

①9



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤1 Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 498/04**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

**641 464**

⑳ Gesuchsnummer: 10409/79

㉓ Inhaber:  
Lonza AG, Gampel/Wallis. Geschäftsleitung,  
Basel

㉒ Anmeldungsdatum: 22.11.1979

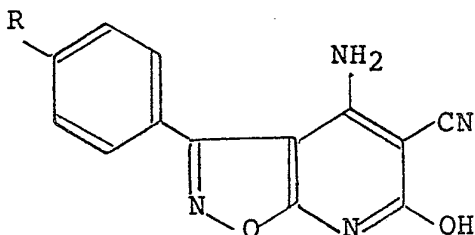
㉔ Patent erteilt: 29.02.1984

㉕ Patentschrift  
veröffentlicht: 29.02.1984㉗ Erfinder:  
Prof. Dr. Hans Junek, Graz (AT)  
Dr. Burkhard Thierrichter, Graz (AT)⑤4 **Verfahren zur Herstellung von 4-Amino-6-hydroxy-3-phenyl-isoxazolo(5,4-b)pyridin-5-carbonitrilen.**

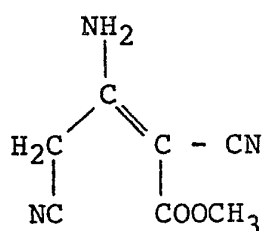
⑤7 Verfahren zur Herstellung von 4-Amino-6-hydroxy-3-aryl-isoxazole[5,4-b]pyridin-5-carbonitrilen aus 3-Amino-2,4-dicyanokrotonsäuremethylester und Benzhydroxamsäurechloriden über die 3-Amino-2-cyano-3-(5-amino-3-aryl-isoxazol-4-yl)-acrylsäuremethylester als Zwischenprodukt.

## PATENTANSPRUCH

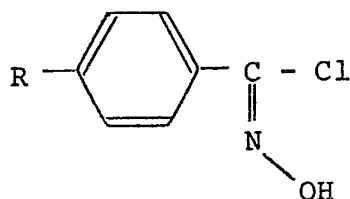
Verfahren zur Herstellung von 4-Amino-6-hydroxy-3-aryl-isoxazolo[5,4-b]pyridin-5-carbonitrilen der allgemeinen Formel



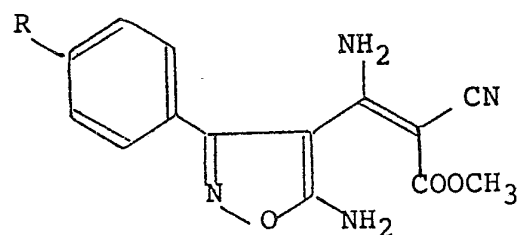
wobei R (a) gleich -H, (b) gleich -Cl oder (c) gleich -CH<sub>3</sub> ist, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Amino-2,4-dicyanokrotonsäuremethylester mit der Formel



mit Benzhydroxamsäurechloriden mit der allgemeinen Formel



wobei R die genannte Bedeutung hat, in Gegenwart von starken Basen bei Temperaturen bis 10°C zu den entsprechenden 3-Amino-2-cyano-3-(5-amino-3-aryl-isoxazol-4-yl)-acrylsäuremethylestern der allgemeinen Formel



umsetzt, wobei R die genannte Bedeutung hat, und dieses Zwischenprodukt in verdünnter NaOH oder KOH in Überschuß bei Temperaturen von 50 bis 110°C zu den entsprechenden 4-Amino-6-hydroxy-3-aryl-isoxazolo[5,4-b]pyridin-5-carbonitrilen reagieren lässt.

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-methylenmalon- 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, Cyanessigester 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. Erfindungsgemäß wird das mit einem Verfahren gemäß Patentanspruch erreicht.

Die erste Stufe der Reaktion kann in Wasser oder Alkoholen, wie Methanol oder Äthanol, ausgeführt werden.

Die Menge Lösungsmittel beträgt pro Gramm 1 bis 10 bis 20 ml. Die zweite Stufe der Reaktion wird zweckmäßig in Wasser ausgeführt. Die Menge Lösungsmittel beträgt pro Gramm 3 bis 30 bis 40 ml.

## Beispiel

1. 3-Amino-2-cyano-3-(5-amino-3-aryl-isoxazol-4-yl)-acrylsäuremethylester (3a-c)

1,1 g (6,7 mmol) 1 werden in 15 ml Natriummethylatlösung (0,15 g Na in 15 ml MeOH) aufgelöst und auf 0°C abgekühlt. Dann werden 1,0 g (6,45 mmol) 2a bzw. 1,3 g (6,84 mmol) 2b bzw. 1,1 g (6,8 mmol) 2c gelöst in 6 ml MeOH, so langsam unter Rühren zutropft, dass die Temperatur nicht über 10°C ansteigt. Nach Beendigung des Zutropfens wird noch 10 min. unter Eiskühlung und dann 1,5 h bei Raumtemperatur gerührt. Der Niederschlag wird abgesaugt, mit MeOH gewaschen, mit Essigsäure bzw. HCl verd. digeriert, wieder abgesaugt und mit viel MeOH gewaschen.

3a: 3-Amino-2-cyano-3-(5-amino-3-phenyl-isoxazol-4-yl)-acrylsäuremethylester

Ausbeute: 1,0 g (55%), farblose Kristalle aus DMSO/H<sub>2</sub>O vom Schmp. 256°C.

C<sub>14</sub>H<sub>12</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub> (284,3)

Ber.: C 59,14; H 4,26; N 19,71

Gef.: C 58,27; H 4,30; N 19,29

IR (KBr): 3420, 3370, 3310, 3200 (NH<sub>2</sub>), 2230 (CN) 1675 (COOCH<sub>3</sub>), 1635, 1595 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 3,63 (s, -OCH<sub>3</sub>), 4,24 (s, -NH<sub>2</sub>), 7,36 (s, Aromat), 8,60 (d, -NH<sub>2</sub>) ppm.

3b: 3-Amino-2-cyano-3-(5-amino-3-(p-chlorphenyl)-isoxazol-4-yl)-acrylsäuremethylester

Ausbeute: 1,1 g (52%), farblose Kristalle vom Schmp. 164°C.

C<sub>14</sub>H<sub>11</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>Cl (318,7)

Ber.: C 52,76; H 3,48

Gef.: C 52,15; H 3,61

IR (KBr): 3380, 3240 (NH<sub>2</sub>), 2210 (CN), 1680 (COOCH<sub>3</sub>), 1640 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

3c: 3-Amino-2-cyano-3-(5-amino-3-(p-tolyl)-isoxazol-4-yl)-acrylsäuremethylester

Ausbeute: 1,0 g (52%), farblose Kristalle vom Schmp. 183°C.

$C_{15}H_{14}N_4O_3$  (298,3)

Ber.: C 60,40; H 4,73; N 18,58

Gef.: C 60,24; H 4,58; N 18,54

IR (KBr): 3360, 3200 (NH<sub>2</sub>), 2960 (CH), 2210 (CN), 1680, (COOCH<sub>3</sub>), 1640 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO): 2,32 (s, -CH<sub>3</sub>), 3,61 (s, -OCH<sub>3</sub>), 7,20 (q, Aromat), 8,51 (s, -NH<sub>2</sub>), 8,81 (s, -NH<sub>2</sub>) ppm.

2. 4-Amino-6-hydroxy-3-phenyl-isoxazolo[5,4-b]pyridin-5-carbonitril (4a)

0,5 g (1,76 mmol) 3-amino-2-cyano-3-(5-amino-3-phenyl-isoxazol-4-yl)-acrylsäuremethylester (3a) werden in 7 ml 2n-NaOH und 10 ml EtOH gelöst, 3 h zum Sieden erhitzt, dann wird vom ungelösten Rückstand abfiltriert. Beim Abkühlen fallen farblose Platten aus, die abgesaugt und mit wenig MeOH gewaschen werden.

Ausbeute: 0,3 g (62%), farblose Platten aus Eisessig vom Schmp. 251°C.

$C_{13}H_8N_4O_2$  (252,2)

Ber.: C 61,90; H 3,20; N 22,21

Gef.: C 61,61; H 3,24; N 22,20

<sup>5</sup> IR (KBr): 3440, 3360, 3250 (NH, NH<sub>2</sub>), 2210 (CN), 1650 (C=O), 1590 (C=C) cm<sup>-1</sup>.

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

<sup>10</sup> 1,0 g (3,35 mmol) 3-Amino-2-cyano-3-(5-amino-3-(p-Tolyl)-isoxazol-4-yl)-acrylsäuremethylester (3c) werden in 14 ml 2n-NaOH und 20 ml EtOH gelöst. Der Ansatz wird 3 h zum Sieden erhitzt. Dabei fällt schon ein Niederschlag aus, der nach dem Erkalten abgesaugt und mit MeOH gewaschen <sup>15</sup> wird.

Ausbeute: 0,5 g (56%), farblose Kristalle aus Eisessig vom Schmp. 240°C.

$C_{14}H_{10}N_4O_2$  (266,3)

<sup>20</sup>

Ber.: C 63,15; H 3,79; N 21,04

Gef.: C 62,35; H 4,05; N 20,47

<sup>25</sup> IR (KBr): 3500, 3380, 3260 (NH<sub>2</sub>), 2215 (CN), 1650 (C=O), 1580 (C=C) cm<sup>-1</sup>.