

CASE E 1899⁺B



1964

306818

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

por "PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN NUEVO DERIVADO DE ISOXAZOL",
a favor de la firma suiza J.R. GEIGY A.G., domiciliada en
Basilea (Suiza).

= . =

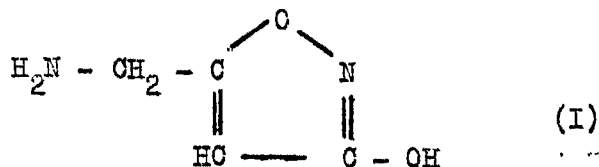
MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para preparar un nuevo derivado de isoxazol que tiene valiosas propiedades farmacológicas. Se ha descubierto, sorprendentemente, que el 3-hidroxi-5-aminometil-isoxazol (5-aminometil-3-isoxazolol), no conocido hasta ahora, de la fórmula I

5.



306818

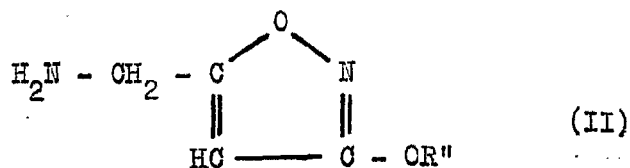


5.

Así como sus sales de adición de ácido, actúan, aún en dosis muy pequeñas, inhibiendo el sistema nervioso central. Se comprueba en particular una potenciación muy intensa de la acción de los narcóticos, así como una reducción de la motilidad, efectos catatónicos y sedantes, inhibición del temblor tremorínico y acción antiemética.

Se llega al 3-hidroxi-5-aminometil-isoxazol de la fórmula I tratando con ácido bromhídrico, ácido clorhídrico o el clorhidrato o bromhidrato de piridina, eventualmente alquil-substituída, en caliente, por ejemplo a temperaturas entre unos 100° y 150°, un compuesto de la fórmula II

20.



25.

en que R'' significa un radical alquilo inferior o el grupo bencilo.

A los compuestos de partida de la fórmula II en que R'' significa el grupo bencilo se llega de manera ya de sí



conocida, calentando, por ejemplo, 3-bromo-5-aminometilisoxazol con alcohol bencílico en presencia de hidróxido alcalino durante algunas horas. Los compuestos de la fórmula II en que R" significa un radical alquilo inferior, se obtienen de manera ya de sí conocida mediante calentamiento de un alcohol inferior con 3-bromo-5-aminometilisoxazol en presencia de hidróxido alcalino.

Si se desea, el nuevo derivado de isoxazol de la fórmula I se transforma en una sal con ácidos inorgánicos y orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido etandisulfónico, el ácido beta-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maleico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético y el ácido mandélico.

El ejemplo que sigue explica con más detalle la realización del procedimiento de este invento, pero no representa en absoluto la única modalidad para llevarlo a cabo. Las temperaturas están indicadas en grados centígrados.

EJEMPLO

25. a) Se mezclan 600 cc de etanol y 600 cc de solución acuosa concentrada técnica de amoníaco y se satura el conjunto a temperatura ambiente con amoníaco. En esta mezcla se instilan a temperatura ambiente 120,5 g (0,5 moles) de 3-bromo-5-bromometil-isoxazol y se deja reposar durante 24 horas

306818



- la solución, que gradualmente se vuelve más oscura. Luego se concentra la mezcla reaccional en vacío hasta 0,5 litros aproximadamente y se la acidifica con ácido clorhídrico 2-n. Mediante filtración con Hyflo y con carbón se apartan los productos resinosos secundarios. Se lava el filtrado 2 veces con cloroformo o cloruro de metileno y luego, para liberar el producto básico de la reacción, se le alcaliniza con lejía sódica concentrada. A continuación se extrae 5 veces con cloroformo o cloruro de metileno. Los extractos combinados se dejan sobre carbonato potásico y se concentran en vacío. El líquido que queda es disuelto en éter y la suciedad o enturbiamiento que eventualmente exista se elimina filtrando con carbón. El 3-bromo-5-aminometil-isoxazol que queda después de la evaporación del éter es un líquido de color pardo claro y puede hacerse reaccionar sin más purificación.

- c) Se disuelven 140 g de hidróxido potásico (0,2 moles) en 885 cc de metanol, se añaden 88,5 g (0,5 moles) de 3-bromo-5-aminometil-isoxazol bruto y se hierve en reflujo durante 20 a 30 horas. Después del enfriamiento se separan el bromuro potásico y las partes resinosas mediante filtración en Hyflo, se evapora el filtrado metanólico, límpido, se recoge el residuo en 0,5 litros aproximadamente de agua y se extrae varias veces con cloroformo. Los extractos combinados se secan sobre carbonato potásico y se concentran. La destilación del residuo da, a 0,01 Torr y unos 70°, alrededor del 50 al 60% de la cantidad de producto reaccional calculada teóricamente. Sin embargo, el líquido incoloro contiene, a juzgar por los espectros NMR, 20% todavía del material de partida además del 3-metoxi-5-amino-metil-isoxazol deseado.

306818



- c) Se hierven en reflujo durante 4 horas 65 g del producto reaccional de b) con 650 cc de ácido clorhídrico al 24%. Luego se diluye la solución reaccional con el mismo volumen de agua y se filtra con carbón a través de Hyflo. Se concentra en vacío la solución de color amarillo claro, se seca el residuo, se le disuelve en 650 cc de metanol y se le mezcla con 65 cc de trietilamina. Se evapora en vacío la mezcla, manifiestamente alcalina, se suspende el residuo en 650 cc de metanol fresco, se añaden 325 cc de tetrahidrofurano y se enfría el conjunto en el refrigerador. El 3-hidroxi-5-aminometil-isoxazol (5-aminometil-3-isoxazolol) precipitado se lava primeramente con metanol y luego con éter.
- 5.
- 10.

- Para la purificación completa, se disuelve la substancia en una cantidad de agua aproximadamente 20 veces mayor, se mezcla la solución con metanol y se filtra una o 2 veces con carbón a través de Hyflo. Al filtrado incoloro se añade a temperatura ambiente tetrahidrofurano hasta que se inicia la cristalización. Después de un reposo a temperatura ambiente, se filtra para separar la substancia. Al cabo de varios días de secado a 12 Torr sobre pentóxido fosfórico en el desecador, el producto resulta analíticamente puro y funde a 175°C, con descomposición.
- 15.

306818



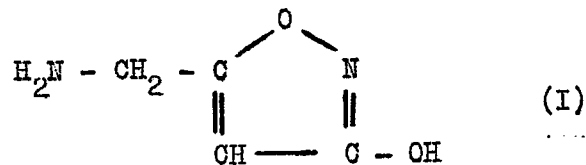
N O T A

Descrito el invento se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la demanda de patente suiza N° 14 954/63 del 6 de diciembre de 1.963.

5.

1. Procedimiento para preparar un nuevo derivado de isoxazol, de la fórmula I

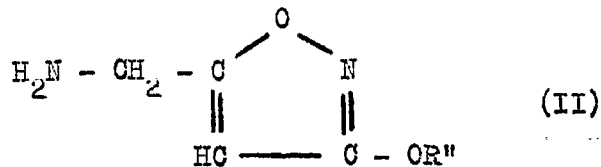
10.



15.

(3-hidroxi-5-aminometil-isoxazol) y sus sales de adición de ácido, que se caracteriza por convertirse en un compuesto de la fórmula II

20.



25.

en que R'' significa un radical alquilo inferior o el grupo bencilo,



306818

por tratamiento en caliente con ácido bromhídrico, ácido clorhídrico o el clorhidrato o el bromhidrato de piridina, eventualmente alquil-substituida, en 3-hidroxi-5-aminometil-isoxazol y por transformarse este compuesto, si se quiere, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

5. 2. Procedimiento para preparar un nuevo derivado de isoxazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de siete páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de diciembre de 1.964.

p. a.

JAIME ISERN

P. P.