

AÑO

Expediente núm.



242283

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

PATENTE DE INVENCIÓN.

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

una **PATENTE DE INVENCIÓN** por 20 años, en España

a favor de

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME, entidad suiza., de nacionalidad

domiciliado en Basilea, Suiza.

calle de

núm.

por:

« Procedimiento para la obtención de nuevos oxasoles »

Nº 8146

Agente Sr. Gómez-Acebo y Modet.

PATENTE DE INVENCION
=====

CIBA. Case 3810/1-3.

242283



Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de nuevos oxazoles".

=====

Solicitante: CIBA SOCIÉTÉ ANONYME, entidad suiza, residente en
Basilea, Suiza.

=====

El objeto de la presente invención es la obtención de 2-piridilo-oxazoles y de sus sales. Los nuevos oxazoles pueden llevar en ambos anillos heterocíclicos sustituyentes cualquiera, ante todo, restos alquílicos, bajos, especialmente metilo. El resto oxazólico

5.

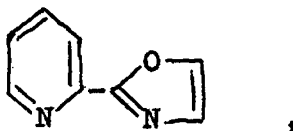
242283



puede estar ligado con el núcleo piridínico en su posición 2, 3 o 4.

Los nuevos compuestos poseen propiedades farmacológicas valiosas: son de efecto analgético.

5. Se pueden emplear como medicamentos, ante todo como analgéticos. Especialmente valioso es el 2-piridilo-(2')-oxazol de la fórmula



10. así como sus sales.

Los nuevos 2-piridilo-oxazoles se obtienen según los métodos, en sí conocidos, para la obtención de oxazoles 2-substituidos. Preferentemente se procede condensando intramolecularmente los α -(N-(piridilo-metilideno)-amino)-aldehído- ó -cetona-acetales bajo

15. condiciones oxidantes. Como agentes de condensación oxidante se emplea convenientemente pentóxido de fósforo en ácido sulfúrico concentrado.

20. Otro procedimiento consiste en condensar intramolecularmente α -(piridoil-amino)-aldehídos ó -cetonas, que en la posición α , hacia el grupo carbonílico, y en el nitrógeno amínico, en cada una de ellas contienen un átomo de hidrógeno, tales como piridoil-amino-metilocetonas, ó sus derivados funcionales, preferentemente en
25. presencia de agentes de condensación, tales como ácido

242288



1957

sulfúrico o pentacloruro de fósforo.

Las reacciones mencionadas se realizan en forma conocida, preferentemente a temperatura más elevada, en presencia o ausencia de agentes diluyentes y/o de condensación, en recipiente abierto o cerrado. Para ello se

5. pueden emplear también aquellas materias iniciales de las cuales uno de los participantes de la reacción se forme bajo las condiciones de reacción. Asimismo abarca la invención aquellas modificaciones del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto, que se obtienen en cualquier etapa del procedimiento, como producto intermedio y se siguen efectuando las etapas del procedimiento que faltan.

- Según el método de trabajo se obtienen los
15. nuevos compuestos en forma de bases libres o de sales. De estas últimas se pueden liberar las bases en forma usual, por ejemplo, por tratamiento con álcalis. De las bases libres se pueden obtener las sales como es costumbre por ejemplo por reacción con los ácidos correspondientes,
 20. tales como por ejemplo los ácidos halogenohidrogénicos, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido nítrico, ácido perclórico, ácidos carbónicos o sulfónicos alifáticos, aromáticos o heterocíclicos, tales como ácido fórmico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido succínico,
 25. ácido glicólico, ácido láctico, ácido maleínico, ácido tártrico, ácido cítrico, ácido ascorbínico, ácido oximaleínico, ácido dioximaleínico, ácido pirogálico, ácido fenilacético, ácido benzoico, ácido p-aminobenzoico, ácido antranílico, ácido p-oxibenzoico, ácido salicílico,
 30. ácido p-aminosalicílico, ácido metanosulfónico, ácido



242283

etanosulfónico, ácido oxietanosulfónico, ácido etilenosulfónico, ácido toluolsulfónico, ácido naftalinsulfónico.

5. Las materias iniciales son conocidas o se pueden obtener por métodos en sí ya conocidos. Preferentemente se emplean aquellas que conducen a los 2-piridilo-oxazoles descritos al principio.

10. Los nuevos oxazoles y sus sales se pueden emplear como medicamentos, por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en mezcla con un vehículo farmacéutico sólido o líquido, orgánico o inorgánico adecuado para la aplicación enteral, parental o topical. Para la formación de los mismos entran aquellas materias en consideración, que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, almidón, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes benzoílicos, goma, glicoles polialquilénicos u otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se pueden
15. presentar, por ejemplo, en forma de tabletas, grageas, o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado estarán esterilizadas y/o contendrán materias auxiliares, tales como agentes de conservación, estabilización, reticulación o emulsión, sales para la
20. variación de la presión osmótica o ahuecadores. Asimismo pueden contener otras materias de valor terapéutico. Los preparados se obtienen por métodos usuales.

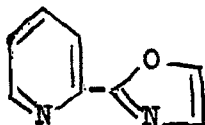
25. La invención se describe con más detalle en los siguientes ejemplos. Las temperaturas están indicadas en grados Celsius.
- 30.



242283

EJEMPLO 1.

- 10 g de N-[piridilo-(2)-metilideno]-amino-acetaldehido-dietiloacetal se gotea lentamente, agitando, a 0° en 42 cm³ de ácido sulfúrico concentrado. La mezcla se tiñe de color amarillo oscuro. Enfriando bien se introducen a continuación, lentamente, 17 g de pentóxido de fósforo. La mezcla formada se calienta durante 20 minutos a 120°. Después se deja enfriar y la mezcla de reacción oscura se vierte sobre aprox. 500 g de hielo. Después de neutralizar con amoníaco acuoso concentrado y enfriando se trata varias veces en caliente con carbón activo y el filtrado marrón se somete a la destilación de vapor. El destilado obtenido (aprox. 3 litros) se estrecha en vacío a aprox. 500 cm³, se satura con potasa y durante la noche se extrae con éter en el aparato Kutscher-Stuedel. El aceite marrón, que queda al vaporizar la fase etérica secada, se destila en alto vacío. A 70-75°/0,1 mm se obtiene un aceite incoloro que representa el 2-piridilo-(2')-oxazol puro de la fórmula



- El compuesto forma un monopícrato que, después de cristalizar varias veces de etanol, funde a 165-167°. El dietiloacetal empleado como material inicial se puede obtener como sigue:

29,5 g de bromoacetaldehido-dietiloacetilo recién destilado (Punto de ebullición 80-81°/12 mm) se mezclan con aprox. 150 cm³ de amoníaco líquido y



242283

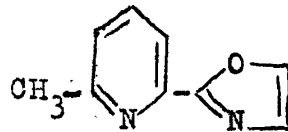
- durante 6 horas se calienta a $110^{\circ}/80$ atm en el autoclave agitador. Después de enfriar, abrir y vaporizar el amoníaco, se recibe con solución de potasa saturada y, durante la noche, se extrae con éter en el aparato Kutscher-Stuedel.
5. La fase etérica se seca con sulfato de sodio y se fracciona a través de una pequeña columna Vigreux. Se obtiene así el aminoacetaldehido-dietiloacetal (Punto de ebullición $54-57^{\circ}/12$ mm). Con ácido picrínico alcohólico da un picrato del F 140-142^a.
10. 10 g de este acetal se calientan en el matraz de destilación con 8 g de piridina-2-aldehido, recién destilado, del punto de ebullición $62-63^{\circ}/13$ mm durante 13 minutos sobre el baño de aceite a 110° y el agua liberada se destila. Después se retiran las últimas
15. huellas de agua a $100^{\circ}/12$ mm y el residuo se destila en alto vacío. Se obtiene así el N-[piridilo-(2)-metilideno]-amino-acetaldehido-dietiloacetal en forma de un aceite amarillento del punto de ebullición $109-114^{\circ}/0,5$ mm.
- EJEMPLO 2.
20. 15 g de N-[6-metilo-piridilo-(2)-metilideno]-amino-acetaldehido-dietilo-acetal se agregan a $-5 - 0^{\circ}$ agitando, gota a gota, a 86cm^3 de ácido sulfúrico concentrado. Esta mezcla se gotea, asimismo agitando, a $-5 - 0^{\circ}$, a 36 g de pentóxido de fósforo y 10cm^3 de ácido sulfúrico
25. conc. y se calienta durante 1 hora agitando a 130° . Después de enfriar se vierte el producto de reacción marrón oscuro sobre hielo, se pone alcalino con amoníaco conc. y se destila con vapor de agua. El destilado (aprox. 2 litros) se acidifica con ácido clorhídrico
30. conc. durante lo cual la solución no se debe calentar

6 JUN 1958
B. GENTILE
INSTITUTO
NACIONAL DE QUÍMICA

242285

demasiado, se estrecha en vacío, se satura con potasa y se extrae en un aparato Kutscher-Steudel con éter. La solución etérica se seca y se vaporiza. El residuo se destila en el tubo esférico a 60^o/0,1 mm Hg. El

5. 2-[6'-metilo-piridilo-(2')]7-oxazol así obtenido de la fórmula



10. funde, recristalizado de éter-petroléter, a 55-57^o. Es soluble en éter, alcohol y agua.

El material inicial se obtiene de la siguiente manera:

15. 10,2 g (0,1 mol) de 6-metilo-piridina-2-aldehído se calientan al reflujo con 11,2 g (0,11 mol) de amino-acetaldehído-dietiloacetal durante 2 horas a 120-130^o. El producto de reacción marrón oscuro se destila a 95-96^o (0,04 mm Hg). Volviendo a destilar a 60-63^o/0,05 mm Hg en el tubo esférico da el N-[6-metilo-piridilo-(2)-metilideno]7-amino-acetaldehído-dietiloacetal como aceite casi incoloro.

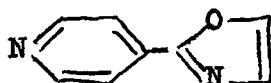
EJEMPLO 3.

25. 5 g de amino-acetaldehído-dietiloacetal se calientan durante 1 hora a 150^o con 4 g de isonicotinaldehído. El agua que se forma se destila continuamente en vacío. Se obtienen 8,5 g de base azometínica casi incolora; 5 g de la misma se gotean, a -10^o, a 20 cm³ de ácido sulfúrico conc. La mezcla se mezcla entonces,



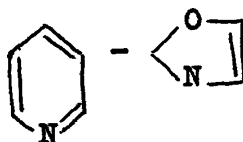
242293

- enfriando bien, con una solución de 8 g de pentóxido de fósforo en poco ácido sulfúrico y después se calienta lentamente, finalmente hasta a 150°. Después de 1 hora se deja enfriar, se mezcla con hielo y se neutraliza con amoníaco conc. La solución ligeramente alcalina se destila al vapor de agua. Al destilado de 3 litros se le da con ácido clorhídrico conc. un valor pH de 3-4, se estrecha en vacío a aprox. 200 cm³, se satura con potasa y se extrae durante 24 horas continuamente con éter. El residuo (1 g) de la fase etérica seca cristaliza al frotar. Después de recrystalizar de éter isopropílico funde el 2-piridilo-(4')-oxazol obtenido, de la fórmula
- 5.
- 10.



15. a 154-155°.

Con un procedimiento exactamente análogo se obtiene al emplearse nicotinaldehído, en un 43% de rendimiento, el 2-piridilo-(3')-oxazol isomero de la fórmula



20. EJEMPLO 4.

5 g de éster cianometílico del ácido picolínico se juntan, enfriando, con 1,9 g de aminoacetaldehído-dietiloacetal y 1 cm³ de trietiloamina.



242283

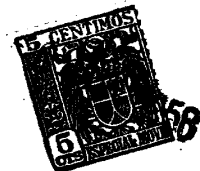
5. La reacción que se inicia inmediatamente se completa digiriendo durante 1 hora en el baño maría. La mezcla marrón se recibe en ácido clorhídrico 2-n, se decolora con carbón, se satura con potasa y se extrae con cloroformo. El residuo del extracto orgánico (2 g) se obtiene a aprox. 100^o/0,01 mm Hg (Tubo esférico) en forma incolora.

10. El picolinolamino-acetaldehído-dietiloacetal así obtenido se reacciona como indicado en el ejemplo 3 con ácido sulfúrico conc, y pentóxido de fósforo. Se obtiene un aceite amarillento del que se obtiene un picrato cristalizado del punto de fusión F 165-167^o. Es idéntico al picrato de 2-piridilo-(2')-oxazol preparado según el ejemplo 1.

15. EJEMPLO 5.

El 2-piridilo-(2')-oxazol descrito en el ejemplo 1 se puede elaborar en forma usual a un preparado farmacéutico, por ejemplo, de la siguiente composición:

20. 100 mg de 2-piridilo-(2')-oxazol
 65 mg de lactosa
 2 mg de gelatina
 65 mg de almidón
 1 mg de estearato de magnesio
 17 mg de talco
-
25. 250 mg



N O T A

242283

- Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a las patentes presentadas en Suiza con las fechas y números siguientes: 11 de julio de 1957, nº 48275; 11 de febrero de 1958, nº 55696 y 8 de mayo de 1958, nº 59261, acogándose por lo tanto a los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento, y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "Procedimiento para la obtención de nuevos oxazoles"; caracterizándose por lo siguiente:
5. 1º.- Procedimiento para la obtención de nuevos oxazoles, caracterizado porque por métodos en síya conocidos se obtienen 2-piridilo-oxazoles y sus sales.
10. 2º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque α -(N-[piridilo-metilideno]-amino)-aldehído- o -cetona-acetales se condensan intramolecularmente bajo condiciones oxidantes.
15. 3º.- Procedimiento, según reivindicación 1ª, caracterizado porque α -(piridilo-amino)-aldehídos o -cetonas, que en la posición α hacia el grupo carbonílico y en el nitrógeno amínico, en cada una de ellas contengan un átomo de hidrógeno, o sus derivados funcionales, se condensan intramolecularmente.
20. 4º.- Procedimiento, según reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la condensación intramolecular
25. 30.



242283

se efectúa con ácido sulfúrico en presencia de pentóxido de fósforo.

5. 5ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-4, caracterizado porque se emplean aquellos materiales iniciales que conducen al 2-piridilo-(2')-oxazol.
- 6ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-4, caracterizado porque se emplean aquellos materiales iniciales que conducen al 2-[6'-metilo-piridilo-(2')] oxazol.
10. 7ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-4, caracterizado porque se emplean aquellos materiales iniciales que conducen al 2-piridilo-(4')-oxazol.
- 8ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-4, caracterizado porque se emplean aquellos materiales iniciales que conducen al 2-piridilo-(3')-oxazol.
15. 9ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1, 2, 4 y 5, caracterizado porque como material inicial se emplea N-[piridilo-(2)-metilideno]-amino-acetaldehido-dietiloacetal.
20. 10ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1, 2, 4 y 6, caracterizado porque como material inicial se emplea N-[6-metilo-piridilo-(2)-metilideno]-amino-acetaldehido-dietilo-acetal.
25. 11ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1, 2, 4 y 7, caracterizado porque como material inicial se emplea N-[piridilo-(4)-metilideno]-amino-acetaldehido-dietiloacetal.
30. 12ª.- Procedimiento, según reivindicaciones 1, 2, 4 y 8, caracterizado porque como material inicial se emplea N-[piridilo-(3)-metilideno]-amino-acetaldehido-



242283

dietiloacetal.

13^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1, 3, 4 y 5 caracterizado porque como material inicial se emplea picolinolil-amino-acetaldehido-dietiloacetal.

5.

14^a.- Procedimiento, según reivindicaciones 1-13, caracterizado porque un material inicial se forma bajo las condiciones de reacción o porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento, como producto intermedio, y se siguen

10.

efectuando las etapas del procedimiento que faltan.

15^a.- Procedimiento para la obtención de nuevos oxazoles; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente memoria que consta de doce hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

6 JUN. 1958

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME.
J. GÓMEZ ACEBO Y MOBET