

URZĄD PATENTOWY w WARSZAWIE OPIS PATENTOWY

Nr 31569

F. Hoffmann - La Roche & Co. Aktiengesellschaft, Bazyleja

Kl. 12 p. 3
MKP wjd 85/22

Sposób wytwarzania pochodnych kwasów izoksazolokarbonowych o charakterze amidów

Patent dodatkowy do patentu nr 23 617

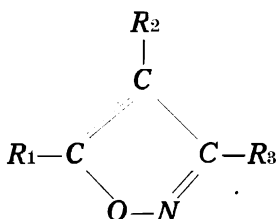
Zgłoszono 11 stycznia 1939

Udzielono 9 marca 1943

Pierwszeństwo: 17 stycznia 1938 (Niemcy)

Najdłuższy czas trwania patentu do 30 lipca 1951

Według sposobu, opisanego w patencie nr 23 617 i w patencie dodatkowym nr 25 999, przez przemianę związków o wzorze ogólnym:



w którym jedną z reszt oznaczonych literami R_1 , R_2 i R_3 stanowi grupa karboksy-

lowa, pozostałe zaś reszty stanowią reszty alkylowe lub wodór, w zdolne do podstawienia pochodne kwasowe, np. chlorki kwasowe, i podstawianie tych związków aminami drugorzędowymi otrzymuje się amidy dwualkylowe lub aryloalkylowe kwasów izoksazolokarbonowych, które wykazują cenne właściwości lecznicze.

Obecnie znaleziono, że również i amidy dwualkylowe i aryloalkylowe kwasów, w których grupa karboksylowa jest oddzielona od rdzenia izoksalowego jedną grupą lub kilkoma grupami metylenowymi, posiadają wybitne działanie analeptyczne. Działanie to jest znacznie silniejsze od

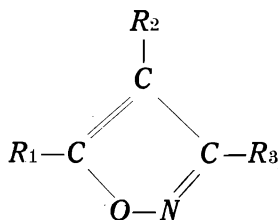
działania związków wytworzonych sposobem według patentu nr 23 617. A więc np. amid dwuetylowy kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-octowego wywiera już w dawkach 0,5 mg/kg działanie na oddychanie zmorfinizowanego królika, podczas gdy śmiertelna dawka dla myszy wynosi tylko 50 mg/kg.

Z umieszczonej poniżej tabeli, w któ-

rej D. 1. oznacza dożylną dawkę śmiertelną dla myszy w mg/kg, D. a. — najmniejszą dożylną dawkę w mg/kg, wzbudzającą oddech zmorfinizowanego królika, wynika, że wzbudzające oddech działanie związków według wynalazku niniejszego jest silniejsze również w porównaniu z tymże działaniem związków wytworzonych według patentu nr 25 999.

Pochodne:	kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-karbonowego		kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-octowego		kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-propionowego	
	D. 1.	D. a.	D. 1.	D. a.	D. 1.	D. a.
Amid dwuetylowy	150	5	50	0,5	300	2
Piperydyd	200	10	150	7	250	3
Metyloanilid	30	1,5	4	0,1	—	—

W celu wytwarzania związków według wynalazku na aminy drugorzędowe działają się zdolnymi do reakcji pochodnymi, jak chlorkami, bromkami, bezwodnikami lub estrami kwasów izoksazolokarbonowych o wzorze ogólnym

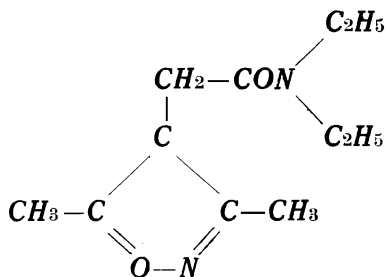


w których jedną z reszt oznaczonych literami R_1 , R_2 , R_3 stanowi grupa karboksylowa, związana jedną grupą lub kilkoma grupami metylenowymi z rdzeniem izoksazolowym, a pozostałe reszty stanowią grupy metylowe lub atomy wodoru.

Związki otrzymywane według wynalazku niniejszego mogą znaleźć zastosowanie jako środki lecznicze.

Przykład I. Do 17,3 części wagowych chlorku kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-octowego dodaje się mieszając w ciągu kilku godzin 40 części wagowych benzenu, 7,8 części wagowych dwuetyloaminy i 20 części wagowych 20%-owego ługu sodowego utrzymując temperaturę mieszaniny poniżej $+10^{\circ}\text{C}$ przez chłodzenie mieszaniną oziębiającą. Po przereagowaniu całości, które powoduje zanik zapachu chlorku wyżej wymienionego kwasu, wprowadza się jeszcze 20 części wagowych 30%-owego ługu sodowego, oddziela roztwór benzenowy, suszy go za pomocą jednej części wagowej węgla potasu, przesącza i odparowuje. Pozostałość destyluje się pod ciśnieniem 12 mm Hg. W temperaturze 180°C oddestylowuje się amid dwuetylo-

wy kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4'-octowego o wzorze



w postaci bezbarwnego oleju, który po pewnym czasie krzepnie. Punkt topnienia otrzymanego związku wynosi 59° C.

Przykład II. Do eterowego roztworu 90 części wagowych dwumetyloaminy dodaje się 17,3 części wagowych chlorku kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-octowego. O ile nie tworzy się już osadu, wstrząsa się mieszaninę z 15 cm³ 30%owego ługu sodowego, oddziela warstwę eterową i suszy ją stałym wodorotlenkiem potasu. Po odparowaniu eteru pozostaje jako stały związek dwumetyloamid kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-octowego.

Związek ten krystalizuje się z eteru lub z estru octowego z dodatkiem niewielkiej ilości eteru naftowego i topi się wtedy w temperaturze 70° C.

Przykład III. Do roztworu 17 części wagowych piperydyny w 100 częściach wagowych benzenu dodaje się chłodząc roztwór 17,3 części wagowych chlorku kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-octowego w 50 częściach wagowych benzenu. Wydziela się przy tym chlorowodorek piperydyny. Roztwór benzenowy przesącza się i wstrząsa w celu oczyszczenia z 30%owym ługiem sodowym. Następnie odparowuje się benzen niemal całkowicie i do zimnego roztworu dodaje eteru naftowego tak wolno, że wydziela się piperydyd kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-octowego w kryształach w postaci białych igieł o punkcie topnienia 82° C.

Przykład IV. 18,3 części wagowych estru etylowego kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-octowego ogrzewa się z 10,7 części wagowych metyloaniliny do temperatury 160° C w ciągu 8 godzin w atmosferze azotu. Mieszaninę reakcyjną wstrząsa się z zakwaszonym eterem, roztwór eterowy przemywa małą ilością wody, suszy chlorkiem wapnia i odparowuje. Pozostałość destyluje się pod ciśnieniem 13 mg Hg w temperaturze 190 — 200° C, przy czym oddestylowuje się jasny, lepki olej. Rozpuszcza się go w małej ilości absolutnego eteru i powoli zadaje eterem naftowym, wskutek czego krystalizują grube pryzmaty o punkcie topnienia 63 — 65° C. Kryształy te rozpuszczają się nieznacznie w wodzie, natomiast są łatwo rozpuszczalne w alkoholu, benzenie i eterze.

Przykład V. Do roztworu 15,6 części wagowych dwumetyloaminy w 40 częściach wagowych benzenu dodaje się 18,7 części wagowych chlorku kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-propionowego i utrzymuje się temperaturę mieszaniny reakcyjnej w ciągu 2 godzin = 50° C. Wytworzony chlorowodorek dwumetyloaminy odsącza się na ssawce, a roztwór benzenowy wstrząsa raz jeden z 35%owym roztworem chlorku wapnia i odparowuje. Pozostałość destyluje się w próżni. Otrzymuje się dwumetyloamid kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-propionowego w postaci żółtego gęstego oleju o punkcie wrzenia 140 — 145° C. Olej ten, pozostawiony w spokoju, krzepnie i wtedy topi się w temperaturze 48 — 50° C.

Przykład VI. 11,4 części wagowych kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-octowego zadaje się 33 częściami wagowymi chlorku tionylu i utrzymuje w ciągu 4 godzin w temperaturze 40° C. Nadmiar chlorku tionylu oddestylowuje się w próżni i odpędza resztki tegoż przez dodawanie i oddestylowywanie toluenu. Pozostały chlorek kwasowy rozpuszcza się w 50 częściach

wagowych benzenu i dodaje do roztworu 14,5 części wagowych metyloaniliny w 50 częściach wagowych benzenu. W ciągu 1/2 godziny utrzymuje się jeszcze mieszaninę w temperaturze 60° C, przy czym wydziela się gruby osad chlorowodoru metyloaniliny. Osad ten odsącza się na ssawce. Przesącz przemywa się dwukrotnie nasycionym roztworem soli kuchennej i odparowuje rozpuszczalnik. Pozostałość rozpuszcza się w małej ilości absolutnego eteru i dodaje eteru naftowego w takiej ilości, by nie powstało trwałe zmętnienie. Po zaszczepieniu wydzielają się dobrze ukształtowane kryształy. Krystalizuje się je ponownie z małej ilości absolutnego alkoholu. Otrzymuje się piękne bezbarwne pryzmaty o punkcie topnienia 63 — 65° C.

Przykład VII. Miesza się 183 części wagowe estru metylowego kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-propionowego z 170 częściami wagowymi piperydyny i ogrzewa w ciągu 14 godzin na wrzącej kąpeli wodnej. Ochłodzony roztwór wlewa się do 470 części objętościowych trójnormalnego kwasu solnego. W krótkim czasie ciecz krzepnie na masę krystaliczną. Osad odsącza się na ssawce i krystalizuje go z estru octowego. Piperydyd kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-propionowego tworzy delikatne igły o punkcie topnienia 111° C. Jest on dość słabo rozpuszczalny w wodzie i w eterze, a łatwo rozpuszczalny w alkoholu.

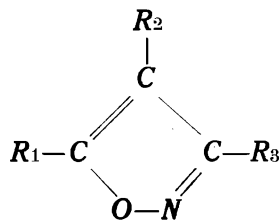
Przykład VIII. Miesza się w autoklawie 183 części wagowe estru metylowego kwasu dwumetyloizoksazolopropionowego z 55 częściami wagowymi dwuetyloaminy i utrzymuje mieszaninę w ciągu 24 godzin w temperaturze 100° C. Z przezroczystego roztworu destyluje się nadmiar dwuetyloaminy, a pozostałość rozpuszcza się w eterze butylowym, przemywa rozcieńczonym kwasem i stęża. Po zaszczepieniu krysta-

lizuje dwuetyloamid kwasu 3,5-dwumetyloizoksazolo-4-propionowego.

Przykład IX. Gotuje się 20 części wagowych estru metylowego kwasu β -(3,5-dwumetyloizoksazolo)-masłowego z 30 częściami wagowymi piperydyny w ciągu 18 godzin pod chłodnicą zwrotną. Następnie oddestylowuje się alkohol metylowy i nadmiar piperydyny możliwie całkowicie, a pozostałość destyluje się pod ciśnieniem 12 mm Hg w temperaturze 210—215° C, przy czym destyluje żółty olej. Piperydyd kwasu β -dwumetyloizoksazolomasłowego rozpuszcza się nieznacznie w wodzie, eterze naftowym i w eterze, natomiast jest łatwo rozpuszczalny w alkoholu.

Zastrzeżenie patentowe.

Sposób wytwarzania pochodnych kwasów izoksazolokarbonowych o charakterze amidów, według patentu nr 23 617, znamieny tym, że na aminy drugorzędowe działa się związkami o wzorze



w którym jedną z reszt oznaczonych literami R_1 , R_2 i R_3 stanowi grupa karboksylowa, oddzielona od rdzenia izoksalowego jedną grupą lub kilkoma grupami metylenowymi, pozostałe zaś reszty stanowią reszty metylowe lub wodór.

F. Hoffmann-La Roche & Co.
Aktiengesellschaft
Zastępca: inż. Cz. Raczyński
rzecznik patentowy