

3 02 818

RAN 4440/81 I



P A T E N T E
D E
I N V E N C I O N

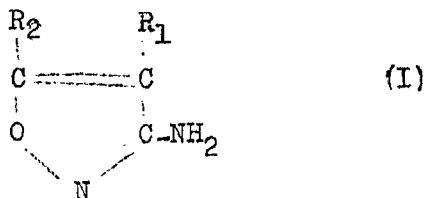
para "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-AMINO-
-ISOXAZOLES", a favor de la firma suiza F. HOFFMANN ^{Li}
ROCHE Y CIE. S. A.

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para la
preparación de 3-amino-isoxazoles de la fórmula general

5.



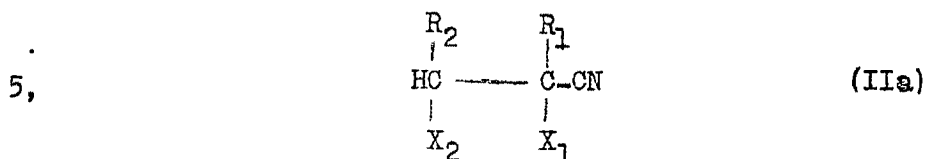
donde R_1 y R_2 son hidrógeno, alquilo, aralqui-



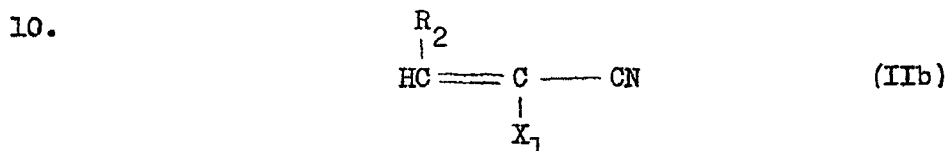
302818

lo o arilo.

El procedimiento de este invento se efectua haciendo reaccionar un nitrilo de ácido alfa,beta-dihalocarboxílico, de la fórmula



o un nitrilo de ácido alfa-halocarboxílico alfa,beta-insaturado, de la fórmula



15. (en estas fórmulas IIa y IIb, R₁ y R₂ tienen el significado expuesto antes, mientras que X₁ y X₂ representan átomos de halógeno)

con hidroxilamina o con hidroxilamina substituida en el grupo amino. La reacción se lleva a cabo en medio alcalino y se produce una reacción ciclizadora que da un 3-amino-isoxazol de

20. la fórmula I.



302818

- En las fórmulas anteriores, R_1 y R_2 son preferentemente grupos de alquilo inferior, en particular los que tienen de 1 a 6 átomos de carbono, y puede ser de cadena recta o de cadena ramificada. Metilo es el más preferido, aunque pueden emplearse también etilo, propilo, butilo, isobutilo, hexilo, etc. El grupo aralquílico es preferentemente fenilalquilo inferior, por ejemplo bencilo, fenetilo, etc.; y arilo es de preferencia fenilo. Los grupos R_1 y R_2 pueden ser iguales o diferentes. Por ejemplo, pueden ser ambos hidrógeno o ambos grupos alquílicos, iguales o diferentes, grupos aralquílicos, iguales o diferentes, o grupos arílicos, iguales o diferentes, o bien uno de los grupos R puede ser hidrógeno y el otro un grupo alquílico, aralquílico o arílico, etc. X_1 y X_2 son de preferencia dos átomos idénticos de halógeno, en especial bromo o cloro.
- 5.
- 10.
- 15.

- Ejemplos de materiales de partida correspondientes a las fórmulas IIa y IIb, que pueden ciclizarse por el procedimiento de este invento a fin de producir los mismos 3-amino-isoxazoles son el nitrilo de ácido alfa,beta-dibromo-isobutírico y el nitrilo de ácido alfa-bromo-crotónico, respectivamente. Empleando un nitrilo de ácido monohalocarboxílico de la fórmula IIb, el producto de ciclización de fórmula I que se obtiene presenta hidrógeno para el grupo R_1 .
- 20.

- Los nitrilos de ácido alfa,beta-dihalo-carboxílico de la fórmula IIa se prefieren para usar en el procedimiento de este invento. Estos compuestos pueden obtenerse fácilmente.
- 25.



309

te a partir del correspondiente nitrilo de ácido carboxílico alfa,beta-insaturado, mediante halogenación; por ejemplo, el nitrilo de ácido alfa,beta-dibromo-isobutírico puede prepararse a partir de nitrilo de ácido metacrílico. Los compuestos

5. alfa-monohalo alfa,beta-insaturados de la fórmula IIb pueden obtenerse, por ejemplo, a partir de los compuestos alfa,beta-dihalo de la fórmula IIa mediante extracción de una molécula de haluro de hidrógeno.

10. Para la reacción con el componente hidroxilamínico, no precisa aislar los compuestos dihalo o monohalo de la fórmula IIa o IIb, preparados según se ha expuesto antes. Y cuando los compuestos halos contienen substituyentes lábiles, el aislamiento no es deseable. Por lo general, la solución bruta obtenida de la preparación de los nitrilos de ácido
15. carboxílico halogenado pueden usarse directamente para la reacción ciclizadora.

- En el procedimiento de este invento puede emplearse hidroxilamina libre. Además de los compuestos 3-amino de la fórmula I, es posible que se formen en ciertos casos (lo más
20. fácilmente con el uso de compuestos de la fórmula IIa en los que R_1 es hidrógeno) los correspondientes isómeros 5-amino en cantidades pequeñas. La formación de estos productos secundarios se suprime casi por completo cuando se emplea una hidroxilamina, y en particular una N-acilhidroxilamina, N-protégida.
25. El grupo N-acilo protector puede derivarse, por ejemplo, de



318 - 3

- El grupo N-acilo protector puede derivarse, por ejemplo, de ácidos carboxílicos alifáticos o aromáticos tales como el ácido fórmico, el ácido acético, el ácido propiónico o el ácido benzóico. En consecuencia, puede emplearse como componente hidroxilamínico N-formil-, N-acetil- o N-benzoil-
5. -hidroxilamina, por ejemplo. Un derivado N-acílico de la hidroxilamina que se prefiere particularmente es la N-carbamoil-hidroxilamina (hidroxi-urea). El uso de este derivado hidroxilamínico da lugar a un curso particularmente uniforme de la reacción, que se desarrolla específicamente y con gran rendimiento hacia los compuestos 3-amino de la fórmula I.
- 10.

- Como en el caso del componente nitrilo, el componente hidroxilamínico no precisa emplearse en forma pura. En lugar de N-carbamoil-hidroxilamina pura cristalina pueden usarse sus soluciones brutas, tales como se obtienen en la preparación
15. de este compuesto; por ejemplo, a partir de soluciones de sales hidroxilamínicas que contienen éster etílico de ácido carbámico e hidróxidos alcalinos.

- La operación ciclizadora puede efectuarse, por ejemplo,
20. en solución acuosa, acuosoalcanólica inferior (por ejemplo, acuosometanólica) o alcanólica inferior. La alcalinidad necesaria del medio reaccional puede obtenerse mediante adición de álcalis como los hidróxidos de metal alcalino, los carbonatos de metal alcalino o los alcoholatos de metal alcalino
25. (por ejemplo, hidróxido sódico o potásico, etóxido sódico,



202813

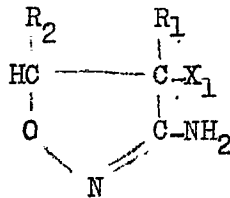
etc.) Preferentemente se usan alrededor de 3 moles de alcali por mol de nitrilo de ácido dihalogencarboxílico (fórmula IIa) y alrededor de 2 moles de alcalí por mol de nitrilo de ácido monohalogen-carboxílico (fórmula IIb).

5. Según un método preferido para realizar la operación ciclizadora, el componente halógeno (fórmula IIa o IIb) se añade, para mayor conveniencia con refrigeración, a una solución acuosoalcalina inferior del componente hidroxilamínico. La mezcla reaccional se mantiene (si es preciso con
10. adición de un alcohol tal como el metanol) a más o menos la temperatura ambiente (de preferencia, con agitación) y a continuación se calienta durante breve tiempo (de conveniencia, a temperatura de unos 80 a 100°C). Los productos de ciclización básicos resultantes pueden separarse de las impurezas
15. neutras en la forma ordinaria; por ejemplo, mediante extracción de la fase acuosa con acetato de etilo u otro disolvente orgánico inmiscible en agua (como benceno, éter, etc.), tratamiento del extracto de acetato de etilo con un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico 2-n, lo que elimina de los extractos las porciones básicas), saturación con carbonato potásico
20. de la solución acuosa acidificada y luego extracción adicional con acetato de etilo.

25. Las 3-amino-isoxazoles de la fórmula I obtenidos como principal producto de la reacción ciclizadora pueden contener, como impurezas, pequeñas cantidades de un producto de ciclización secundario. Este producto secundario es posiblemente un 4,5-dihidro-4-halogen-isoxazol de la fórmula



302818



(III)

5. donde R_1 , R_2 y X_1 tienen el significado expuesto antes.

Muchos de los isoxazoles de la fórmula I son compuestos nuevos y estos compuestos forman parte del invento que aqui se expone.

10. En particular, se desconocen en el ramo dichos compuestos siguientes:

Los compuestos de la fórmula I en que tanto R_1 como R_2 son hidrógeno (por ejemplo, el 3-amino-isoxazol);

15. los compuestos de la fórmula I en que R_1 es hidrógeno y R_2 es aralquilo o arilo; y

los compuestos de la fórmula I en que R_1 es alquilo inferior y R_2 es hidrógeno, aralquilo o arilo (como, por ejemplo, el 3-amino-4-metil-isoxazol).

20. Los 3-amino-isoxazoles de la fórmula I, y en especial el 3-amino-5-metil-isoxazol, el 3-amino-4-metil-isoxazol, el 3-amino-4,5-dimetil-isoxazol o el 3-amino-isoxazol, pueden emplearse como intermediarios para la preparación de 3-sulfanilamido-4 R_1 -5 R_1 -isoxazoles de actividad quimioterapéutica, que pueden prepararse copulando un 3-amino-isoxazol de la



-5 AGO

302818

- fórmula I con un haluro de bencensulfónilo. Los 3-sulfanilamido-4R₁-5R₂-isoxazoles son útiles como agentes antibacterianos de la misma manera que las sulfonamidas conocidas. El 3-amino-isoxazol de la fórmula I no tiene que aislarse para la reacción copuladora anterior, sino que puede emplearse en solución, por ejemplo en solución bencénica, a la que se añade el haluro de bencensulfonilo. Del mismo modo, en ningún caso hay necesidad de separar las bases di-hidro-halo de la fórmula III que estén presentes, pues en las condiciones de la reacción copuladora la deshidrohalogenación se produce con suma facilidad, de modo que el producto de la copulación es predominantemente 3-sulfanilamido-4R₁, 5R₂-isoxazol carente de halógeno. Los compuestos de la fórmula III pueden, si se desea, ser convertidos en isoxazoles de la fórmula I mediante deshidrohalogenación según métodos conocidos, por reacción alcalina, de conveniencia con calor.
- 5.
- 10.
- 15.

E J E M P L O 1

- 5 g (0,075 moles) de nitrilo de ácido crotónico recién destilado se mezclan con 6 cc de metanol absoluto y, mientras se agita y se enfria con hielo, se tratan a gotas con 12 g (0,075 moles) de bromo. Durante 12 horas se mantiene la mezcla a 0°C y durante 24 horas más a 20°C, en la oscuridad. Luego la solución pardo-rojiza, que ya no contiene bromo, se introduce a gotas, en el curso de 5 minutos y agitando, en una solución de 9 g (0,225 moles) de hidróxido sódico y
- 20.
- 25.



218

- 5,7 (0,075 moles) de N-carbamoil-hidroxilamina en 50 cc de agua, mientras se mantiene la temperatura interna a 8°C. Se sacude la mezcla durante 45 horas a 20°C, se la calienta después en reflujo durante 3 horas en baño maria y a continuación se evapora hasta sequedad bajo presión reducida. El último residuo de agua se elimina por destilación azeotrópica con benceno. Luego se extrae por dos veces el residuo seco con 50 cc de benceno caliente cada vez y los extractos bencénicos combinados se concentran hasta unos 40 cc. Se obtiene así una solución bencénica bruta de 3-amino-5-metil-isoxazol.

10. Esta solución bencénica bruta de 3-amino-5-metil-isoxazol se hace reaccionar con cloruro de p-acetamido-bencensulfonilo (en presencia de piridina). La hidrólisis consecutiva del grupo p-acetamido proporciona 10,8 g de 3-sulfanilamido-5-metil-isoxazol puro.

E J E M P L O 2

- Una solución de la sal sódica de la N-carbamoil-hidroxilamina (preparada a base de etiluretano según Org. Syntheses 40, pág. 60; contenido calculado, 11,4 g de N-carbamoil-hidroxilamina) se trata, agitando, con 12 g (0,3 moles) de hidróxido sódico en 20 cc de agua. A 8°C, se añade a gotas a la solución N-carbamoil-hidroxilaminica una solución metanólica de nitrilo/ácido ^{bruto} alfa, beta-dibromo-butírico (preparado a base de 10 g (0,15 moles) de nitrilo



- 5 AGO. 1964

de ácido crotonico, 12 cc de metanol absoluto y 24 g (0,15 moles) de bromo). Luego se sacude la mezcla durante 40 horas a 20°C y se la calienta durante 3 horas más a 90°C. El residuo seco obtenido después de la evaporación bajo presión reducida se extrae por dos veces con 100 cc de benceno. Los extractos bencénicos combinados se concentran hasta 80 cc y de este modo se obtiene una solución acuobencénica de 3-amino-5-metil-isoxazol bruto, de la que se logran 20 g de 3-sulfanilamido-5-metil-isoxazol bruto.

10. E J E M P L O 3

A una solución de 7 g (0,175 moles) de hidróxido sódico en 40 cc de agua, se añaden por porciones y a 10°C 5,2 g (0,075 moles) de clorhidrato de hidroxilamina. Luego se añaden 11,35 g (0,05 moles) de nitrilo bruto de ácido alfa, beta-dibromo-butírico. Se sacude la mezcla durante 48 horas a 20°C, se ponen en disolución con etanol las porciones oleosas no disueltas y se calienta la solución resultante durante 3 horas, en un baño de agua caliente. Luego se satura la solución con carbonato potásico y se aislan las porciones básicas, Se obtienen 2,9 g de una fracción básica bruta, parcialmente cristalina (prueba de Beilstein, negativa). De 500 mg de esta fracción básica bruta se obtienen, mediante destilación bajo presión reducida (0,2 mm; temperatura del baño, 70°C), 430 mg de un destilado, que cristaliza con la



3027

molturación y que manifiesta un punto de fusión de 65°C. A juzgar por el cromatograma de capa delgada, el destilado contiene una mezcla de 3-amino-5-metil-isoxazol y 5-amino-3-metil-isoxazol.

5. EJEMPLO 4

10. a) A una solución de 16 g (0,4 moles) de hidróxido sódico en 100 cc de agua se añaden 15,2 g (0,2 moles) de N-carbamoil-hidroxilamina cristalizada y se satura la mezcla con carbonato potásico. La solución resultante se trata con 45,5 g (0,2 moles) de nitrilo de ácido alfa,beta-dibromo-butírico y se sacude durante 45 horas a 20°C. Se separan por filtración las sales inorgánicas separadas, se homogeneiza el filtrado con etanol y se le divide en dos porciones iguales.

15. b) De la primera mitad se oxime el etanol bajo presión reducida, sin aumento de temperatura. Después de separar las porciones no básicas, se obtiene una fracción básica bromada de 8,40 g (reacción de Beilstein y Ehrlich positiva), que, además de 3-amino-5-metil-isoxazol, contiene algún amino-metil-dihidro-bromo-isoxazol (muy probablemente 20. 3-amino-5-metil-4,5-dihidro-4-bromo-isoxazol). La fracción básica contiene 17% de bromo, calculado para un amino-metil-dihidro-bromo-isoxazol. De la mezcla bruta de bases pueden obtenerse 13,5 g de 3-sulfanilamido-5-metil-isoxazol cristali-

no.



343

- c) A fin de obtener una fracción básica bruta
- carcente de bromo, se calienta durante 3 horas en baño de agua la segunda mitad del filtrado obtenido según el párrafo a). Se evaporan el etanol y parte del agua y después del acabado ordinario se obtienen 7,6 g de una fracción básica (a partir de acetato de etilo) con un contenido de bromo del 1,8% únicamente del contenido de bromo calculado para un amino-metil-dihidro-bromo-isoxazol. Después de recristalización a partir de benceno, la base queda exenta de bromo. El 3-amino-5-acetil-isoxazol así obtenido está exento del isómero 5-amino-3-metilo.
5. Rendimiento, 67% (a base de la N-carbamoil-hidroxilamina).
- 10.

E J E M P L O 5

- A una solución de 4 g (0,1 mol) de hidróxido sódico en 25 cc de agua, se añaden 6,9 g (0,05 moles) de N-benzoil-hidroxilamina y 11,4 g (0,05 moles) de nitrilo de ácido alfa, beta-dibromo-butírico y se sacude la mezcla a 20°C. Al cabo de 5 días, se trata la mezcla con 50 cc de etanol y se la sienta durante 2 horas en baño maría. Después de separar las
15. porciones no básicas, se obtienen 1,5 g de una fracción básica bruta, que es destilable hasta el 30% aproximadamente y que, a juzgar por el cromatograma de capa delgada, contiene 3-amino-5-metil-isoxazol y carece de todo 5-amino-3-metil-isoxazol.
- 20.



332818

E J E M P L O 6

- Una solución de 8 g (0,2 moles) de hidróxido sódico y 7,6 g (0,1 mol) de N-carbamoilhidroxilamina en 50 cc de agua se satura con carbonato potásico. Después de añadir
5. 13,8 g (0,1 mol) de nitrilo de ácido alfa,beta-dicloro-butírico, se sacude la mezcla durante 3 días a 20°C. A continuación el aceite que está presente se pone en solución mediante la adición de etanol y se calienta la solución durante 3 horas en baño maría (sin refrigeración de reflujo). Después del
10. acabado ordinario, se obtienen 5,1 g de una fracción básica que contiene 3-amino-5-metil-isoxazol y un poco de base dihidro que contiene cloro (3-amino-5-metil-4,5-dihidro-4-cloro-isoxazol). A partir de 0,98 g del 3-amino-5-metil-
15. -isoxazol bruto pueden obtenerse 1,93 g de 3-sulfanilamido-5-metil-isoxazolbruto carente de halógeno.

E J E M P L O 7

- Se prepara una solución de nitrilo bruto de ácido alfa,beta-dibromo-butírico a base de 5 g (0,075 moles) de nitrilo de ácido crotónico, 6 cc de metanol absoluto y 12 g
20. (0,075 moles) de bromo. A fin de desdoblar una molécula de bromuro de hidrógeno, se trata esta solución, refrigerando, con una solución de 3 g (0,075 moles) de hidróxido sódico en 20 cc de agua. Al cabo de una hora, la solución de nitrilo

302818



- bruto de ácido alfa-bromo-crotónico así obtenida se añade a una solución de 6 g (0,15 moles) de hidróxido sódico y 5,7 g (0,075 moles) de N-carbamoil-hidroxilamina en 60 cc de agua. Se sacude la mezcla durante 40 horas a 20°C, luego se la calienta durante 2 horas en una baño de agua hirviente y se aíslan las porciones básicas como de ordinario. Se obtienen así 5,5 g de 3-amino-5-metil-isoxazol exento de halógeno y de isómero.
- 5.

E J E M P L O 8

10. A una solución de 8 g (0,2 moles) de hidróxido sódico en 50 cc de agua se añaden 8,3 g (0,1 mol) de N-acetil-hidroxil-amina ($\text{CH}_3\text{CONHOH} \cdot 1/2\text{-H}_2\text{O}$). La solución obtenida se trata con 22,7 g (0,1 mol) de nitrilo de ácido alfa,beta-dibromo-butírico en 50 cc de metanol y luego, complementariamente, con 50 cc más de metanol. La solución homogénea obtenida se deja en reposo a 20°C, se calienta luego durante 2 horas en un baño de agua hirviente y se enfría. La mezcla básica contenida en la solución resultante se aísla mediante extracción con acetato de etilo. Del extracto de acetato de etilo se obtienen 4 g de una mezcla básica que contiene principalmente 3-amino-5-metil-isoxazol, y una base bromada, pero ningún 5-amino-3-metil-isoxazol. Esta mezcla básica es destilable a unos 75°C en el tubo de bolas. El aceite amarillo que se obtiene como destilado cristaliza
- 15.
- 20.



302818

en parte. La reacción para el halógeno según Beilstein es todavía positiva.

5. De 0,98 g de la base destilada se obtienen, por reacción con cloruro de p-acetamido-bencensulfónilo y tratamiento con hidróxido sódico del producto copulado, 1,15 g de 3-sulfanilamido-5-metil-isoxazol deshalogenado. De la solución alcalina, mediante acidificación, se precipita 3-sulfanilamido-5-metil-isoxazol. Rendimiento: 1,15 g; punto de fusión: 164-170 °C. El producto está exento de halógeno.

10. E J E M P L O 9

15. A una solución de 66 g de hidróxido sódico en 320 cc de agua se añaden, a 1 °C, 40 g de N-carbamoil-hidroxilamina y luego, mientras se agita, 112 g de nitrilo de ácido alfa,beta-dibromo-propiónico a 15 °C. Se agita la mezcla durante 3 horas a 20 °C, se la deja luego reposar durante 48 horas a 20 °C, se ajusta a pH 8 con CO₂ y se extrae con 60 cc de acetato de etilo. Los extractos secos, combinados, se destilan y el residuo (33 g) se destila bajo presión reducida; punto de ebullición, 101 °C/10 mm, $n_D^{20} = 1,5090$ (Reacción de Beilstein positiva); punto de fusión, alrededor de 20 °C. 12 g del destilado resultante se calientan en reflujo en 10 cc de piridina seca, durante 2.1/2 horas. Después de fraccionar a 10 mm de Hg, se obtienen 11,4 g de 3-amino-isoxazol incoloro, con punto de ebullición 101 °C/10 mm; $n_D^{20} =$



30

1,5090.

E J E M P L O 10

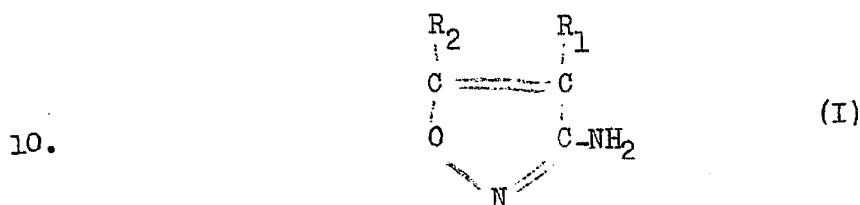
- Se disuelven 40 cc de agua 48 g (1,2 moles) de hidróxido sódico y 30,4 g (0,4 moles) de N-carbamoil-hidroxilamina. Se enfría la solución hasta 0°C y se la trata con 90,8 g de nitrilo de ácido alfa,beta-dibromo-isobutírico (obtenido por bromación de nitrilo de ácido metacrílico). El nitrilo no se mezcla con la fase acuosa. Asimismo, la mezcla no se vuelve homogénea por la adición de 400 cc de metanol.
5. Al cabo de 1 hora se aparta la refrigeración externa, lo que hace que la mezcla se caliente un poco por sí sola y al final se vuelva homogénea. Al mismo tiempo aparece coloración amarilla. Se deja reposar la solución alcalina durante 5 días a 20°C y luego se la calienta a 90°C durante 2 horas. Después de
10. extrae las porciones básicas con acetato de etilo, se obtienen 22 g de 3-amino-4-metil-isoxazol bruto, exento de bromo. Mediante recristalización a partir de benceno, esta substancia se obtiene en forma cristalizada, cromotográficamente uniforme, de punto de fusión 45-50°C.
- 15.



REIVINDICACIONES

5. Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza núm. 9706/63 del 6 de Agosto de 1963.

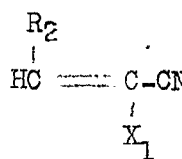
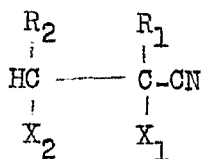
1. Un procedimiento para la preparación de 3-amino-isoxazoles de la fórmula general



15. donde R₁ y R₂ son hidrógeno, alquilo inferior, aralquilo o arilo, que consiste en hacer reaccionar un nitrilo de ácido halocarboxílico de la fórmula general IIa o IIb



3 18



5.

(IIa)

(IIb)

donde R_1 y R_2 tienen el significado
 expuesto antes y X_1 y X_2 representan
 átomos de halógeno,

10. en medio alcalino, con hidroxilamina o con hidroxilamina sub-
 tituida en el grupo amino.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación
 1, en el que el nitrilo en cuestión es el nitrilo del ácido
 alfa,beta-dibromobutírico.

15. 3. Un procedimiento de acuerdo con cualquiera
 de las reivindicaciones 1 y 2, en el que la hidroxilamina es
 la N-carbamoil-hidroxilamina.

4. Un procedimiento para la preparación de 3-amino-
 -isoxazoles.

20. Según se describe y reivindica en la presente me-
 moria descriptiva que consta de 18 hojas foliadas y escritas
 a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de agosto de 1964.

p.a.

JAIME ISERN

p. p.