



Patent dodatkowy
do patentu

Zgłoszono: 6.XI.1963 (P 102 927)

Pierwszeństwo.

Opublikowano: 15.II.1966

Kl. 12p, 3

MKP C 07 d

85/22

UKD

Współtwórcy wynalazku: prof. dr Bogusław Bobrański, dr Ryszard
Wojtowski

Właściciel patentu: Jeleniogórskie Zakłady Farmaceutyczne „Polfarm”,
Jelenia Góra (Polska)

Sposób wytwarzania nowej pochodnej fenyloizoksazolu

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania nowej pochodnej fenyloizoksazolu a mianowicie 3,5-dwumetylo-4-fenyloizoksazolu, wykazującej działanie depresyjne i spazmolityczne.

Pochodną tę wytwarza się według wynalazku przez ogrzewanie acetylofenyloacetonu z chlorowodorkiem hydroksylaminy w roztworze alkoholowo-pirydynowym lub przez ogrzewanie do temperatury 160°C monooksymu acetylofenyloacetonu lub przez ogrzewanie do temperatury 185°C dwuoksymu acetylofenyloacetonu albo przez działanie na monooksym lub dwuoksym acetylofenyloacetonu roztworami kwasów lub zasad zwłaszcza kwasem solnym lub wodorotlenkiem alkalicznym np. wodorotlenkiem sodu.

3,5-dwumetylo-4-fenyloizoksazol jest związkiem dotychczas nie opisanym i stanowi substancję topniejącą w temperaturze 44–45°C.

Stosowane w procesie monooksym lub dwuoksym acetylofenyloacetonu otrzymuje się z acetylofenyloacetonu i hydroksylaminy w roztworze etanolowym wobec octanu sodowego.

Przykład I. 35 g (0,2 mola) acetylofenyloacetonu, 15 g chlorowodorku hydroksylaminy, 20 g pirydyny i 150 ml etanolu ogrzewa się na łaźni wodnej 2 godziny, oddestylowuje alkohol i pirydynę a pozostałość rozcieńcza wodą. Produkt reakcji oczyszcza się przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem. Temperatura wrzenia 102°C/3 mm, temperatura topnienia 44–45°C. Wydajność 30 g.

2

Przykład II. 100 ml 70% alkoholu, 18 g acetylofenyloacetonu, 10 g chlorowodorku hydroksylaminy i 26 g octanu sodowego ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną na łaźni wodnej przez 30 minut. Po oddestylowaniu alkoholu i rozcieńczeniu pozostałości wodą wyciąga się 3,5-dwumetylo-4-fenyloizoksazol eterem naftowym i po oddestylowaniu rozpuszczalnika oczyszcza jak podano w przykładzie I. przez destylację pod zmniejszonym ciśnieniem.

Przykład III. Zawiesinę wodną pozostałą po ekstrakcji eterem naftowym, jak opisano w przykładzie II, wytrząsa się benzenem i pozostawia na 12 godzin. Wydzielony dwuoksym 3,5-dwumetylo-4-fenyloizoksazolu oczyszcza się przez krystalizację z rozcieńczonego alkoholu, otrzymując bezbarwne kryształy o temperaturze topnienia 179° (z rozkładem). Związek ten ogrzewa się do 185°C w ciągu 15 minut, a następnie przez destylację w próżni, jak opisano w przykładzie I, wyodrębnia powstały 3,5-dwumetylo-4-fenyloizoksazol.

Przykład IV. Ekstrakt benzenowy otrzymany jak opisano w przykładzie III, po odsączeniu wydzielonego dwuoksymu zagęszcza się, rozcieńcza eterem naftowym, odbarwia węglem, szczy i pozostawia do krystalizacji. Wydzielony monooksym acetylofenyloacetonu oczyszcza się przez krystalizację z rozcieńczonego metanolu, otrzymując kryształy o temperaturze topnienia 109°C. Związek ten ogrzewa się do 160°C przez 15 minut, a następnie

wyodrębnia powstały 3,5-dwumetylo-4-fenyloizoksazol przez destylację w próżni, jak opisano w przykładzie II.

Przykład V. 3,5 g acetylofenyloacetonu, 2 g hydroksylaminy, 5 ml pirydyny i 10 ml absolutnego alkoholu ogrzewa się na łaźni wodnej 2 godziny. Po oddestylowaniu alkoholu i pirydyny pod zmniejszonym ciśnieniem pozostałość miesza się z benzenem i pozostawia do krystalizacji. Wydzielony dwuoksym acetylofenyloacetonu (0,7 g) oczyszcza się przez krystalizację z rozcieńczonego etanolu (temperatura topnienia 179°C). Przez ogrzewanie do 185°C i destylację próżniową otrzymuje się 3,5-dwumetylo-4-fenyloizoksazol, jak opisano w przykładzie II.

Przykład VI. Z roztworu benzenowego, z którego wydzielono dwuoksym, jak opisano w przykładzie IV lub V, oddestylowuje się benzen pod zmniejszonym ciśnieniem, a pozostałość krystalizuje się z rozcieńczonego metanolu. Otrzymany monooksym acetylofenyloacetonu (temperatura topnienia 109°C) przeprowadza się w 3,5-dwumetylo-4-fenyloizoksazol w sposób opisany w przykładzie IV.

Przykład VII. Otrzymany jak opisano w przykładzie IV (lub w przykładzie VI) monooksym acetylofenyloacetonu albo dwuoksym przygotowany jak podano w przykładzie III lub V, ogrzewa się

na łaźni wodnej z 5 częściami 10% kwasu solnego w ciągu 5 minut. Z roztworu wytrąca się 3,5-dwumetylo-4-fenyloizoksazol.

Przykład VIII. Otrzymany jak opisany w przykładzie IV (lub w przykładzie VI) monooksym acetylofenyloacetonu lub dwuoksym przygotowany jak podano w przykładzie III lub V, ogrzewa się z 5 częściami 10% roztworu wodorotlenku sodowego na łaźni wodnej przez 5 minut. Związek przechodzi do roztworu, po czym wydziela się 3,5-dwumetylo-4-fenyloizoksazol.

Zastrzeżenie patentowe

Sposób wytwarzania nowej pochodnej fenyloizoksazolu a mianowicie 3,5-dwumetylo-4-fenyloizoksazolu, **znamienny tym**, że poddaje się reakcji acetylofenyloaceton z chlorowodorkiem hydroksylaminy w roztworze alkoholowo-pirydynowym w podwyższonej temperaturze lub ogrzewa do temperatury 160°C monooksym acetylofenyloacetonu lub ogrzewa do temperatury 185°C dwuoksym acetylofenyloacetonu albo na monooksym lub dwuoksym acetylofenyloacetonu działa się roztworami kwasów lub zasad, zwłaszcza rozcieńczonym kwasem solnym lub rozcieńczonym wodorotlenkiem alkalicznym.