. Na zdolny do reakcji ester kwasu 3-hydroksy-5-izoksazologlikolowego o wzorze 2, działa się amoniakiem, który wchodzi w reakcję z grupą α -hydroksylową, z utworzonej soli amonowej ewentualnie uwalnia kwas i ewentualnie przeprowadza w sól z inną zasadą nieorganiczną albo organiczną. Jako zdolny do reakcji ester stosuje się na przykład bromek, jodek, chlorek, ester kwasu p-toluenosulfonowego lub metanosulfonowego. Amoniak stosuje się, na przykład w postaci stężonego wodnego roztworu w dużym nadmiarze lub w roztworze alko-

2

holowym. Reakcję prowadzi się, na przykład w temperaturze pokojowej lub w umiarkowanie podwyższonej.

Poprzednio podana reakcja, stanowiąca ostatnie stadium procesu wytwarzania kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazolokarboksylowego nie nastrocza żadnych trudności, o ile bierze się pod uwagę, że wymieniony kwas występuje jako kwaśny jon dwubiegunowy. W związku z tym nieoczekiwany jest pomyślny wynik poszczególnych stadiów wytwarzania stosowanego jako produkt wyjściowy zdolnego do reakcji estru kwasu 3-hydroksy-5-izoksazologlikolowego.

Odmiana sposobu według wynalazku polega na wytwarzaniu kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloctowego przez hydrolizę estru, iminoestru lub nitrylu tego kwasu i ewentualnym przeprowadzeniu otrzymanego kwasu w sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą. Hydrolizę estru, na przykład estru metylowego lub etylowego, jak i iminoestru prowadzi się na przykład przez absorbowanie tej substancji z wodnego roztworu jej soli, zwłaszcza chlorowodoru, na kationicie, jak na przykład Dowex 50 WX-12, postać H^+ i eluowanie kwasem, na przykład rozcieńczonym roztworem wodnym kwasu mrówkowego. Nitryl kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloctowego hydrolizuje się albo bezpośrednio, na przykład przez działanie kwasem mineralnym lub wodorotlenkiem metalu alkalicznego w rozcieńczonym wodno-alkoholowym

roztworze i otrzymuje się kwas, albo najpierw wprowadza się w reakcję z chlorowodorem w roztworze w absolutnym alkoholu i utworzony iminoester alkiłowy ewentualnie przeprowadza w odpowiedni ester alkiłowy przez traktowanie wodą.

Produkty wyjściowe do wyżej omówionej hydrolizy są związkami nowymi, których wytwarzanie poza znanymi w zasadzie poszczególnymi reakcjami, ma przebieg nieoczekiwany.

W odmianie sposobu według wynalazku jako produkt wyjściowy stosuje się aldehyd 3-benzylloksy- lub 3-metoksy-5-izoksazolokarboksylowy o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 oznacza resztę benzylową lub metylową.

Te również nowe związki otrzymuje się przede wszystkim wychodząc ze znanego kwasu 3-bromo- lub 3-chloro-5-izoksazolokarboksylowego (patrz R. Fusco i S. Rossi, Rend. Ist. Lombardo Sci. Pt. I, Classe Sci. Mat. e Nat. 94A, 729—740 (1960), Ca, 57, 16583 d, ewentualnie P. Bravo, G. Gaudiano, A. Quilico u A. Ricca, Gazz. Chim. Ital. 91, 47—64, 60—63 (1961), Ca 58, 12 869 e usf), przez reakcję z metanolem lub alkoholem benzylowym i wodorotlenkiem potasowym na gorąco i przeprowadzenie otrzymanego kwasu 3-metoksy- lub 3-benzylloksy-5-izoksazolokarboksylowego poprzez chlorek kwasowy w N,N-etylenoamid i redukcję tego ostatniego za pomocą wodorku litowoglinowego w eterze.

Otrzymany w wyżej podany sposób aldehyd o wzorze ogólnym 3 poddaje się reakcji z kwasem cyjanowodorowym, a uzyskaną cyjanohydrynę o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie, przeprowadza się w 3-podstawiony ester alkiłowy kwasu 5-izoksazologlikolowego, o wzorze ogólnym 5, w którym R_2 oznacza niższą resztę alkiłową, a R_1 ma wyżej podane znaczenie. Otrzymany ester wprowadza się w reakcję z halogenkiem kwasu sulfonowego lub karboksylowego i otrzymuje związek o wzorze ogólnym 6, w którym Ac oznacza resztę acylową kwasu sulfonowego lub karboksylowego, na przykład ewentualnie podstawioną resztę fenylosulfonylową, taką jak reszta p-tolueno-sulfonylowa, dalej na przykład reszta metanosulfonylowa, reszta acetylowa lub trójfluoroacetylowa, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, który bezpośrednio albo po reakcji z halogenkiem metalu alkalicznego i utworzeniu 3-podstawionego estru alkiłowego kwasu α -chlorowco-5-izoksazoloocetowego o wzorze ogólnym 7, w którym X oznacza brom, chlor lub jod, a R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, hydrolizuje się za pomocą 48% kwasu bromowodorowego w obecności kwasu octowego w ilości potrzebnej dla utworzenia roztworu w temperaturze 25—35°.

Pierwsze stadium procesu według wynalazku zachodzi z ilościową wydajnością, jeżeli stosuje się nadmiar 100% kwasu cyjanowodorowego jako reagenta i jako środowiska reakcyjnego i utrzymuje temperaturę 0°—50°. Otrzymaną cyjanohydrynę można, na przykład przez traktowanie niższym alkoholem i chlorowodorem na zimno, przeprowadzić w odpowiedni iminoester, który przy dodaniu wody przechodzi w pożądany niższy ester alkiłowy o wzorze ogólnym 5. Ester alkiłowy w celu przeprowadzenia go w O-acylową pochodną, o wzorze ogólnym

6 wprowadza się w reakcję, na przykład z p-toluenosulfochlorkiem, p-bromobenzenosulfochlorkiem, metanosulfochlorkiem, chlorkiem acetylu lub chlorkiem trójfluoroacetylu, w trzeciorzędowej organicznej zasadzie, na przykład w kolidynie, bez ogrzewania. Otrzymany 3-podstawiony ester alkiłowy kwasu α -acyloksy-5-izoksazoloocetowy o wzorze ogólnym 6 ewentualnie najpierw przeprowadza się z halogenkiem metalu alkalicznego, zwłaszcza z bromkiem sodowym, z chlorkiem sodowym, jodkiem sodowym lub potasowym, w temperaturze pokojowej lub w umiarkowanie podwyższonej, w odpowiednim organicznym rozpuszczalniku, takim jak na przykład dwumetylosulfotlenek, w odpowiedni związek chlorowcowy, o wzorze ogólnym 7. Dla przeprowadzenia procesu sposobem według wynalazku decydujące jest pomyślnie przekształcenie związku o wzorze ogólnym 6 lub 7 w zdolny do reakcji ester kwasu 3-hydroksy-5-izoksazologlikolowego, o reaktywnej grupie α -hydroksylowej, to znaczy hydroliza grupy estrowej, alkiłowej i jednocześnie odszczepienie eteru za pomocą 48% kwasu bromowodorowego w obecności kwasu octowego, w wąskim zakresie temperatur, korzystnie w temperaturze 30°. Tego rodzaju wynik nie był do przewidzenia, należało bowiem obawiać się odkarboksylowania, ponieważ przy kwasie 3-hydroksy-5-izoksazologlikolowym wchodzi w grę tautomeryczna postać kwasu winylo- β -ketonowego.

Według korzystnej postaci odmiany sposobu według wynalazku zdolny do reakcji ester 5-(hydroksymetylo)-3-izoksazolu o wzorze ogólnym 8, o reaktywnej grupie α -hydroksylowej, wprowadza się w reakcję z solą kwasu cyjanowodorowego i na otrzymany 3-hydroksy-5-izoksazoloacetonitryl o wzorze 9 działa się bromem. Otrzymany produkt bromowania o wzorze 10 wprowadza się w reakcję z amoniakiem i utworzony α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloacetonitryl o wzorze 11, poddaje się reakcji z chlorowcowodorem i niższym alkanolem, a produkt tej reakcji ewentualnie traktuje się wodą, otrzymując niższy ester iminoalkilowy ewentualnie odpowiedni niższy ester alkiłowy.

Zdolny do reakcji ester 5-(hydroksymetylo)-3-izoksazololu, na przykład 5-chlorometylo-3-izoksazololu, wprowadza się w reakcję z cyjankiem potasu lub sodu w niższym alkanolu lub alkanonie w temperaturze pokojowej lub w umiarkowanie podwyższonej. Bromowanie prowadzi się, na przykład w kwasie octowym w temperaturze pokojowej lub umiarkowanie podwyższonej przy naświetlaniu. Nieoczekiwane i dla powodzenia cyklu reakcyjnego decydujące jest stwierdzenie, że bromowanie w większości następuje w położeniu α , a nie w położeniu 4, w 3-izoksazololu, które jest podatne na atakowanie. Do reakcji z otrzymanym α -bromo-3-hydroksy-5-izoksazoloacetonitrylem można stosować, na przykład stężony wodny lub alkanolowy roztwór amoniaku w temperaturze pokojowej lub w lekko podwyższonej temperaturze, przy czym nadmiar amoniaku służy jako środek wiążący kwas.

Związki stosowane w cyklu reakcyjnym jako produkty wyjściowe dla wytwarzania zdolnego do reakcji, o reaktywnej grupie α -hydroksylowej, es-

tru 5-hydroksymetylo-3-izoksazolu są również związkami nowymi. W celu ich wytworzenia wychodzi się z niższego estru alkilowego kwasu 4-chloroacetylooctowego, który najpierw ketalizuje się, na przykład przez ogrzewanie z absolutnym metanolem, chlorowodorem i estrem metylowym kwasu orto-mrówkowego przeprowadza w odpowiedni ester alkilowy kwasu 4-chloro-3,3-dwumetoksymasłowego. Przez reakcję z hydroksyloaminą, na przykład w metanolu, w temperaturze pokojowej otrzymuje się ketalizowany kwas 4-chloroacetoacetylohydroksamowy, na przykład kwas 4-chloro-3,3-dwumetoksybutyrohydroksamowy. Kwas ten działaniem kwasu chlorowodorowego w lodowatym kwasie octowym lub w niższym alkanolu, takim jak metanol lub etanol, przeprowadza się w temperaturach 0°—50° w 5-chlorometylo-3-izoksazolol.

Związek wytwarzany sposobem według wynalazku krystalizuje z wody w postaci wodzianu. Okazuje się, że związek ten jest identyczny ze związkiem otrzymywanym za pomocą grzybów z rodzaju *Amanita muscaria* L. Wyosobniony w postaci krystalicznej posiada wzór sumaryczny $C_5H_8N_2O_5$, topnieje w temperaturze 144—145° i posiada następujące właściwości:

1. Absorpcja w widmie w nadfiolecie:

maks. = 212 m, 5580 (7,2n kwas solny)
maks. = 210 m, 6160 (woda)

2. W widmie w podczerwieni, w bromku potasowym: Widmo w podczerwieni wykazuje następujące pasmo absorpcyjne (w pigułkach z KBr) 2,95, 3,25, 3,45, 3,80, 4,25, 6,14, 6,28 6,60, 6,68, 7,24, 7,72, 8,18, 8,53, 8,78, 8,83, 9,63, 9,73, 10,15, 10,60, 11,32, 11,96, 12,30, 13,40, 14,15, 14,45.

3. Analiza przez spalanie i oznaczanie ciężaru cząsteczkowego:

Analiza za pomocą spalania daje następujące wartości:

34,07% C; 4,42% H; 15,64% N; 45,30% O.

Teoretyczne wartości dla $C_5H_8N_2O_5$ wynoszą: 34,09% C; 4,58% H; 15,91% N; 45,42% O.

Z oznaczenia kryoskopowego otrzymuje się ciężar cząsteczkowy równy 169 (wyliczona wartość ze wzoru sumarycznego wynosi 176,13 dla $C_5H_8N_2O_5$).

Potencjometryczne miareczkowanie daje ciężar równoważnikowy wysokości 91,6; a uwodornianie w obecności palladu na węglu jako katalizatorze, w wodnym roztworze kwaśnego węglanu sodowego, daje ciężar równoważnikowy równy 88.

Wytwarzany sposobem według wynalazku kwas α -amino-3-hydroksy-5-izoksazolokarboksylowy i jego sole z nieorganicznymi i organicznymi zasadami można stosować doustnie, doodbytniczo lub pozajelitowo, zwłaszcza domięśniowo. Jako sole odpowiednio do stosowania terapeutycznego są sole z dopuszczalnymi farmaceutycznie nieorganicznymi i organicznymi zasadami, to znaczy z zasadami, które we wchodzących w grę dawkowaniach nie wykazują żadnego fizjologicznego działania, albo odznaczają się pożądanym działaniem, na przykład przy stosowaniu pozajelitowym wykazują działanie lokalnie znieczulające. Odpowiednimi solami są sole np. sodowa, potasowa, magnezowa,

wapniowa i amonowa, jak i sole z etyloaminą, trójetiloaminą, etanoloaminą, dwuetanoloaminą, dwuetyloaminoetanolem, etylenodwuaminą, benzyloaminą, prokainą, pirolidyną, piperydyną, morfoliną, 1-etylopiperydyną lub piperydinoetanolem.

Dziennie dawki wolnego kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazolooctowego lub jego farmaceutycznie dopuszczalnych soli wynoszą 5—50 mg dla dorosłych pacjentów. Odpowiednie dawki jednostkowe, w postaci drażetek, tabletek, czopków lub ampulek zawierają korzystnie 2—25 mg wolnego kwasu lub farmakologicznie dopuszczalnej soli.

Dawki jednostkowe w postaci leku do stosowania doustnego zawierają jako substancję czynną korzystnie 1—90% kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazolooctowego lub jego soli farmaceutycznie dopuszczalnej. Do wytworzenia tego rodzaju leku miesza się substancję czynną, ze stałym, w postaci proszku nośnikiem, takim jak lektioza, sacharoza, sorbit, mami, skrobia, na przykład ziemniaczana, kukurydziana lub amylopektyna, następnie sproszkowany blaszeniec lub sproszkowana wysuszona miazga cytrusowa, pochodne celulozy lub żelatyna, ewentualnie z dodatkiem środków takich jak stearynian magnezu lub wapnia lub glikol polietylenowy (Carbowax), o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym. Otrzymałą mieszaninę tabletkuje się lub formuje z niej rdzenie do drażetek. Tę ostatnią powleka się na przykład stężonym roztworem cukru, zawierającym jeszcze, na przykład gumę arabską, talk i (albo) tlenek tytanu lub lakierem, zawierającym łatwopalny organiczny rozpuszczalnik lub mieszaninę rozpuszczalników. Do tych środków powłokowych można dodawać barwniki, np. dla odróżnienia różnych dawek substancji czynnej.

Jako dawki jednostkowe w postaci odpowiedniej do stosowania doodbytniczo wchodzą w grę czopki, które składają się z substancji czynnej w postaci kwasu lub odpowiedniej soli i z podstawy z obojętnego tłuszczu lub kapsułki żelatynowej do stosowania doodbytniczo, zawierające substancję czynną lub jej odpowiednią sól i glikol polietylenowy, o odpowiednim ciężarze cząsteczkowym.

Roztwory iniekcyjne w ampułkach do stosowania pozajelitowo, zwłaszcza domięśniowo zawierają korzystnie rozpuszczalną w wodzie sól kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazolooctowego w stężeniu korzystnie 0,5 — 5% ewentualnie z odpowiednim środkiem stabilizującym i substancją buforującą w roztworze wodnym.

Tabletki wytwarza się na przykład w następujący sposób.

10,0 g soli amonowej kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazolooctowego, 30 g laktozy i 5,0 g nie sprasowanego aerosilu (wysoko zdyspergowany kwas krzemowy) miesza się razem, mieszaninę zwilża roztworem z 5,0 g żelatyny i 7,5 g gliceryny w destylowanej wodzie i granuluje przez sito. Granulat suszy się, przesiewa i starannie miesza z 3,5 g skrobi ziemniaczanej, 3,5 g talku i 0,5 g stearynianu magnezu. Mieszaninę sprasowuje się i otrzymuje 1000 tabletek o 65 mg wagi, zawierających po 10 mg substancji czynnej (soli amonowej).

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej realizowanie wynalazku, nie ograniczając w żadnym razie jego zakresu. Temperatury podane są w stopniach Celsjusza.

Przykład I. a) 62,6 g (4,5 mola) 2-(2-nitrowinylo)-furanu (wytworzonego sposobem według J. Tbiele i H. Ianders'a, Ann. 369, 300 (1909)) w 6,26 litra lodowatego kwasu octowego i 3,13 litra 48% kwasu bromowodorowego ogrzewa się 9 godzin na łaźni parowej.

Po zateżeniu do 3 litrów w próżni rozcieńcza się 3 litrami wody, ogrzewa do wrzenia, zadaje Hyflo i węglem i sący. Po oziębieniu wytrącają się kryształy, które oddziela się przez odsączenie. Przesącz wytrąsa się czterokrotnie, za każdym razem po 500 ml chloroformu i otrzymane ekstrakty miesza z odsączonymi poprzednio kryształami. Roztwór chloroformowy suszy się nad siarczanem sodowym i odparowuje. Pozostałość przekrystalizowuje się z benzenu i cykloheksanu. Wydajność kwasu 3-bromo-5-izoksazolopropionowego wynosi 28% (275 g). Temperatura topnienia 102–106°.

b) 44 g (0,2 mola) kwasu 3-bromo-5-izoksazolopropionowego rozpuszcza się w 440 ml stężonego kwasu siarkowego i w temperaturze 15–20° w ciągu 3 godzin podczas mieszania zadaje kroplami roztworem z 80 g (0,8 mola) trójtlenku chromu w 80 ml wody.

Mieszaninę reakcją wylewa się na 800 g lodu i ekstrahuje trzykrotnie eterem, za każdym razem 500 ml. Połączone wyciągi eterowe suszy się nad siarczanem magnezu i odparowuje, pozostałość przekrystalizowuje się z 500 ml benzenu i toluenu (1:1). Otrzymuje się 15,8 g (41% teorii) kwasu 3-bromo-5-izoksazolokarboksylowego, o temperaturze topnienia 170–175°. Z ługu macierzystego otrzymuje się mieszaninę produktu końcowego i produktu wyjściowego (3:2), którą stosuje się do następnego utleniania.

c) 30,7 g (0,16 mola) kwasu 3-bromo-5-izoksazolokarboksylowego i 27 g (0,48 mola) wodorotlenku potasowego miesza się w 540 ml alkoholu benzylowego 2 godziny w temperaturze 140°. Po oziębieniu do mieszaniny reakcyjnej dodaje się 1,5 litra wody i ekstrahuje 3 porcjami po 1,5 litra każda, eteru. Fazę wodną krótko ogrzewa się do wrzenia z węglem aktywnym, sący i zadaje stężonym kwasem solnym. Wytrącone przy tym kryształy odciąga się, przemycza wodą, suszy i wreszcie przekrystalizowuje z benzenu. Wydajność kwasu 3-benzyllooksy-5-izoksazolokarboksylowego, o temperaturze topnienia 119–122°, wynosi 15 g (43% teorii).

d) 13,1 g (60 m moli) kwasu 3-benzyllooksy-5-izoksazolokarboksylowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną w 65 ml chlorku tionylu i 65 ml toluenu w ciągu 12 godzin. W temperaturze 60° pod zmniejszonym ciśnieniem oddestylowuje się zarówno rozpuszczalnik jak i nadmiar reagenta. Pozostałość rozpuszcza się w 100 ml absolutnego eteru i podczas chłodzenia lodem i mieszania wkrapla do roztworu 2,6 g (60 m moli) etylenoiminy i 6,3 g (62,5 m mola) trójetylaminy w 150 ml absolutnego eteru. Po 30 minutach reakcji w temperaturze 0° dodaje się porcjami zawiesinę 1,14 g (30 m moli) wodorku litowoglinowego w 100 ml eteru, miesza jeszcze 30 mi-

nut, w temperaturze 0° i wkrapla następnie 200 ml 2n kwasu siarkowego. Roztwór reakcyjny sący się przez Hyflo, oddziela warstwę eterową, przemycza dwukrotnie 1n roztworem kwaśnego węglanu sodowego, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość stanowi 10,9 g (90% teorii) aldehydu 3-benzyllooksy-5-izoksazolokarboksylowego, który po pewnym czasie krystalizuje. Substancja ta według cienko warstewkowej chromatografii oraz na podstawie widma NMR jest jednolita i można ją bezpośrednio dalej stosować.

e) 12,2 g (60 m moli aldehydu 3-benzyllooksy-5-izoksazolokarboksylowego zadaje się 6,5 g 100% kwasu cyjanowodorowego i 10 mg cyjanku sodowego. Po 10 minutach zachodzi przy jednoczesnym zestaleniu się mieszaniny reakcyjnej reakcja egzotermiczna. Mieszaninę pozostawia się na 12 godzin, po czym rozpuszcza w 200 ml absolutnego eteru, roztwór zadaje węglem aktywnym i sący. Następnie eter odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem i otrzymuje 13,8 g (100% teorii) 3-benzyllooksy-5-izoksazolokarboksyaldehydo- cyjanhydryny o temperaturze topnienia 92–98°, którą można bezpośrednio dalej przerabiać. Po przekrystalizowaniu z mieszaniny benzenu i cykloheksanu (1:1) temperatura topnienia podnosi się do 102–103°.

f) Do roztworu 14 g (60 m moli) surowej 3-benzyllooksy-5-izoksazolokarboksyaldehydo- cyjanhydryny w 140 ml absolutnego etanolu wprowadza się podczas oziębiania lodem 33 g (900 m moli) chlorowodoru. Po 2 godzinach roztwór zestala się w postaci gęstej brei, po czym pozostawia w temperaturze 20° na 48 godzin. Następnie odparowuje się rozpuszczalnik pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość zadaje 100 ml wody i utworzony jasno- żółty olej ekstrahuje mieszaniną eteru i benzenu (1:1). Fazę organiczną przemycza wodą, 1n roztworem kwaśnego węglanu sodowego i znowu wodą, suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Jako pozostałość otrzymuje się 15,6 g (95% teorii) jasnożółtych kryształów estru etylowego kwasu 3-benzyllooksy-5-izoksazologlikolowego, o temperaturze topnienia 49–55°.

g) 11,4 g (60 m moli) chloroku p-toluenosulfonilu w 50 ml sym. kolidyny dodaje się podczas oziębiania lodem do roztworu 15,0 g (54 m moli) estru etylowego kwasu 3-benzyllooksy-5-izoksazologlikolowego w 20 ml sym. kolidyny i pozostawia się na 24 godziny w temperaturze 5°. Powstającą przy tym gęstą czerwoną breję rozpuszcza się podczas oziębiania lodem w 1 litrze 1n kwasu solnego i 500 ml eteru, oddziela się organiczną fazę, przemycza 1n kwasem solnym, wodą, 1n roztworem kwaśnego węglanu sodowego i znowu wodą, następnie suszy nad siarczanem magnezowym i odparowuje pod zmniejszonym ciśnieniem. Pozostałość w postaci 19,2 g fioletowoczerwonej mieszaniny oleju i kryształów, rozpuszcza w 50 ml benzenu i chromatografuje na 300 g żelu krzemionkowego. Cykloheksanem eluuje niewielką ilość chlorku kwasu p-toluenosulfonowego, a mieszaniną benzenu i chloroformu (1:1) eluuje się pożądaną p-toluenosulfonian estru etylowego kwasu 4-benzyllooksy-5-izoksazologlikolowego, który

po przekrystalizowaniu z heksanu otrzymuje się z 60% wydajnością (14,0 g). Temperatura topnienia 75–78°.

h) 10,8 g (25 m moli) p-toluenosulfonianu estru etylowego kwasu 3-benzylloksy-5-izoksazologlikolowego i 5,15 g (50 m moli) bromku sodowego miesza się w 100 ml sulfotlenku dwumetylu 3 godziny w temperaturze 30°. Następnie mieszaninę wlewa się do 1 litra wody lodowej i ekstrahuje trzykrotnie za każdym razem 500 ml mieszaniny eteru i benzenu (1:1). Połączone organiczne fazy przemywa się wodą (300 ml), suszy nad siarczanem magnezu i odparowuje. Pozostałość, w postaci 8,3 g pomarańczowo zabarwionego oleju w 50 ml benzenu wprowadza się do 100 g żelu krzemionkowego i eluuje cykloheksanem i benzenem. Po odparowaniu frakcji benzenowej otrzymuje się 6,54 g (77% teorii) estru etylowego kwasu 3-benzylloksy- α -bromo-5-izoksazoloctowego n_D^{21} 1,5458.

i) 2,0 g (5,9 m mola) estru etylowego kwasu 3-benzylloksy- α -bromo-5-izoksazoloctowego miesza się w 20 ml 48% kwasu bromowodorowego i 30 ml kwasu octowego w ciągu 15 godzin w temperaturze 30°. Kwas octowy oddestylowuje się przy 12 mm Hg w temperaturze 30° w ciągu 1 godziny. Pozostałość zadaje się 200 ml wody i stałym kwaśnym węglanem sodowym do reakcji alkalicznej. Po dwukrotnej ekstrakcji za każdym razem 100 ml eteru, zakwasza się 48% kwasem bromowodorowym i ekstrahuje 20 godzin eterem. Oddzieloną fazę organiczną suszy się nad siarczanem magnezowym i odparowuje. Pozostałość stanowi 1,30 g (około 100% teorii) surowego kwasu α -bromohydroksy-5-izoksazoloctowego, w postaci lepkiego oleju. Budowę kwasu potwierdzają widma IR i NMR oraz mikromiareczkowanie.

j) 1,3 g (5,9 m mola) surowego kwasu α -bromo-3-hydroksy-5-izoksazoloctowego pozostawia się na przeciąg 5 godzin w temperaturze 20° w 28 ml stężonego roztworu amoniaku. Następnie usuwa się pod ciśnieniem 12 mm Hg w temperaturze 20° nadmiar amoniaku, pozostałość zadaje 60 ml wody, dodaje niewielką ilość węgla aktywnego i Celith'u i sączy. Jasnożółty przesącz odparowuje się w temperaturze 40° pod zmniejszonym ciśnieniem, pozostałość suszy nad pięciotlenkiem fosforu i w końcu miesza z 20 ml etanolu i 20 ml tetrahydrofuranu. Po odsączeniu otrzymuje się 400 mg (35% teorii) wodzanu soli amonowej kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloctowego o temperaturze rozkładu 120°. Dwubiegunowy wodzian, o temperaturze topnienia 144–145° otrzymuje się przez chromatografowanie na Amberlicie IRC 50, stosując wodę i kwas mrówkowy jako środki eluujące. Substancję tę można również otrzymywać przez chromatografowanie na Amberlicie IR 120 (postać H⁺), stosując jako czynnik eluujący wodę.

Przykład II. a) 2,7 ml absolutnego metanolu nasycza się w temperaturze 0° suchym chlorowodorem. Następnie dodaje się mieszaninę 10,0 g estru kwasu γ -chlorooctowego (wytworzonego według C. D. Hurd J. L. Abernethy, J. Amer. Chem. Soc. 62, 1147 (1940)), 20,0 g estru metylowego kwasu orto-mrówkowego i 13 g absolutnego metanolu.

Mieszaninę ogrzewa się 4 godziny pod chłodnicą zwrotną do wrzenia przy całkowitym wyłączeniu wody. Jeszcze gorącą mieszaninę reakcyjną wlewa się do 200 ml lodowatej wody podczas mieszania, doprowadza 30% roztworem wodorotlenku sodowego do wartości pH = 8 i ekstrahuje czterokrotnie eterem.

Wyciąg eterowy suszy się nad siarczanem magnezowym. Po odparowaniu eteru z pozostałego oleju otrzymuje się za pomocą 5 cm-owej kolumny Vigreux główną frakcję wrzącą w temperaturze 101–103° przy 11 mm Hg, która nie reaguje z wodnym roztworem FeCl₃.

b) Roztwór 35,0 g chlorowodoru hydroksylaminu (0,5 mola) w 210 ml gorącego absolutnego metanolu oziębia się krótko w kąpeli z lodem i zadaje w atmosferze azotu, podczas mieszania roztworem 42 g wodorotlenku potasu (0,75 mola) w 155 ml absolutnego metanolu, tak żeby temperatura roztworu reakcyjnego nie podniosła się powyżej 20°. Po zakończonym dodawaniu wodorotlenku mieszaninę reakcyjną miesza się dalej w ciągu 5 minut w kąpeli z lodem, następnie sączy przez szklany filtr ze spiekanych drobno zmieszanych krzemianów, odciska i pozostałość na filtrze przemywa małą ilością metanolu. Do przesączu dodaje się natychmiast roztwór 35,9 g estru etylowego kwasu 4-chloro-3,3-dwumetoksymasłowego w 20 ml metanolu i pozostawia w atmosferze azotu w ciągu 96 godzin w temperaturze pokojowej. Po kilku godzinach następuje niewielkie wydzielanie się kryształów (KCl). Roztwór reakcyjny odparowuje się w próżni, pozostałość rozpuszcza się w podwójnej ilości wody i rozdziela za pomocą kwasowego wymiennicza anionów (Dowex R). Kolumnę przemywa się wodą do reakcji obojętnej, po czym eluuje 2n kwasem octowym. Na wierzchołku strefy kwasowej występuje krótko alkaliczny eluat, pod koniec tej frakcji alkalicznej próba na FeCl₃ jest pozytywna (zabarwienie czerwonego wina). Eluat pozytywny wobec FeCl₃ usuwa się i odparowuje w próżni w temperaturze 40°. Otrzymuje się jasnożółtą krystaliczną pozostałość, którą 5 razy odparowuje się w próżni z wodą, aż do uwolnienia kwasu octowego i następnie suszy w temperaturze 40° przy ciśnieniu 0,5 mm Hg w ciągu 12 godzin. Otrzymany jasnożółty surowy kwas 4-chloro-3,3-dwumetoksyhydroksamomasłowy rozpuszcza się w metanolu całkowicie, topnieje w temperaturze 107–110°. Do celów analitycznych przekrystalizowuje się z acetonu trzykrotnie, po czym w temperaturze 120°/10–5 mm Hg sublimuje. Biały produkt sublimacji topnieje w temperaturze 129–131°, spieka się w temperaturze 124°.

c) 5,0 g surowego kwasu 4-chloro-3,3-dwumetoksyhydroksamomasłowego miesza się mieszałem magnetycznym w 130 ml kwasu octowego lodowatego, w temperaturze pokojowej, następnie w temperaturze 0° nasycza suchym chlorowodorem i pozostawia w temperaturze pokojowej na przeciąg 16 godzin. Jasnobrunatny roztwór odparowuje się w próżni w temperaturze 40° i pozostałość zadaje trzykrotnie wodą i odparowuje w próżni. Tak otrzymany żółty krystaliczny produkt ekstrahuje

się dwukrotnie na gorąco eterem, za każdym razem 130 ml, żółty wyciąg eterowy sący się i odparowuje, przy czym pozostaje jasnożółty produkt w postaci igieł, o temperaturze topnienia 90—95°. Niezupełnie czysty jeszcze produkt jest nietrwały. Oczyszczanie prowadzi się przez ostrożne przekrystalizowanie z czterochloru węgla lub z acetonu lub przez sublimowanie w wysokiej próżni (w małych porcjach). Czysty 5-chlorometylo-3-izoksazolol jest znacznie trwalszy, występuje w postaci białych igieł o temperaturze topnienia 97—101° (spieka się w temperaturze około 80°). Mocno kwaśna reakcja w wodnym roztworze.

d) 2 g 5-chlorometylo-3-izoksazolu rozpuszcza się w 10 ml 50% etanolu i zadaje roztworem 2 g cyjanku potasowego w 10 ml 50% etanolu i pozostawia w temperaturze pokojowej w ciągu 24 godzin. Następnie mieszaninę reakcyjną zakwasza się 2n kwasem siarkowym i odparowuje w próżni do sucha. Pozostałość ekstrahuje się etanolem, ekstrakt odbarwia węglem zwierzęcym i 3-hydroksy-5-izoksazoloacetonitryl przez zateżenie i oziębienie doprowadza do krystalizacji, po czym można go dalej stosować bezpośrednio. Oczyszczony przez sublimowanie w wysokiej próżni topnieje w temperaturze 169—171°.

e) 500 mg powyższego nitrilu w 25 ml lodowatego kwasu octowego zadaje się 646 mg bromu rozpuszczonego w 32 ml lodowatego kwasu octowego i mieszaninę poddaje naświetlaniu lampą wolframową (60 wat) w temperaturze pokojowej aż do odbarwienia. Po odparowaniu w próżni, pozostałość chromatografuje się w kolumnie z żelu krzemionkowego za pomocą chloroformu i acetonu (1:1). Otrzymuje się przy tym krystaliczną frakcję, która zawiera na podstawie widm IR i NMR i analizy α -bromo-3-hydroksy-5-izoksazoloacetonitryl, zanieczyszczony przez 4-bromo-3-hydroksy-5-izoksazoloacetonitryl. Surowy produkt stosuje się bezpośrednio, bez oczyszczania, do dalszych reakcji.

f) 500 mg surowego α -bromo-3-hydroksy-5-izoksazoloacetonitrylu zalewa się 10 ml stężonego wodnego roztworu amoniaku i utworzony roztwór pozostawia na przeciąg około 14 godzin, po czym odparowuje w próżni i otrzymuje surowy α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloacetonitryl.

g) Otrzymany sposobem opisanym pod f) surowy nitril suszy się w ciągu 5 godzin w wysokiej próżni, w temperaturze pokojowej, po czym zadaje 5 ml nasyconego etanolowego roztworu chloroformowego. Roztwór pozostawia się w ciągu 24 godzin w temperaturze pokojowej, a następnie odparowuje w próżni. Jako pozostałość otrzymuje się mieszaninę chlorowodoru estru iminoetylowego kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloocetowego i chlorku amonowego.

h) Otrzymaną sposobem opisanym pod g) mieszaninę chlorowodoru estru iminoestr i chlorku amonowego rozpuszcza się w małej ilości wody i poddaje adsorpcji w kolumnie z kationitu (Dowex 50, WX-12 H⁺ — postać, 50—100 oczek sita, traktowany wstępnie rozcieńczonym kwasem solnym i wodą przemywany aż do uzyskania odczynu obojętnego).

Eluowanie prowadzi się 2n kwasem mrówkowym i uzyskuje bezpośrednio kwas α -amino-3-hydro-

ksy-5-izoksazoloocetowy. Roztwór kwasu mrówkowego odparowuje się szybko i dokładnie w próżni utworzonej za pomocą pompy wodnej, ażeby uniknąć odkarboksylowania. Pozostałość przekrystalizowuje się z wody i otrzymuje wyżej wymieniony kwas w postaci wodzianu, o temperaturze topnienia 144—145°.

i) Zamiast hydrolizowania bezpośrednio powstałego, z otrzymanego sposobem opisanym pod f) chlorowodoru estru iminoestr przez zadanie wodą, roztworu surowego estru etylowego kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloocetowego w kwasie solnym, można ten roztwór również w próżni otrzymanej za pomocą pompy próżniowej odparować ostrożnie. Z pozostałej mieszaniny soli ekstrahuje się chlorowodorek estru etylowego kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloocetowego za pomocą etanolu, etanolowy ekstrakt zateża się w próżni, przy czym następuje krystalizacja albo oczyszcza się za pomocą preparatywnej bibułowej elektroforezy. Po powtórnej krystalizacji z etanolu otrzymuje się wyżej wymieniony chlorowodorek w postaci białych igieł, o temperaturze topnienia 186—193°.

R_f 0,55—0,60 (żółto-brunatny przy rozpyleniu w ninhydryną; Whatman 1, sek. butanol-etanol-lodowaty kwas octowy — woda 15:5:1:5).

Migracja w bibułowej elektroforezie 42 mm/godzinę (bufor dla wartości pH 1,9 z kwasu octowego lodowatego — kwasu mrówkowego — wody 3:1:16), 550v, 5mA.

Jeżeli stosuje się w stadium opisanym pod g) zamiast etanolowego metanolowy roztwór chlorowodorowy, otrzymuje się w analogiczny sposób chlorowodorek estru metylowego kwasu α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloocetowego, o temperaturze topnienia 152—153° (rozkład). Z mieszaniny metanolu i eteru otrzymuje się krystaliczne igły. Żółto-brunatne zabarwienie przy rozpylaniu z ninhydryną, R_f 0,41. Migracja w bibułowej elektroforezie (patrz wyżej) 35 mm/godzinę.

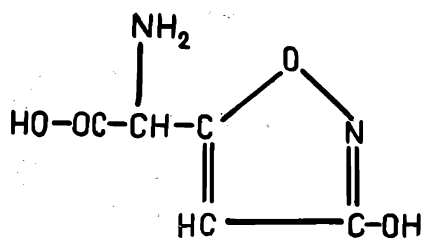
k) 500 mg otrzymanego sposobem opisanym pod i) chlorowodoru estru etylowego rozpuszcza się w możliwie małej ilości wody i adsorbuje w kolumnie z przemytego do odczynu obojętnego kationitu (Dowex 50, WX-12, 50—100 oczek w sicie, H⁺ — postać). Następnie kolumnę przemywa się wodą, aż do reakcji obojętnej. Następnie eluuje się 2n kwasem mrówkowym pożądaną kwas α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloocetowy. Po ostrożnym odparowaniu w próżni pozostaje białozółta krystaliczna pozostałość, z której otrzymuje się przez przekrystalizowanie wodzian wyżej wymienionego kwasu, o temperaturze topnienia 144—145°.

Zastrzeżenia patentowe

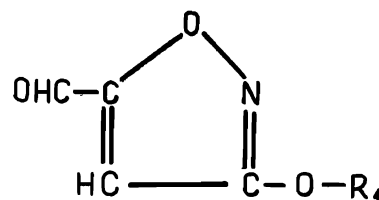
1. Sposób wytwarzania nowej pochodnej izoksazolu o wzorze 1, **znamienny tym**, że zdolny do reakcji ester kwasu 3-hydroksy-5-izoksazologlikolowego o wzorze 2, o reaktywnej grupie α -hydroksylowej, wprowadza się w reakcję z amoniakiem i z otrzymanej soli amonowej związku o wzorze 1 ewentualnie uwalnia kwas, który ewentualnie przeprowadza się w inną sól z nieorganiczną lub organiczną zasadą.

2. Odmiana sposobu według zastrz. 1, **znamienna tym**, że ester, iminoester lub nityl kwasu o wzorze 1 hydrolizuje się i otrzymany kwas ewentualnie przeprowadza z nieorganiczną lub organiczną zasadą w sól.
3. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że stosuje się ester kwasu 3-hydroksy-5-izoksazologlikolowego otrzymany przez działanie na 3-podstawiony 5-izoksazolokarboksyaldehyd o wzorze ogólnym 3, w którym R_1 oznacza resztę benzylową lub metylową kwasem cyjanowodorowym, przeprowadzenie utworzonej cyjanohydryny o wzorze ogólnym 4, w którym R_1 ma wyżej podane znaczenie w 3-podstawiony ester alkilowy kwasu 5-izoksazolokarboksylowego, o wzorze ogólnym 5, w którym R_2 oznacza niższą resztę alkilową, a R_1 ma wyżej podane znaczenie, wprowadzenie tego estru w reakcję z halogenkiem kwasu sulfonowego lub kwasu karboksylowego, poddanie otrzymanego związku o wzorze ogólnym 6, w którym Ac oznacza resztę acylową kwasu sulfonowego lub kwasu karboksylowego, R_1 i R_2 mają wyżej podane znaczenie, bezpośrednio reakcji z halogenkiem metalu alkalicznego i hydrolizę utworzonego 3-podstawionego estru alkilowego kwasu α -chlorowco-5-izoksazoloctowego o wzorze ogólnym 7, w którym X oznacza brom, chlor lub jod, a R_1 i R_2 mają wyżej podane zna-

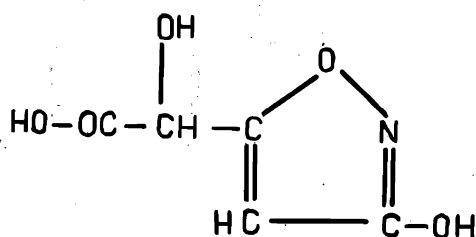
- czenie, 48% kwasem bromowodorowym w temperaturze 25–35°.
4. Sposób według zastrz. 2, **znamienny tym**, że stosuje się ester, iminoester lub nityl związku o wzorze 1, otrzymany przez reakcję zdolnego do reakcji estru 5-hydroksymetylo-3-izoksazolu o wzorze 8, o reaktywnej grupie α -hydroksylowej z solą kwasu cyjanowodorowego, działanie na utworzony 3-hydroksy-5-izoksazoloacetonityl o wzorze 9 bromem, poddanie produktu bromowania o wzorze 10 reakcji z amoniakiem i ewentualne przeprowadzenie otrzymanego α -amino-3-hydroksy-5-izoksazoloacetonitylu o wzorze 11 przez reakcję z chlorowodem i niższym alkoholem w odpowiedni niższy ester iminoalkilowy i ewentualnie przeprowadzenie w odpowiedni niższy ester alkilowy przez traktowanie wodą.
5. Sposób według zastrz. 4, **znamienny tym**, że jako zdolny do reakcji ester 5-(hydroksymetylo)-3-izoksazolu stosuje się 5-chlorometylo-3-izoksazolol, otrzymany przez katalizowanie niższego estru alkilowego kwasu 4-chloroacetyloctowego, poddanie reakcji z hydroksyloaminą i działanie na utworzony ketalizowany kwas 4-chloroacetylohydroksamowy chlorowodem w lodowatym kwasie octowym lub niższym alkoholem w temperaturze 0°–50°.



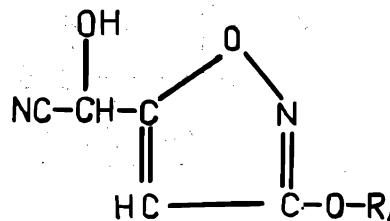
Wzór 1



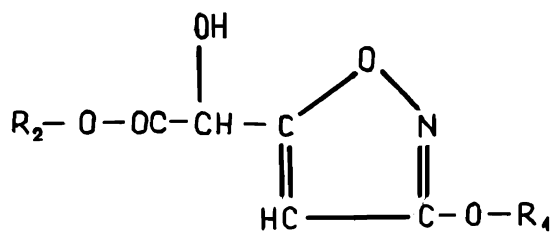
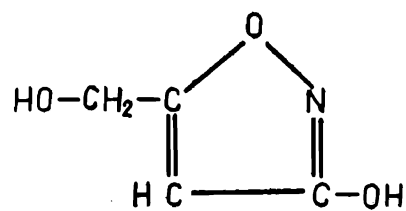
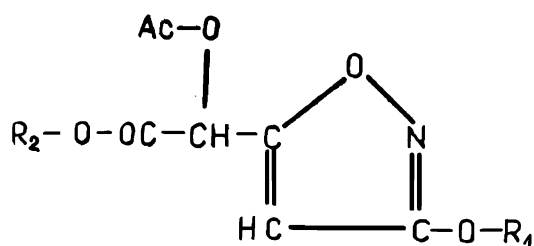
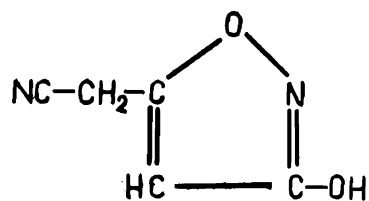
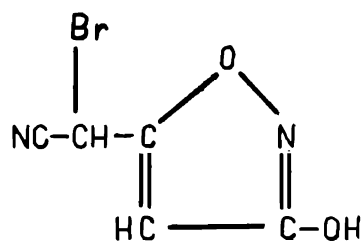
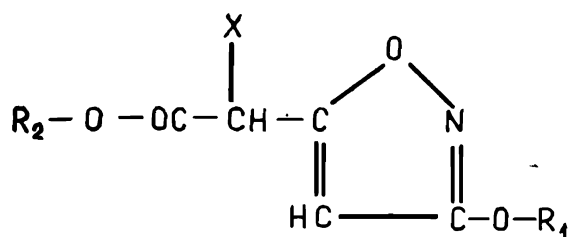
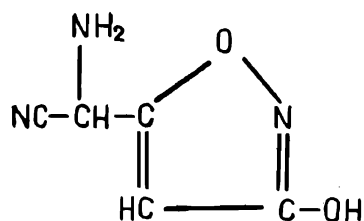
Wzór 3



Wzór 2



Wzór 4

**Wzór 5****Wzór 8****Wzór 6****Wzór 9****Wzór 10****Wzór 7****Wzór 11**