



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

⑤① Int. Cl.³: C 07 D 261/18

Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein
Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978



⑫ **PATENTSCHRIFT** A5

⑪

626 077

⑳① Gesuchsnummer: 9523/76

⑦③ Inhaber:
Sandoz AG, Basel

⑳② Anmeldungsdatum: 26.07.1976

⑳③ Priorität(en): 06.08.1975 US 602324

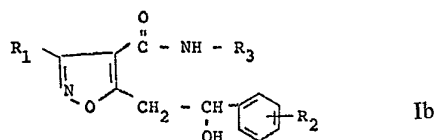
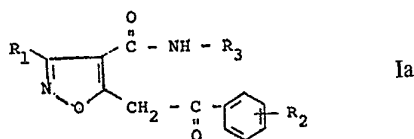
⑳④ Patent erteilt: 30.10.1981

④⑤ Patentschrift
veröffentlicht: 30.10.1981

⑦② Erfinder:
Jeffrey Nadelson, Denville/NJ (US)

⑤④ **Verfahren zur Herstellung neuer Isoxazone-4-Carboxamid-Derivate.**

⑤⑦ Die neuen Verbindungen der Formeln Ia und Ib

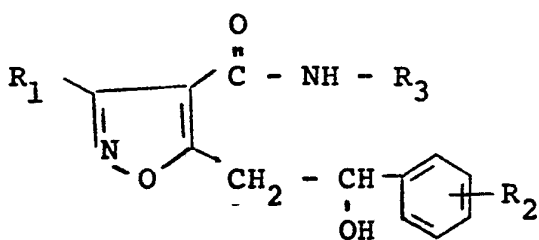


worin die Symbole die im Patentanspruch 1 gegebenen Bedeutungen besitzen, sind als Ausgangsstoffe für pharmazeutisch aktive Substanzen geeignet.

Man erhält sie durch Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III wie im Patentanspruch 1 definiert oder durch Oxidation einer so erhaltenen Verbindung der Formel Ib, wie im Patentanspruch 2 definiert.

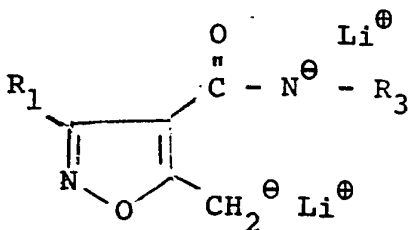
PATENTANSPRÜCHE

1. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel Ib

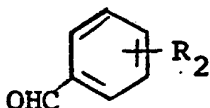


worin

- R₁ für eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3–6 Kohlenstoffatomen steht,
 R₂ Wasserstoff, Fluor, Chlor oder eine Alkyl- oder eine Alkoxygruppe mit jeweils 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet und
 R₃ für eine geradkettige Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II

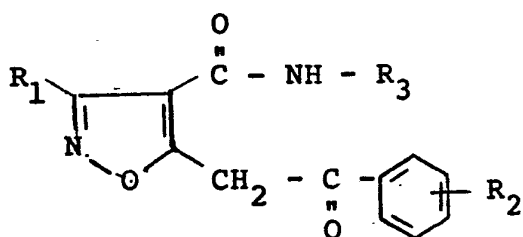


mit einer Verbindung der Formel III

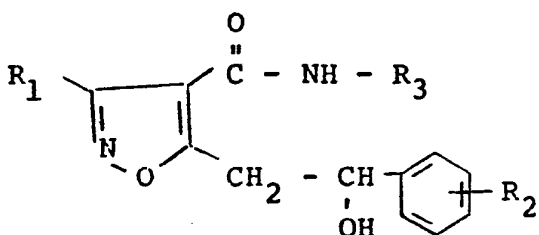


umsetzt, wobei in den Formeln II und III R₁, R₂ und R₃ die unter Formel Ib gegebenen Bedeutungen besitzen.

2. Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel Ia

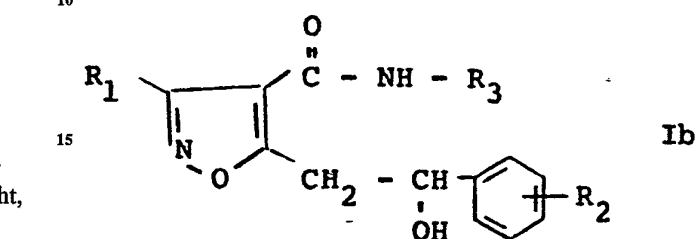


dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Ib



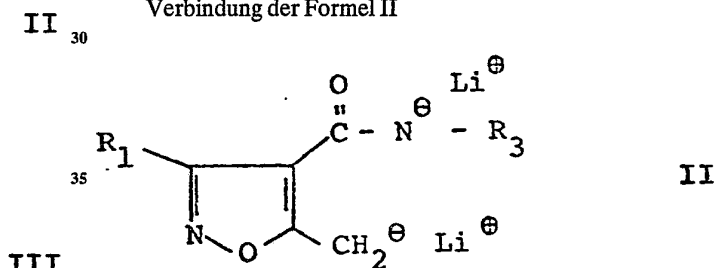
gemäss Patentanspruch 1 herstellt und diese anschliessend oxidiert, wobei in den Formeln Ia und Ib R₁, R₂ und R₃ die im Patentanspruch 1 gegebenen Bedeutungen haben.

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel Ib

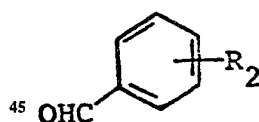


worin

- R₁ für eine Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen oder eine Cycloalkylgruppe mit 3–6 Kohlenstoffatomen steht,
 R₂ Wasserstoff, Fluor, Chlor oder eine Alkyl- oder eine Alkoxygruppe mit jeweils 1–4 Kohlenstoffatomen bedeutet und
 R₃ für eine geradkettige Alkylgruppe mit 1–4 Kohlenstoffatomen steht, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel II

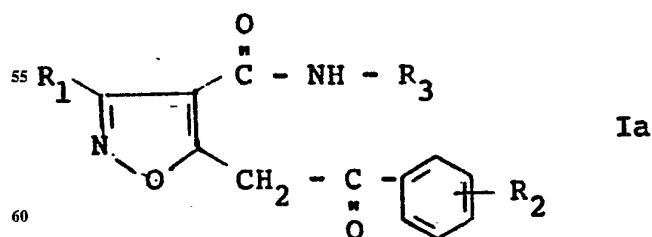


mit einer Verbindung der Formel III



umsetzt, wobei in den Formeln II und III R₁, R₂ und R₃ die unter Formel Ib gegebenen Bedeutungen haben.

Die Erfindung betrifft ferner ein Verfahren zur Herstellung neuer Verbindungen der Formel Ia,



dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel Ib wie oben beschrieben herstellt und diese anschliessend oxidiert, wobei in der Formel Ia R₁, R₂ und R₃ die unter Formel Ib gegebenen Bedeutungen haben.

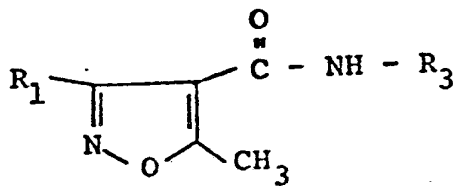
Bei der Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III verwendet man als Lösungsmittel insbesondere Äther,

wie Diäthyläther oder Tetrahydrofuran, und aliphatische Kohlenwasserstoffe, wie Hexan, Pentan oder Heptan, vorzugsweise jedoch Tetrahydrofuran. Die Reaktionstemperatur kann beispielsweise von -75°C bis -55°C vorzugsweise von -65°C bis -60°C , und die Reaktionsdauer von 1 bis 5, insbesondere $2\frac{1}{2}$ bis $3\frac{1}{2}$ Stunden, betragen.

Die Oxidation wird zweckmässigerweise mit Hilfe von Kaliumpermanganat oder vorzugsweise Chromtrioxid in saurem Medium durchgeführt, wobei das saure Medium aus Schwefelsäure, Chlorwasserstoffsäure oder vorzugsweise Essigsäure und Wasser bestehen soll. Die Reaktionstemperatur beträgt von 20 bis 30°C , und die Reaktionsdauer kann von 1–5, insbesondere von $1\frac{1}{2}$ bis $2\frac{1}{2}$ Stunden betragen.

Die erhaltenen Verbindungen der Formeln Ia und Ib können auf an sich bekannte Weise isoliert und gereinigt werden. Falls erwünscht, können die Verbindungen der Formeln Ia und Ib in ihre Salze übergeführt werden und umgekehrt.

Die Verbindungen der Formel II können hergestellt werden, indem man eine Verbindung der Formel IV



IV

mit einer Verbindung der Formel V

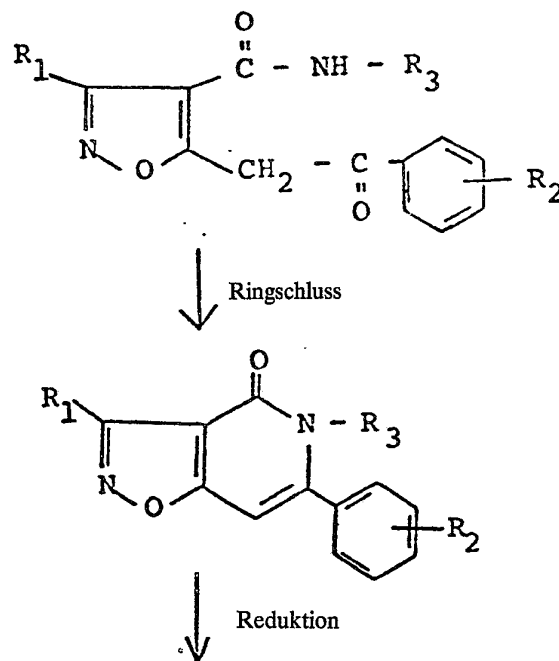


umsetzt, wobei in den Formeln IV und V R_1 und R_3 die oben angegebenen Bedeutungen haben und R_4 für C₁–C₄-Alkyl steht.

Dieses Verfahren wird zweckmässigerweise in den gleichen Lösungsmitteln und unter den gleichen Bedingungen wie bei der Umsetzung der Verbindungen der Formeln II und III durchgeführt, wobei Hexan bevorzugt wird.

Die Verbindungen der Formeln III, IV und V sind entweder bekannt oder können auf an sich bekannte Weise aus bekannten Ausgangsverbindungen hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formeln Ia und Ib können als Zwischenprodukte zur Herstellung pharmazeutisch aktiver Substanzen der Formel VII, wie z. B. nach dem folgenden Reaktionsschema verwendet werden:



Ia

VI

VII

Diese Endprodukte können z. B. als schlafvermehrnde Mittel, als Schwach-Tranquilizer und als Neuroleptika verwendet werden.

Die folgenden Beispiele veranschaulichen die Erfindung.

Beispiel 1

3-Äthyl-5-(β -hydroxyphenäthyl)-N-methyl-isoxazol-4-carboxamid (Verbindung der Formel Ib)

Eine Suspension von 58,5 g 3-Äthyl-N,5-dimethyl-isoxazol-4-carboxamid in 1 Liter Tetrahydrofuran wird auf -65°C abgekühlt und mit 478 ml einer 1,6 molaren n-Butyllithium-Lösung in Hexan (0,765 Mol) tropfenweise versetzt, wobei die Temperatur zwischen -60° und -70°C gehalten wird. Nach beendeter Zugabe wird die Suspension während $1\frac{1}{2}$ Stunden bei -60° bis -70°C gerührt und danach mit 37,2 g Benzaldehyd in 375 ml Tetrahydrofuran tropfenweise versetzt, wobei die Temperatur von -60° bis -70°C betragen soll. Nach beendeter Zugabe wird das Gemisch während $1\frac{1}{2}$ Stunden bei -60° bis -70°C gerührt, auf -30°C erwärmt und danach mit einer gesättigten wässrigen Ammoniumchlorid-Lösung versetzt. Das Gemisch wird durch Zugabe von Tetrahydrofuran weiter verdünnt und die gebildeten Schichten abgetrennt. Die Tetrahydrofuran-Schicht wird 2mal mit einer 50%igen wässrigen Kochsalz-Lösung und 1mal mit konzentrierter wässriger Kochsalz-Lösung gewaschen, danach über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, abfiltriert und im Vakuum eingedampft. Der feste Rückstand wird mit Äther verrieben und abfiltriert, wobei die Titelverbindung vom Smp. $135\text{--}137^{\circ}\text{C}$ erhalten wird.

Beispiel 2

3-Äthyl-N-methyl-5-phenacyl-4-isoxazol-carboxamid (Verbindung der Formel Ia)

Eine Lösung von 29 g 3-Äthyl-5-(β -hydroxyphenäthyl)-N-methyl-isoxazol-4-carboxamid in 500 ml Essigsäure wird bei Raumtemperatur tropfenweise mit 12,5 g Chromtrioxid in 125 ml Wasser versetzt. Die gebildete Lösung wird während 2 Stunden bei Raumtemperatur gerührt und danach ein Teil der Essigsäure im Vakuum entfernt. Der Rückstand wird in Eiswasser geschüttet und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Methylenchlorid-Schicht wird mit einer 2N wässrigen Natriumhydroxid-Lösung gewaschen, über wasserfreiem Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und im Vakuum eingedampft. Der feste Rückstand wird mit Äther verrieben und aus Äthanol umkristallisiert. Hierbei erhält man die Titelverbindung vom Smp. $134\text{--}136^{\circ}\text{C}$.