



306820

CASE E 1899⁺D

1964

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).

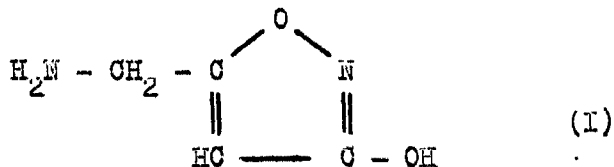
= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

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

306820

-5



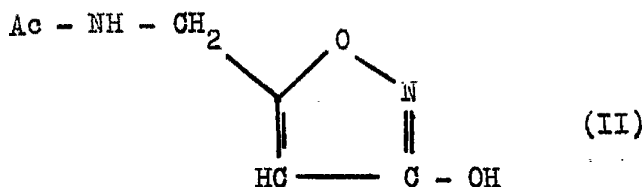
5.

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.

10.

Se llega el nuevo derivado de isoxazol de la fórmula I hidrolizando un compuesto de la fórmula general II

15.



20.

25. donde Ac significa un radical acilo de peso molecular bajo.

La hidrólisis se efectúa preferentemente por tratamiento del compuesto de la fórmula general II con ácido clorhídrico, a temperatura de ebullición. En concepto de radicales acílicos de peso molecular bajo entran en consideración, por ejemplo, el radical acetilo o el radical benzóilo.



306820

A los compuestos de la fórmula general II se llega, por ejemplo, mediante hidrogenación de 3-benciloxi-5-acilamino-metil-isoxazoles con hidrógeno excitado catalíticamente, a la temperatura ambiente.

5. 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,
10. 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.

15. 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

20.
- a) En baño de vapor, se calientan durante 15 horas 6,80 g (33 milimoles) de 3-benciloxi-5-amino-metil-isoxazol en 19 cc (200 milimoles) de anhídrido de ácido acético y 100 cc de ácido acético glacial. Después de añadir 100 cc de metanol,
25. se hierve en reflujo durante 1 hora y se concentra. Se recoge el residuo en 100 cc de cloroformo, se le lava con solución 2-n de bicarbonato sódico, con agua, con ácido clorhídrico 2-n y otra vez con agua y se le seca sobre sulfato magnésico. Después de evaporar, se obtienen cristales que, una vez recristalizados en éter/pentano, funden a 73-76°.



306820

- b) a presión normal y 20°, se hidrogenan durante 6 minutos, hasta absorción de 2 milimoles de hidrógeno, 492 mg (2 milimoles) de 3-benciloxi-5-acetilaminometil-isoxazol en 10 cc de etanol al 95% o ácido acético glacial sobre carbón paladiado al 10%, prehidrogenado. Después de separar el catalizador por filtración, se obtiene mediante evaporación el
5. 3-hidroxi-5-acetilamino-metil-isoxazol, de punto de fusión 132-135°.
10. c) Se calientan en reflujo durante 2 y 1/2 horas 312 mg (2 milimoles) del 3-hidroxi-5-acetaminometil-isoxazol en 20 cc de ácido clorhídrico 2-n. Después de evaporar y de secar durante 2 horas sobre lejía potásica sólida a 50° y 0,1 Torr, se obtiene clorhidrato de 3-hidroxi-5-aminometil-isoxazol, de
15. punto de fusión 160° (descomposición).

= . =



306820

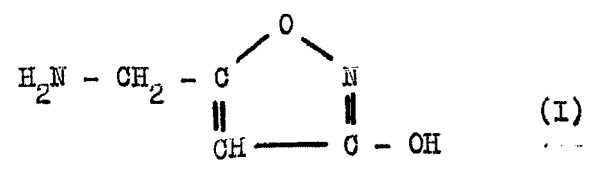
NOTA

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

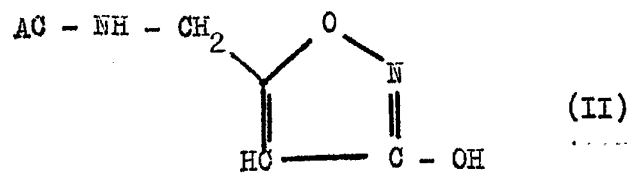
10.



15.

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

20.



25. en que Ac significa un radical acilo de peso molecular bajo,

306820



y por transformarse el compuesto de la fórmula I obtenido, 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 seis páginas foliadas y escritas a máquina por una sola de sus caras.

Madrid, a 5 de diciembre de 1964.

P. a. JAIME ISERN

P. p.