

POLSKA
RZECZPOSPOLITA
LUDOWA



URZĄD
PATENTOWY
PRL

OPIS PATENTOWY

56878

Patent dodatkowy
do patentu

Kl. 12 p, 3

Zgłoszono: 17.VIII.1966 (P 116 133)

Pierwszeństwo: 18.VIII.1965 Wielka
Brytania

MKP C 07 d 85/22

Opublikowano: 25.II.1969

UKD

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

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitro-2-furylo-izoksazoli

1

Wynalazek dotyczy sposobu wytwarzania pochodnych 5-nitro-2-furylo-izoksazoli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę —CN, —CO —OR₁ lub grupę o wzorze 4, przy czym R₁ oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, nie podstawioną lub podstawioną przez grupę hydroksylową, alkoksyłową lub chlorowic, grupę alkenylową o 3 lub 4 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, lub grupę cykloalkilową, R₂ oznacza wodór a R₃ oznacza wodór, grupę alkilową o 1—12 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, nie podstawioną lub podstawioną przez grupę hydroksylową lub chlorowic, grupę alkenylową o 3 lub 4 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, grupę cykloalkilową, grupę karbalkoksylową, której rodnik alkilowy stanowi grupa alkilowa o 1—5 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, albo R₂ lub R₃ razem oznaczają prosty lub rozgałęziony łańcuch alkilenowy o 2 do 7 atomach węgla, nie zawierający lub zawierający atom tlenu, azotu lub siarki.

Jeśli R₁ lub R₃ oznacza grupę alkilową, to jedną z tych grup może być na przykład grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butylowa, izobutylowa, tert.-butylowa, n-amylowa, izoamylowa, n-heksylowa. Szczególnie wyróżniają się grupy alkilowe o 1—4 atomach węgla. Jeśli R₁ lub R₂ oznacza grupę alkilową podstawioną chlo-

2

rowcem, jako chlorowce wchodzi w rachubę fluor lub jod, zwłaszcza jednak chlor lub brom. Jeśli R₁ lub R₃ oznacza grupę alkilową podstawioną przez grupę hydroksylową, alkoksyłową lub chlorowic, wtedy grupa alkilowa zawiera przeważnie 1 lub 2 podstawniki chlorowca, podstawnik alkoksyłowy lub hydroksylowy.

Jeśli R₁ lub R₃ oznacza grupę alkenylową, to wówczas może nią być na przykład grupa alkilowa, 2-metallowa, 2-butenylowa (krotyłowa) lub 3-butenylowa. Jeśli R₁ lub R₃ oznacza grupę cykloalkilową, to w grę wchodzi na przykład grupa cykloheksylowa. Jeśli grupa R₃ oznacza grupę karboksylową to rodnikiem alkilowym grupy karboksylowej może być na przykład grupa metylowa, etylowa, n-propylowa, izopropylowa, n-butylowa, izobutylowa, trzeciorzęd.-butylowa lub n-amylowa.

Jeśli grupy R₂ i R₃ oznaczają łańcuch alkilenowy nie zawierający atomu tlenu, azotu lub siarki, to jest nim na przykład rodnik etylenowy, trójmetylenowy, propylenowy, czterometylenowy, trójmetylenowy podstawiony grupą metylową, dwumetylową, podstawione rodniki etylenowy, pentametylenowy, heksametylenowy lub heptametylenowy. Jeśli łańcuch alkilenowy zawiera atom tlenu, to powstałym w ten sposób ugrupowaniem R jest na przykład rodnik morfolinokarbonylowy; jeśli powstała przez R₂ i R₃ grupa alkilenowa zawiera atom azotu lub siarki, to powstałym w ten

sposób ugrupowaniem R może być na przykład rodnik 1-piperazyńlokarbonylowy lub rodnik tiomorfolinokarbonylowy.

Szczególnie korzystne są związki o wzorze 1, w którym R oznacza grupę —CN lub grupę o wzorze 4, w którym R₃ oznacza wodór lub grupę alkilową o 1—5 atomach węgla o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, nie podstawioną lub podstawioną przez grupę hydroksylową albo R₂ i R₃ razem oznaczają łańcuch alkilenowy prosty lub rozgałęziony o 2—7 atomach węgla nie zawierający lub zawierający atom tlenu, azotu lub siarki.

5-nitro-2-furylo-izoksazol o ogólnym wzorze 1 wytwarza się przez reakcję chlorowcowego związku 5-nitro-2-furohydroksamoilu o wzorze 2, w którym X oznacza atom chlorowca, z reaktywnym związkiem metylenowym o ogólnym wzorze 3, w którym Y oznacza wodór lub metal alkaliczny, a R ma wyżej podane znaczenie.

Reakcja między halogenkiem 5-nitro-3-furohydroksamoilu i reaktywnym związkiem metylenowym o wzorze 3 przebiega korzystnie w obecności zasadowego środka, przyspieszającego kondensację, zwłaszcza w obecności metanolanu sodowego.

Stosowany w reakcji reaktywny związek metylenowy o wzorze 3 może być związkiem o wzorze NC—CH₂—R lub odpowiednią zdolną do reakcji pochodną alkalicznego metalu; przeważnie stosuje się sodową pochodną o wzorze NC—CH(M)—R, w którym M oznacza metal alkaliczny.

Jako halogenek 5-nitro-2-furohydroksamoilu o wzorze 2 stosuje się przeważnie chlorek lub bromek. Halogenki mogą być otrzymywane według sposobów opisanych przez Doyle'a, Hanson'a, Long'a i Nayler'a w Journal of the Chemical Society (1963) str. 5845 lub w Helvetica Chimica Acta (1963), tom 46 str. 1067. Halogenek, stosowany jako materiał wyjściowy w sposobie według wynalazku może być produktem czystym lub ewentualnie tylko częściowo oczyszczonym surowym produktem.

Reaktywnym związkiem metylenowym o wzorze 3 jest na przykład dwunitryl kwasu malonowego, cyanoacetamid, N-podstawiony cyanoacetamid lub ester kwasu cyanooctowego.

Następująca tablica podaje przykłady szczególnie reaktywnych związków metylenowych oraz przytacza odpowiednie podstawniki R występujące w związkach o wzorze 3.

Związek	R
Dwunitryl kwasu malonowego	CN
Cyanoacetamid	—CNONH ₂
Cyanoacetylopirolidyna	CO—NCH ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₂
β-(N-cyanoacetyloamino)-etanol	CO—NH—CH ₂ —CH ₂ OH
Eter metylowy kwasu cyanooctowego	COOCH ₃
Eter etylowy kwasu cyanooctowego	COOC ₂ H ₅
Eter izopropylowy kwasu cyanooctowego	COO—C ₃ H ₇
Eter allilowy kwasu cyanooctowego	COOC ₃ H ₅

N-allilocyanoacetamid
Cyanoacetylomocznik
Eter chloroetylowy
kwasu cyanooctowego

CONHC₃H₅
CONHCONH₂
COOCH₂CH₂Cl

Inny sposób wytwarzania 5-nitro-2-furylo-izoksazolu o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę —CN polega na tym, że poddaje się odwodnieniu odpowiedni 5-nitro-2-furylo-izoksazol o wzorze 1, w którym R oznacza grupę —CO—NH₂. Odwodnienie prowadzi się na przykład przez ogrzewanie do podwyższonej temperatury, zwłaszcza do temperatury, która leży między 50°C i temperaturą wrzenia mieszaniny reakcyjnej (pod chłodnicą zwrotną). W sposobie tym do dehydratacji związków karbamoilowych do odpowiednich nitryli szczególnie korzystnie stosuje się tlenochlorek fosforu.

Wprawdzie związki otrzymywane sposobem według wynalazku są zdefiniowane wzorem 1, jednakże można je przedstawić za pomocą jednego lub dwóch tautomerycznych wzorów 1a lub 1b i każdy z tych związków może występować w jednej z tych tautomerycznych postaci albo jako mieszanina tych postaci. Dla uproszczenia przyjęto jednak ogólny wzór 1 jako odpowiadający wszystkim związkom otrzymywanym sposobem według wynalazku.

Związki o wzorze ogólnym 1 posiadają cenne właściwości farmakologiczne, a zwłaszcza przeciw-mikrobowe i stanowią pełnowartościowe środki przeciwbakteryjne, grzybobójcze, przeciwwirusowe, przeciw robakom, powstrzymują rozwój ziarnokowców lub pobudzają wzrost i znajdują zastosowanie do użytku zewnętrznego i wewnętrznego w medycynie i weterynarii.

Przeprowadzone badania wykazały, że związki wytworzone wyżej opisanymi sposobami odznaczają się znacznym działaniem przeciwmikrobowym, zwłaszcza przeciw bakteriom. Dla organizmów żywych są one skuteczne na przykład przeciw zakażeniom stafilokokami i przeciw infekcjom wywołanym przez mikroorganizmy typu Salmonella i Escherichia coli.

Jako środki bakteriostatyczne związki o wzorze 1 wykazują działanie przeciw Staphylococcus aureus, Escherichia coli i Mycobacterium tuberculosis (szczepy odporne na izonikotylol, hydrazid i streptomycynę).

Szczególnie wartościowymi są te związki dla zwalczania infekcji dróg jelitowych i moczowych. Poza tym mogą one służyć dla ochrony materiałów organicznych, które ulegają rozkładowi przez bakterie, grzyby lub inne mikroby.

Związki o wzorze 1 znajdują również zastosowanie w postaci preparatów, zawierających jako substancję czynną 5-nitro-2-furylo-izoksazol o ogólnym wzorze 1 w połączeniu z farmakologicznie dopuszczalnym nośnikiem stałym lub z ciekłym rozcieńczalnikiem.

Sposób ochrony materiałów organicznych polega na tym, że materiały te traktuje się za pomocą 5-nitro-2-furylo-izoksazolu o ogólnym wzorze 1. Organicznym materiałem może być, na przykład, naturalny lub syntetyczny spolimeryzowany mate-

riał, zawierający substancje proteinowe lub węglowodanowe lub wytworzone z tych substancji włókna albo surowce włókiennicze.

Następujące przykłady wyjaśniają bliżej wynalazek. Temperatuty są podane w stopniach Celsjusza.

Przykład I. Roztwór 1,15 g metalicznego sodu w 20 ml bezwodnego metanolu dodaje się powoli w temperaturze 20–25°C do mieszaniny 9,5 g chlorku 5-nitro-2-furohydroksamoilu i 3,3 g dwunitrylu kwasu malonowego, rozpuszczonej w 80 ml bezwodnego metanolu.

Mieszaninę pozostawia się w spokoju i następnie powstały krystaliczny osad odfiltrowuje się, przemycwa wodą i przekrystalizowuje z mieszaniny wody i dwumetyloformamidu. Otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-cyjano-5-amino-izoksazol. Temperatura topnienia 263° (rozkład).

Przykład II. W sposób opisany w przykładzie I prowadzi się w tych samych warunkach reakcję stosując jako produkt wyjściowy zamiast dwunitrylu malonowego równocząsteczkową ilość cyjanoacetamidu.

Jako produkt końcowy otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-karbamoilo-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 212° (rozkład).

Przykład III. Roztwór 1,15 g metalicznego sodu w 20 ml bezwodnego metanolu w temperaturze 20–25° powoli dodaje się do mieszaniny 9,5 g chlorku 5-nitro-2-furohydroksamoilu i 7,6 g 1-cyjanoacetylopirolidyny, rozpuszczonych w 120 ml bezwodnego metanolu.

Mieszaninę pozostawia się w spokoju i następnie wydzielony krystaliczny osad oddziela się, przemycwa wodą i przekrystalizowuje z mieszaniny wody i dwumetyloformamidu.

Jako produkt końcowy otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-pirolidynokarbonylo-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 186°. 1-cyjanoacetylopirolidynę wytwarza się w następujący sposób.

Mieszaninę 113 g octanu etylcyjanowego i 71 g pirolidyny ogrzewa się w aparacie destylacyjnym do temperatury 110°, dopóki nie zakończy się destylacja wydzielonego wolnego alkoholu. Po ostudzeniu przekrystalizowuje się pozostałość z octanu etylu. Jako produkt końcowy otrzymuje się 1-cyjanoacetylopirolidynę, temperatura topnienia 70°.

Przykład IV. W sposób opisany w przykładzie III prowadzi się w tych samych warunkach reakcję stosując jako produkt wyjściowy zamiast 1-cyjanoacetylopirolidyny równocząsteczkową ilość 1-cyjanoacetylopiperydydy.

Jako produkt końcowy otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-piperydynokarbonylo-5-amino-izoksazol. Temperatura topnienia 188° (rozkład).

Przykład V. W sposób opisany w przykładzie III reakcję prowadzi się w tych samych warunkach i stosuje się jako związek wyjściowy zamiast 1-cyjanoacetylopirolidyny równocząsteczkową ilość estru etylowego kwasu cyjanoacetylokarbaminowego.

Jako produkt końcowy otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-etoksykarbonylo-karbamoilo-5-amino-

no-izoksazol o temperaturze topnienia 218° (rozkład).

Przykład VI. Roztwór 2,3 g metalicznego sodu w 40 ml bezwodnego etanolu w temperaturze 20–25° powoli wprowadza się do mieszaniny 19,1 g chlorku 5-nitro-2-furohydroksamoilu i 11,3 g estru etylowego kwasu cyjanooctowego, rozpuszczonych w 120 ml bezwodnego etanolu.

Mieszaninę pozostawia się w spokoju i powstający osad oddziela się, przemycwa wodą i przekrystalizowuje z mieszaniny wody i dwumetyloformamidu.

Jako produkt końcowy otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-etoksykarbonylo-5-amino-izoksazol, o temperaturze topnienia 200°.

Przykład VII. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie III w tych samych warunkach i stosuje jako materiał wyjściowy zamiast 1-cyjanoacetylopirolidyny równocząsteczkową ilość N-cyjanoacetylomorfoliny.

Jako produkt końcowy otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-morfolinokarbonylo-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 245° (rozkład).

Przykład VIII. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie III, w tych samych warunkach i stosuje się jako związek wyjściowy zamiast 1-cyjanoacetylopiperydydy równocząsteczkową ilość cyjanoacetylomocznika.

Jako produkt końcowy otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-ureido-karbonylo-5-amino-izoksazol. Temperatura topnienia 208° (rozkład).

Przykład IX. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie III w tych samych warunkach. Jako materiał wyjściowy stosuje się zamiast 1-cyjanoacetylopirolidyny równocząsteczkową ilość β-(N-cyjanoacetyloamino)-etanolu.

Jako produkt końcowy otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-(β-hydroksyetylokarbamoilo)-5-amino-izoksazol. Temperatura topnienia 209° (rozkład).

Przykład X. Mieszaninę 15 g 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-karbamoilo-5-amino-izoksazolu i 40 g tlenochlorku fosforu ogrzewa się do temperatury 100° w ciągu 2 godzin. Po ostudzeniu do mieszaniny wprowadza się powoli w czasie chłodzenia 100 ml wody; wytrącony osad oddziela się, przemycwa wodą i przekrystalizowuje z mieszaniny wody i dwumetyloformamidu.

Jako produkt końcowy otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-cyjano-5-amino-izoksazol, identyczny z produktem otrzymanym sposobem opisanym w przykładzie I. Temperatura topnienia 263° (rozkład).

Przykład XI. Mieszaninę 19,1 g chlorku 5-nitro-2-furohydroksamoilu i 9,9 g estru metalowego kwasu cyjanooctowego, rozpuszczoną w 120 ml bezwodnego metanolu w temperaturze 20–25° zadaje się powoli 2,3 g metalicznego sodu rozpuszczonego w 40 ml bezwodnego metanolu.

Po upływie pewnego czasu pozostawiania w spokoju, odfiltrowuje się krystaliczny osad, przemycwa wodą i przekrystalizowuje z mieszaniny wody i dwumetyloformamidu.

Otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-metoksy-

karbonylo-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 240° (rozkład).

Przykład XII. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie XI w takich samych warunkach i stosuje się jako produkt wyjściowy zamiast estru metylowego kwasu cyjanooctowego równocząsteczkową ilość estru propylowego kwasu cyjanooctowego.

Otrzymuje się jako produkt końcowy 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-izopropoksykarbonylo-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 174°.

Przykład XIII. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie XI w tych samych warunkach i stosuje się jako produkt wyjściowy zamiast estru metylowego kwasu cyjanooctowego równoważnik cząsteczkowy estru alilowego kwasu cyjanooctowego.

Otrzymany produkt stanowi 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-allyloksykarbonylo-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 124°.

Przykład XIV. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie XI, w takich samych warunkach i stosuje się jako produkt wyjściowy zamiast estru metylowego kwasu cyjanooctowego równoważnik cząsteczkowy estru cykloheksylowego kwasu cyjanooctowego.

Otrzymany produkt stanowi 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-cykloheksyloksykarbonylo-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 170°.

W analogiczny sposób przy zastosowaniu estru n-heksylowego kwasu cyjanooctowego zamiast estru metylowego kwasu cyjanooctowego otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-(n-heksyloksykarbonylo)-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 185—187°.

Przykład XV. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie III w takich samych warunkach stosując jako produkt wyjściowy zamiast 1-cyanoacetylopirolidyny równoważnik cząsteczkowy amidu kwasu N-metylocyjanooctowego.

Otrzymany produkt końcowy stanowi 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-metylo-karbamoilo-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 238° (przy rozkładzie).

Przykład XVI. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie III w takich samych warunkach stosując jako produkt wyjściowy zamiast 1-cyanoacetylopirolidyny równoważnik cząsteczkowy amidu kwasu N-etylocyjanooctowego.

Otrzymany produkt końcowy stanowi 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-etylokarbamoilo-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 206° (rozkład).

Przykład XVII. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie III, w takich samych warunkach, stosując jako produkt wyjściowy równoważnik cząsteczkowy amidu kwasu N-allylocyjanooctowego.

Otrzymany produkt stanowi 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-allylokarbamoilo-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 156° (przy rozkładzie).

Przykład XVIII. Prowadząc proces w sposób opisany w przykładzie III i stosując zamiast 1-cyanoacetylopirolidyny równoważniki cząstecz-

kowe następujące aminy jako substancje wyjściowe: N-cyanoacetylo-n-propanol lub N-cyanoacetylo-β-bromoetyloaminę otrzymuje się w tych samych warunkach reakcji następujące produkty: 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-hydroksypropylokarbamoilo-5-amino-izoksazol lub 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-β-bromoetylokarbamoilo-5-amino-izoksazol.

Przykład XIX. Prowadząc proces w sposób opisany w przykładzie V i stosując równoważne cząsteczkowo ilości estru metylowego kwasu cyjanooacetylokarbaminowego, estru izopropylowego kwasu cyjanooacetyloamylowego lub estru n-amylowego kwasu cyjanooacetylokarbaminowego zamiast estru etylowego kwasu cyjanooacetylokarbaminowego w tych samych warunkach reakcji, otrzymuje się 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-(metoksykarbonylo-karbamoilo)-5-amino-izoksazol, lub 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-(izopropoksykarbonylo-karbamoilo)-5-amino-izoksazol lub 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-(n-amylloksykarbonylo-karbamoilo)-5-amino-izoksazol.

Przykład XX. Proces prowadzi się w sposób opisany w przykładzie III, stosując równoważne cząsteczkowo ilości następujących amin zamiast 1-cyanoacetylopirolidyny: 1-cyanoacetyloetylopiperydyne lub 1-cyanoacetylotiomorfolinę. W tych samych warunkach reakcji otrzymuje się następujące produkty: 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-etylopiperydynokarbonylo-5-amino-izoksazol lub 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-tiomorfolinokarbonylo-5-amino-izoksazol.

Przykład XXI. Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie XI, w tych samych warunkach stosując jako produkt wyjściowy zamiast estru metylowego kwasu cyjanooctowego ester trzeciorzęd. butylowy kwasu cyjanooctowego w ilości równocząsteczkowej.

Otrzymany produkt stanowi 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-(trzeciorzęd. butoksykarbonylo)-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 171°.

Przykład XXII. a) Reakcję prowadzi się w sposób opisany w przykładzie XI, w tych samych warunkach stosując jako produkt wyjściowy zamiast estru metylowego kwasu cyjanooctowego równoważnik cząsteczkowy estru β-chloroetylowego kwasu cyjanooctowego.

Otrzymanym produktem jest 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-(β-chloroetoksykarbonylo-5-amido-izoksazol o temperaturze topnienia 152° (po ponownym zakrzepnięciu podwyższa się temperatura topnienia do 158°).

W analogiczny sposób przy zastosowaniu zamiast estru β-chloroetylowego kwasu cyjanooctowego równoważnej cząsteczkowo ilości któregośkolwiek z niżej podanych estrów, a mianowicie:

estru β-chloropropylowego kwasu cyjanooctowego,

estru γ-chloropropylowego kwasu cyjanooctowego,

estru β-bromoetylowego kwasu cyjanooctowego,

estru n-propylowego kwasu cyjanooctowego,

estru izobutyloвого kwasu cyjanooctowego,

estru sec. butylowego kwasu cyjanooctowego,

estru ω-hydroksy-n-heksylowego kwasu cyjanooctowego,

estru δ -hydroksy-n-butyłowego kwasu cyjanooctowego lub estru β -metoksyetyłowego kwasu cyjanooctowego otrzymuje się następujące związki:

- b) 3-(5'-nitrofurylo-2')-4- (β -chloropropoksykarbonylo)-5-amino-izoksazol,
- c) 3-(5'-nitrofurylo-2')-4- (γ -chloropropoksykarbonylo)-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 158° ,
- d) 3-(5'-nitrofurylo-2')-4- (β -bromoetoksykarbonylo)-5-amino-izoksazol,
- e) 3-(5'-nitrofurylo-2')-4- (n-propoksykarbonylo)-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 186° ,
- f) 3-(5'-nitrofurylo-2')-4- (izobutylokarbonylo)-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 175° ,
- g) 3-(5'-nitrofurylo-2')-4- (sec. butoksykarbonylo)-5-amino-izoksazol o temperaturze topnienia 126° ,
- h) 3-(5'-nitrofurylo-2')-4- (ω -hydroksy-n-heksylokarbonylo)-5-amino-izoksazol,
- i) 3-(5'-nitrofurylo-2')-4- (δ -hydroksy-n-butoksykarbonylo)-5-amino-izoksazol, lub
- k) 3-(5'-nitrofurylo-2')-4- (β -metoksyetoksykarbonylo)-5-amino-izoksazol.

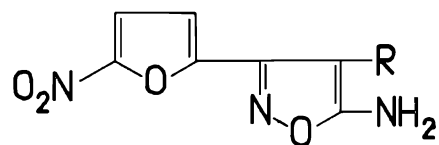
Przykład XXIII. Proces prowadzi się w sposób opisany w przykładzie III stosując jako produkt wyjściowy zamiast dwunitrylu kwasu malonowego którąkolwiek z następujących amin, a mianowicie:

- N-cyjanoacetylo-sec. oktyloaminę,
 - N-cyjanoacetylo-n-dodecyloaminę,
 - N-cyjanoacetylo-cykloheksyloaminę,
 - N-cyjanoacetylo- β -bromoetyloaminę,
 - N-cyjanoacetylo- γ -metoksypropyloaminę,
 - N-cyjanoacetylo- γ -izopropoksypropyloaminę,
- w tych samych warunkach otrzymuje się następujące produkty:
- 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-sec. oktylokarbamoilo-5-amino-izoksazol,
 - 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-n-dodecylokarbamoilo-5-amino-izoksazol,
 - 3-(5'-nitrofurylo-2')-4-cykloheksylokarbamoilo-5-amino-izoksazol,

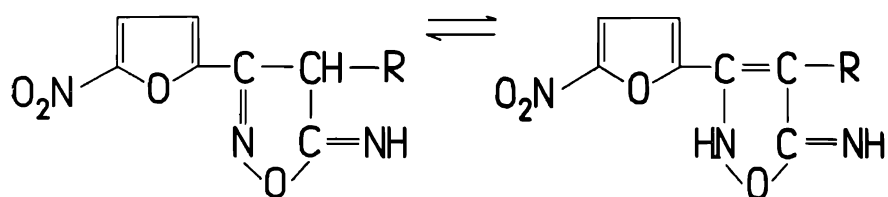
- 3-(5'-nitrofurylo-2')-4- β -beomoetylokarbamoilo-5-amino-izoksazol,
- 3-(5'-nitrofurylo-2')-4- γ -metoksypropylokarbamoilo-izoksazol, względnie
- 5 3-(5'-nitrofurylo-2')-4- γ -izopropoksypropylokarbamoilo-5-amino-izoksazol.

Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 5-nitro-2-furylo-izoksazoli o ogólnym wzorze 1, w którym R oznacza grupę $-\text{CN}$, $-\text{CO}-\text{OR}_1$ lub grupę o wzorze 4, przy czym R_1 oznacza grupę alkilową o 1—6 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, nie podstawioną lub podstawioną przez grupę hydroksylową, alko-
10 ksylo- lub chlorowec, grupę alkenylową o 3 lub 4 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym albo grupę cykloalkilową, R_2 oznacza wodór, a R_3 oznacza wodór, grupę alkilową o 1—12 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, nie podstawioną lub podstawioną przez grupę hydroksylową, alko-
15 ksylo- lub chlorowec, grupę alkenylową o 3 lub 4 atomach węgla, o łańcuchu prostym lub rozgałęzionym, grupę cykloalkilową karbalkoksylo-
20 ksylo-
25 ksylo-
30 ksylo-
35 ksylo-
40 ksylo-
45 ksylo-
50 ksylo-
55 ksylo-
60 ksylo-
65 ksylo-
70 ksylo-
75 ksylo-
80 ksylo-
85 ksylo-
90 ksylo-
95 ksylo-
100 ksylo-
105 ksylo-
110 ksylo-
115 ksylo-
120 ksylo-
125 ksylo-
130 ksylo-
135 ksylo-
140 ksylo-
145 ksylo-
150 ksylo-
155 ksylo-
160 ksylo-
165 ksylo-
170 ksylo-
175 ksylo-
180 ksylo-
185 ksylo-
190 ksylo-
195 ksylo-
200 ksylo-
205 ksylo-
210 ksylo-
215 ksylo-
220 ksylo-
225 ksylo-
230 ksylo-
235 ksylo-
240 ksylo-
245 ksylo-
250 ksylo-
255 ksylo-
260 ksylo-
265 ksylo-
270 ksylo-
275 ksylo-
280 ksylo-
285 ksylo-
290 ksylo-
295 ksylo-
300 ksylo-
305 ksylo-
310 ksylo-
315 ksylo-
320 ksylo-
325 ksylo-
330 ksylo-
335 ksylo-
340 ksylo-
345 ksylo-
350 ksylo-
355 ksylo-
360 ksylo-
365 ksylo-
370 ksylo-
375 ksylo-
380 ksylo-
385 ksylo-
390 ksylo-
395 ksylo-
400 ksylo-
405 ksylo-
410 ksylo-
415 ksylo-
420 ksylo-
425 ksylo-
430 ksylo-
435 ksylo-
440 ksylo-
445 ksylo-
450 ksylo-
455 ksylo-
460 ksylo-
465 ksylo-
470 ksylo-
475 ksylo-
480 ksylo-
485 ksylo-
490 ksylo-
495 ksylo-
500 ksylo-
505 ksylo-
510 ksylo-
515 ksylo-
520 ksylo-
525 ksylo-
530 ksylo-
535 ksylo-
540 ksylo-
545 ksylo-
550 ksylo-
555 ksylo-
560 ksylo-
565 ksylo-
570 ksylo-
575 ksylo-
580 ksylo-
585 ksylo-
590 ksylo-
595 ksylo-
600 ksylo-
605 ksylo-
610 ksylo-
615 ksylo-
620 ksylo-
625 ksylo-
630 ksylo-
635 ksylo-
640 ksylo-
645 ksylo-
650 ksylo-
655 ksylo-
660 ksylo-
665 ksylo-
670 ksylo-
675 ksylo-
680 ksylo-
685 ksylo-
690 ksylo-
695 ksylo-
700 ksylo-
705 ksylo-
710 ksylo-
715 ksylo-
720 ksylo-
725 ksylo-
730 ksylo-
735 ksylo-
740 ksylo-
745 ksylo-
750 ksylo-
755 ksylo-
760 ksylo-
765 ksylo-
770 ksylo-
775 ksylo-
780 ksylo-
785 ksylo-
790 ksylo-
795 ksylo-
800 ksylo-
805 ksylo-
810 ksylo-
815 ksylo-
820 ksylo-
825 ksylo-
830 ksylo-
835 ksylo-
840 ksylo-
845 ksylo-
850 ksylo-
855 ksylo-
860 ksylo-
865 ksylo-
870 ksylo-
875 ksylo-
880 ksylo-
885 ksylo-
890 ksylo-
895 ksylo-
900 ksylo-
905 ksylo-
910 ksylo-
915 ksylo-
920 ksylo-
925 ksylo-
930 ksylo-
935 ksylo-
940 ksylo-
945 ksylo-
950 ksylo-
955 ksylo-
960 ksylo-
965 ksylo-
970 ksylo-
975 ksylo-
980 ksylo-
985 ksylo-
990 ksylo-
995 ksylo-
1000 ksylo-
1005 ksylo-
1010 ksylo-
1015 ksylo-
1020 ksylo-
1025 ksylo-
1030 ksylo-
1035 ksylo-
1040 ksylo-
1045 ksylo-
1050 ksylo-
1055 ksylo-
1060 ksylo-
1065 ksylo-
1070 ksylo-
1075 ksylo-
1080 ksylo-
1085 ksylo-
1090 ksylo-
1095 ksylo-
1100 ksylo-
1105 ksylo-
1110 ksylo-
1115 ksylo-
1120 ksylo-
1125 ksylo-
1130 ksylo-
1135 ksylo-
1140 ksylo-
1145 ksylo-
1150 ksylo-
1155 ksylo-
1160 ksylo-
1165 ksylo-
1170 ksylo-
1175 ksylo-
1180 ksylo-
1185 ksylo-
1190 ksylo-
1195 ksylo-
1200 ksylo-
1205 ksylo-
1210 ksylo-
1215 ksylo-
1220 ksylo-
1225 ksylo-
1230 ksylo-
1235 ksylo-
1240 ksylo-
1245 ksylo-
1250 ksylo-
1255 ksylo-
1260 ksylo-
1265 ksylo-
1270 ksylo-
1275 ksylo-
1280 ksylo-
1285 ksylo-
1290 ksylo-
1295 ksylo-
1300 ksylo-
1305 ksylo-
1310 ksylo-
1315 ksylo-
1320 ksylo-
1325 ksylo-
1330 ksylo-
1335 ksylo-
1340 ksylo-
1345 ksylo-
1350 ksylo-
1355 ksylo-
1360 ksylo-
1365 ksylo-
1370 ksylo-
1375 ksylo-
1380 ksylo-
1385 ksylo-
1390 ksylo-
1395 ksylo-
1400 ksylo-
1405 ksylo-
1410 ksylo-
1415 ksylo-
1420 ksylo-
1425 ksylo-
1430 ksylo-
1435 ksylo-
1440 ksylo-
1445 ksylo-
1450 ksylo-
1455 ksylo-
1460 ksylo-
1465 ksylo-
1470 ksylo-
1475 ksylo-
1480 ksylo-
1485 ksylo-
1490 ksylo-
1495 ksylo-
1500 ksylo-
1505 ksylo-
1510 ksylo-
1515 ksylo-
1520 ksylo-
1525 ksylo-
1530 ksylo-
1535 ksylo-
1540 ksylo-
1545 ksylo-
1550 ksylo-
1555 ksylo-
1560 ksylo-
1565 ksylo-
1570 ksylo-
1575 ksylo-
1580 ksylo-
1585 ksylo-
1590 ksylo-
1595 ksylo-
1600 ksylo-
1605 ksylo-
1610 ksylo-
1615 ksylo-
1620 ksylo-
1625 ksylo-
1630 ksylo-
1635 ksylo-
1640 ksylo-
1645 ksylo-
1650 ksylo-
1655 ksylo-
1660 ksylo-
1665 ksylo-
1670 ksylo-
1675 ksylo-
1680 ksylo-
1685 ksylo-
1690 ksylo-
1695 ksylo-
1700 ksylo-
1705 ksylo-
1710 ksylo-
1715 ksylo-
1720 ksylo-
1725 ksylo-
1730 ksylo-
1735 ksylo-
1740 ksylo-
1745 ksylo-
1750 ksylo-
1755 ksylo-
1760 ksylo-
1765 ksylo-
1770 ksylo-
1775 ksylo-
1780 ksylo-
1785 ksylo-
1790 ksylo-
1795 ksylo-
1800 ksylo-
1805 ksylo-
1810 ksylo-
1815 ksylo-
1820 ksylo-
1825 ksylo-
1830 ksylo-
1835 ksylo-
1840 ksylo-
1845 ksylo-
1850 ksylo-
1855 ksylo-
1860 ksylo-
1865 ksylo-
1870 ksylo-
1875 ksylo-
1880 ksylo-
1885 ksylo-
1890 ksylo-
1895 ksylo-
1900 ksylo-
1905 ksylo-
1910 ksylo-
1915 ksylo-
1920 ksylo-
1925 ksylo-
1930 ksylo-
1935 ksylo-
1940 ksylo-
1945 ksylo-
1950 ksylo-
1955 ksylo-
1960 ksylo-
1965 ksylo-
1970 ksylo-
1975 ksylo-
1980 ksylo-
1985 ksylo-
1990 ksylo-
1995 ksylo-
2000 ksylo-
2005 ksylo-
2010 ksylo-
2015 ksylo-
2020 ksylo-
2025 ksylo-
2030 ksylo-
2035 ksylo-
2040 ksylo-
2045 ksylo-
2050 ksylo-
2055 ksylo-
2060 ksylo-
2065 ksylo-
2070 ksylo-
2075 ksylo-
2080 ksylo-
2085 ksylo-
2090 ksylo-
2095 ksylo-
2100 ksylo-
2105 ksylo-
2110 ksylo-
2115 ksylo-
2120 ksylo-
2125 ksylo-
2130 ksylo-
2135 ksylo-
2140 ksylo-
2145 ksylo-
2150 ksylo-
2155 ksylo-
2160 ksylo-
2165 ksylo-
2170 ksylo-
2175 ksylo-
2180 ksylo-
2185 ksylo-
2190 ksylo-
2195 ksylo-
2200 ksylo-
2205 ksylo-
2210 ksylo-
2215 ksylo-
2220 ksylo-
2225 ksylo-
2230 ksylo-
2235 ksylo-
2240 ksylo-
2245 ksylo-
2250 ksylo-
2255 ksylo-
2260 ksylo-
2265 ksylo-
2270 ksylo-
2275 ksylo-
2280 ksylo-
2285 ksylo-
2290 ksylo-
2295 ksylo-
2300 ksylo-
2305 ksylo-
2310 ksylo-
2315 ksylo-
2320 ksylo-
2325 ksylo-
2330 ksylo-
2335 ksylo-
2340 ksylo-
2345 ksylo-
2350 ksylo-
2355 ksylo-
2360 ksylo-
2365 ksylo-
2370 ksylo-
2375 ksylo-
2380 ksylo-
2385 ksylo-
2390 ksylo-
2395 ksylo-
2400 ksylo-
2405 ksylo-
2410 ksylo-
2415 ksylo-
2420 ksylo-
2425 ksylo-
2430 ksylo-
2435 ksylo-
2440 ksylo-
2445 ksylo-
2450 ksylo-
2455 ksylo-
2460 ksylo-
2465 ksylo-
2470 ksylo-
2475 ksylo-
2480 ksylo-
2485 ksylo-
2490 ksylo-
2495 ksylo-
2500 ksylo-
2505 ksylo-
2510 ksylo-
2515 ksylo-
2520 ksylo-
2525 ksylo-
2530 ksylo-
2535 ksylo-
2540 ksylo-
2545 ksylo-
2550 ksylo-
2555 ksylo-
2560 ksylo-
2565 ksylo-
2570 ksylo-
2575 ksylo-
2580 ksylo-
2585 ksylo-
2590 ksylo-
2595 ksylo-
2600 ksylo-
2605 ksylo-
2610 ksylo-
2615 ksylo-
2620 ksylo-
2625 ksylo-
2630 ksylo-
2635 ksylo-
2640 ksylo-
2645 ksylo-
2650 ksylo-
2655 ksylo-
2660 ksylo-
2665 ksylo-
2670 ksylo-
2675 ksylo-
2680 ksylo-
2685 ksylo-
2690 ksylo-
2695 ksylo-
2700 ksylo-
2705 ksylo-
2710 ksylo-
2715 ksylo-
2720 ksylo-
2725 ksylo-
2730 ksylo-
2735 ksylo-
2740 ksylo-
2745 ksylo-
2750 ksylo-
2755 ksylo-
2760 ksylo-
2765 ksylo-
2770 ksylo-
2775 ksylo-
2780 ksylo-
2785 ksylo-
2790 ksylo-
2795 ksylo-
2800 ksylo-
2805 ksylo-
2810 ksylo-
2815 ksylo-
2820 ksylo-
2825 ksylo-
2830 ksylo-
2835 ksylo-
2840 ksylo-
2845 ksylo-
2850 ksylo-
2855 ksylo-
2860 ksylo-
2865 ksylo-
2870 ksylo-
2875 ksylo-
2880 ksylo-
2885 ksylo-
2890 ksylo-
2895 ksylo-
2900 ksylo-
2905 ksylo-
2910 ksylo-
2915 ksylo-
2920 ksylo-
2925 ksylo-
2930 ksylo-
2935 ksylo-
2940 ksylo-
2945 ksylo-
2950 ksylo-
2955 ksylo-
2960 ksylo-
2965 ksylo-
2970 ksylo-
2975 ksylo-
2980 ksylo-
2985 ksylo-
2990 ksylo-
2995 ksylo-
3000 ksylo-
3005 ksylo-
3010 ksylo-
3015 ksylo-
3020 ksylo-
3025 ksylo-
3030 ksylo-
3035 ksylo-
3040 ksylo-
3045 ksylo-
3050 ksylo-
3055 ksylo-
3060 ksylo-
3065 ksylo-
3070 ksylo-
3075 ksylo-
3080 ksylo-
3085 ksylo-
3090 ksylo-
3095 ksylo-
3100 ksylo-
3105 ksylo-
3110 ksylo-
3115 ksylo-
3120 ksylo-
3125 ksylo-
3130 ksylo-
3135 ksylo-
3140 ksylo-
3145 ksylo-
3150 ksylo-
3155 ksylo-
3160 ksylo-
3165 ksylo-
3170 ksylo-
3175 ksylo-
3180 ksylo-
3185 ksylo-
3190 ksylo-
3195 ksylo-
3200 ksylo-
3205 ksylo-
3210 ksylo-
3215 ksylo-
3220 ksylo-
3225 ksylo-
3230 ksylo-
3235 ksylo-
3240 ksylo-
3245 ksylo-
3250 ksylo-
3255 ksylo-
3260 ksylo-
3265 ksylo-
3270 ksylo-
3275 ksylo-
3280 ksylo-
3285 ksylo-
3290 ksylo-
3295 ksylo-
3300 ksylo-
3305 ksylo-
3310 ksylo-
3315 ksylo-
3320 ksylo-
3325 ksylo-
3330 ksylo-
3335 ksylo-
3340 ksylo-
3345 ksylo-
3350 ksylo-
3355 ksylo-
3360 ksylo-
3365 ksylo-
3370 ksylo-
3375 ksylo-
3380 ksylo-
3385 ksylo-
3390 ksylo-
3395 ksylo-
3400 ksylo-
3405 ksylo-
3410 ksylo-
3415 ksylo-
3420 ksylo-
3425 ksylo-
3430 ksylo-
3435 ksylo-
3440 ksylo-
3445 ksylo-
3450 ksylo-
3455 ksylo-
3460 ksylo-
3465 ksylo-
3470 ksylo-
3475 ksylo-
3480 ksylo-
3485 ksylo-
3490 ksylo-
3495 ksylo-
3500 ksylo-
3505 ksylo-
3510 ksylo-
3515 ksylo-
3520 ksylo-
3525 ksylo-
3530 ksylo-
3535 ksylo-
3540 ksylo-
3545 ksylo-
3550 ksylo-
3555 ksylo-
3560 ksylo-
3565 ksylo-
3570 ksylo-
3575 ksylo-
3580 ksylo-
3585 ksylo-
3590 ksylo-
3595 ksylo-
3600 ksylo-
3605 ksylo-
3610 ksylo-
3615 ksylo-
3620 ksylo-
3625 ksylo-
3630 ksylo-
3635 ksylo-
3640 ksylo-
3645 ksylo-
3650 ksylo-
3655 ksylo-
3660 ksylo-
3665 ksylo-
3670 ksylo-
3675 ksylo-
3680 ksylo-
3685 ksylo-
3690 ksylo-
3695 ksylo-
3700 ksylo-
3705 ksylo-
3710 ksylo-
3715 ksylo-
3720 ksylo-
3725 ksylo-
3730 ksylo-
3735 ksylo-
3740 ksylo-
3745 ksylo-
3750 ksylo-
3755 ksylo-
3760 ksylo-
3765 ksylo-
3770 ksylo-
3775 ksylo-
3780 ksylo-
3785 ksylo-
3790 ksylo-
3795 ksylo-
3800 ksylo-
3805 ksylo-
3810 ksylo-
3815 ksylo-
3820 ksylo-
3825 ksylo-
3830 ksylo-
3835 ksylo-
3840 ksylo-
3845 ksylo-
3850 ksylo-
3855 ksylo-
3860 ksylo-
3865 ksylo-
3870 ksylo-
3875 ksylo-
3880 ksylo-
3885 ksylo-
3890 ksylo-
3895 ksylo-
3900 ksylo-
3905 ksylo-
3910 ksylo-
3915 ksylo-
3920 ksylo-
3925 ksylo-
3930 ksylo-
3935 ksylo-
3940 ksylo-
3945 ksylo-
3950 ksylo-
3955 ksylo-
3960 ksylo-
3965 ksylo-
3970 ksylo-
3975 ksylo-
3980 ksylo-
3985 ksylo-
3990 ksylo-
3995 ksylo-
4000 ksylo-
4005 ksylo-
4010 ksylo-
4015 ksylo-
4020 ksylo-
4025 ksylo-
4030 ksylo-
4035 ksylo-
4040 ksylo-
4045 ksylo-
4050 ksylo-
4055 ksylo-
4060 ksylo-
4065 ksylo-
4070 ksylo-
4075 ksylo-
4080 ksylo-
4085 ksylo-
4090 ksylo-
4095 ksylo-
4100 ksylo-
4105 ksylo-
4110 ksylo-
4115 ksylo-
4120 ksylo-
4125 ksylo-
4130 ksylo-
4135 ksylo-
4140 ksylo-
4145 ksylo-
4150 ksylo-
4155 ksylo-
4160 ksylo-
4165 ksylo-
4170 ksylo-
4175 ksylo-
4180 ksylo-
4185 ksylo-
4190 ksylo-
4195 ksylo-
4200 ksylo-
4205 ksylo-
4210 ksylo-
4215 ksylo-
4220 ksylo-
4225 ksylo-
4230 ksylo-
4235 ksylo-
4240 ksylo-
4245 ksylo-
4250 ksylo-
4255 ksylo-
4260 ksylo-
4265 ksylo-
4270 ksylo-
4275 ksylo-
4280 ksylo-
4285 ksylo-
4290 ksylo-
4295 ksylo-
4300 ksylo-
4305 ksylo-
4310 ksylo-
4315 ksylo-
4320 ksylo-
4325 ksylo-
4330 ksylo-
4335 ksylo-
4340 ksylo-
4345 ksylo-
4350 ksylo-
4355 ksylo-
4360 ksylo-
4365 ksylo-
4370 ksylo-
4375 ksylo-
4380 ksylo-
4385 ksylo-
4390 ksylo-
4395 ksylo-
4400 ksylo-
4405 ksylo-
4410 ksylo-
4415 ksylo-
4420 ksylo-
4425 ksylo-
4430 ksylo-
4435 ksylo-
4440 ksylo-
4445 ksylo-
4450 ksylo-
4455 ksylo-
4460 ksylo-
4465 ksylo-
4470 ksylo-
4475 ksylo-
4480 ksylo-
4485 ksylo-
4490 ksylo-
4495 ksylo-
4500 ksylo-
4505 ksylo-
4510 ksylo-
4515 ksylo-
4520 ksylo-
4525 ksylo-
4530 ksylo-
4535 ksylo-
4540 ksylo-
4545 ksylo-
4550 ksylo-
4555 ksylo-
4560 ksylo-
4565 ksylo-
4570 ksylo-
4575 ksylo-
4580 ksylo-
4585 ksylo-
4590 ksylo-
4595 ksylo-
4600 ksylo-
4605 ksylo-
4610 ksylo-
4615 ksylo-
4620 ksylo-
4625 ksylo-
4630 ksylo-
4635 ksylo-
4640 ksylo-
4645 ksylo-
4650 ksylo-
4655 ksylo-
4660 ksylo-
4665 ksylo-
4670 ksylo-
4675 ksylo-
4680 ksylo-
4685 ksylo-
4690 ksylo-
4695 ksylo-
4700 ksylo-
4705 ksylo-
4710 ksylo-
4715 ksylo-
4720 ksylo-
4725 ksylo-
4730 ksylo-
4735 ksylo-
4740 ksylo-
4745 ksylo-
4750 ksylo-
4755 ksylo-
4760 ksylo-
4765 ksylo-
4770 ksylo-
4775 ksylo-
4780 ksylo-
4785 ksylo-
4790 ksylo-
4795 ksylo-
4800 ksylo-
4805 ksylo-
4810 ksylo-
4815 ksylo-
4820 ksylo-
4825 ksylo-
4830 ksylo-
4835 ksylo-
4840 ksylo-
4845 ksylo-
4850 ksylo-
4855 ksylo-
4860 ksylo-
4865 ksylo-
4870 ksylo-
4875 ksylo-
4880 ksylo-
4885 ksylo-
4890 ksylo-
4895 ksylo-
4900 ksylo-
4905 ksylo-
4910 ksylo-
4915 ksylo-
4920 ksylo-
4925 ksylo-
4930 ksylo-
4935 ksylo-
4940 ksylo-
4945 ksylo-
4950 ksylo-
4955 ksylo-

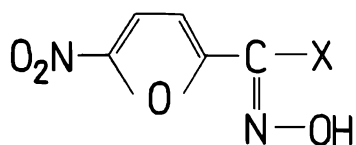


Wzór 1

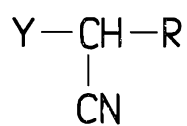


Wzór 1a

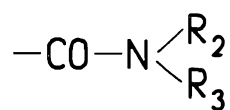
Wzór 1b



Wzór 2



Wzór 3



Wzór 4