

307437

PATENTE DE INVENCION



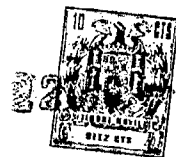
Ref: Case 5409/1+2.

Memoria Descriptiva
sobre

"Procedimiento para la obtención de isoxazoles".

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

La presente invención se refiere a la obtención de isoxazoles que en la posición 5 contienen un resto acilamínico y en la posición 3 un resto piridílico, y donde el resto acílico es el resto de un ácido carbónico alifático bajo.



En los nuevos compuestos el resto piridílico es preferentemente un resto 4-piridílico.

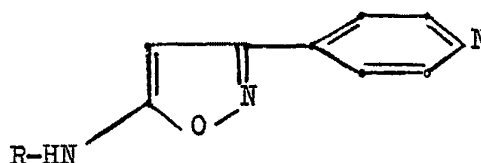
5. El resto acílico de un ácido carbónico alifático bajo es especialmente el resto acílico de un ácido alcánico bajo, por ejemplo del ácido fórmico, ácido acético, ácido pivalínico, ácido propiónico, ácido butírico, ácido valeriánico o ácido caprónico.

10. Los nuevos compuestos poseen valiosas propiedades farmacológicas. Así muestran propiedades antelmínticas, especialmente un efecto nematocida.

15. Poseen en el ensayo en el animal, por ejemplo en ratones, un efecto contra nematodos, tales como trichostrongilideno, por ejemplo nematoespiroides dubius, así como oxiuridos, y se pueden emplear como antitelmínticos.

Los nuevos compuestos se pueden emplear también como productos intermedios por ejemplo para la obtención de compuestos farmacológicamente valiosos.

20. Especialmente de destacar son los compuestos de fórmula



donde R significa un resto de alcanilo bajo, tal como el resto propionílico, acético o fórmico, y especialmente el 5-(acetilamino)-3-(4-piridilo)-isoxazol.



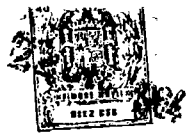
5. Los nuevos compuestos se obtienen preferentemente, introduciendo en un isoxazol, que en la posición 5 contiene un grupo amínico libre y en la posición 3 un resto piridílico, en el grupo amínico el resto acílico de un ácido carbónico alifático bajo.

La introducción se puede efectuar por ejemplo reaccionando el 5-amino-3-piridilo-isoxazol deseado con un ácido carbónico alifático bajo, preferentemente en forma de sus derivados funcionales reaccionables.

10. Derivados de ácidos funcionales reaccionables son por ejemplo los halogenuros de ácidos, tales como los cloruros, éster, especialmente el éster con alcoholes bajos, tales como metanol o etanol, ó éster cianometílico, los anhídros puros o mixtos, por ejemplo los
15. anhídros mixtos son ésteres monoalquílicos del ácido carbónico, tal como el éster monoetilico o isobutílico del ácido carbónico.

La reacción del 5-amino-3-piridilo-isoxazol con el derivado ácido se efectúa, preferentemente en presencia de medios ligadores de ácido, tal como una base orgánica o inorgánica, por ejemplo piridina o carbonatos o acetatos alcalinos, preferentemente en presencia de un disolvente y/o diluyente a temperatura más baja, normal o más elevada y en recipiente abierto o cerrado,
20. bajo presión.

La invención se refiere también a aquellas formas de ejecución del procedimiento según las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las
25. etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales los
30.



materiales de partida se forman bajo las condiciones de reacción, o en las cuales los componentes de la reacción se encuentran, en caso dado, en forma de sus sales.

5. Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquellos materiales de partida que dan los compuestos preferentes arriba mencionados.

10. Los materiales de partida se pueden obtener en forma ya conocida. Los 5-amino-3-piridilo-isoxazoles empleados como material de partida y sus sales, especialmente sus sales de adición de ácido de aplicación terapéutica, son nuevos y poseen asimismo valiosas propiedades farmacológicas, especialmente un efecto amebicida, 15. fungiestático, fungicida y bactericida, por ejemplo, contra los bacilos de la tuberculosis. Por lo tanto se pueden emplear como medios contra los gérmenes patógenos mencionados. Se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo cuando se reacciona un acetonitrilo piridofílico 20. correspondiente con amina hidroxílica. Especialmente valioso por sus propiedades farmacológicas es el 5-amino-3-(2-piridilo)-isoxazol.

Los nuevos compuestos se pueden emplear por ejemplo, en forma de preparados farmacéuticos que los contengan en mezcla con un material vehículo sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéuticamente adecuado para una aplicación enteral, parental o topical. Para 25. la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los nuevos compuestos, tales como por ejemplo agua, gelatina, lactosa, fé-

30.

307437

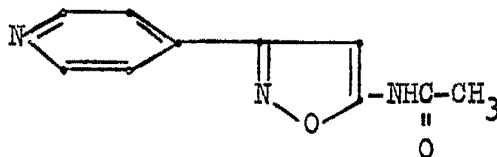


- 5 -

- cula, alcohol estearílico, estearato de magnesio, talco, aceites vegetales, alcoholes bencílicos, goma, glicoles propilénicos, vaselina, colestestina y otros vehículos medicinales conocidos. Los preparados farmacéuticos se
5. pueden presentar por ejemplo, como tabletas, grageas, cápsulas, ungüentos, vreamas o en forma líquida como soluciones, suspensiones o emulsiones. En caso dado pueden estar esterilizados y/o contener materiales auxiliares, tales como medios de conservación, estabilización,
10. reticulación o emulsión, facilitadores de la solución o sales para variar la presión osmótica o topes. Asimismo pueden contener otros materiales terapéuticamente valiosos. Los preparados farmacéuticos se obtienen según métodos usual-es.
15. Los nuevos compuestos se pueden emplear también en veterinaria, por ejemplo, en una de las formas arriba mencionadas o en forma de piensos o aditivos a los piensos para los animales. Aquí se emplean por ejemplo, los medios alargadores y diluyentes o piensos usuales.
20. Los ejemplos siguientes explican la invención sin por ello limitarla. Las temperaturas se indican en grados Celsius.
- EJEMPLO 1 -
25. 8,05 g de 5-amino-3-(4-piridilo)-isoxazol se calientan en 50 ml de anhídrido acético durante 4 horas a 100°. Después de enfriar se filtran en vacío los cristales precipitados y se suspende con agua. La suspensión acuosa se pone ligeramente alcalina con solución de hidrogenocarbonato sódico y los cristales se filtran en
30. vacío. Después de recristalizar en formamida dimetífica

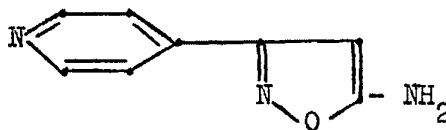


se obtiene el 5-acetilamino-3-(4-piridilo)-isoxazol de la fórmula



de P.F. 270-272^o (descomposición).

5. El 5-amino-3-(4-piridilo)-isoxazol empleado como material de partida se puede obtener como sigue:
- 153 g de hidrocloruro hidroxilamínico y 146 g de acetonitrilo isonicotinofílico se hierven al reflujo en 2000 ml de metanol durante 4 horas. Después de enfriar se filtran en vacío los cristales precipitados y se disuelven en 2500 ml de agua y poco ácido clorhídrico 2-n. La solución acuosa se trata con carbón y se filtra. El filtrado se pone con solución de sosa a un pH 9, los cristales precipitados se filtran y éstos se recrystalizan en alcohol. Se obtiene así el
15. 5-amino-3-(4-piridilo)-isoxazol de la fórmula



de P.F. 188-191^o.

EJEMPLO 2 -

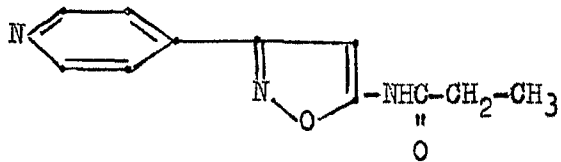
A 8 g de 5-amino-3-(4-piridilo)isoxazol en 60 ml de piridina se agregan gota a gota y agitando 4,62 g

307437



- 7 -

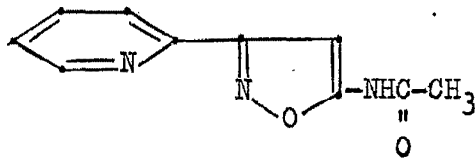
- de cloruro del ácido propiónico. A continuación se calienta durante 30 minutos a 90-100°. Después de enfriar se agita la solución de reacción en 250 ml de agua, se filtran en vacío los cristales precipitados y se recristalizan en alcohol. Se obtiene así el
5. 5-propionilamino-3-(4-piridilo)-isoxazol de la fórmula



de P.F. 217-219°.

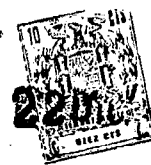
EJEMPLO 3 -

10. 15 g de 5-amino-3-(2-piridilo)-isoxazol se calientan con 86 ml de anhídrido acético durante 4 horas a 100°. A continuación se enfría la solución de reacción con hielo, los cristales precipitados se filtran en vacío, se lavan con éster acético y se recristalizan en agua bajo adición de poco alcohol. Se obtiene así el 5-acetilamino-3-(2-piridil)-isoxazol de la fórmula
- 15.



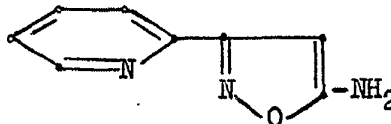
de P.F. 193-195°.

El 5-amino-3-(2-piridilo)-isoxazol empleado



como material de partida se puede obtener de la manera siguiente:

5. 90 g de piridoil-(2)-acetonitrilo y 90 g de hidrocioruro hidroxilamínico se hierven al reflujo en 1200 ml de metanol durante 4 horas. La solución de reacción se evapora a continuación en vacío hasta secar. El residuo se recibe en agua, se filtra, con solución de sosa se ajusta a un valor pH 9,5 y la solución acuosa se extrae con éter. La solución
10. etérica se seca y se evapora. El residuo etérico se recristaliza en benzol. Se obtiene así el 5-amino-3-(2-piridilo)-isoxazol de la fórmula



de P.F. 125-1272.

EJEMPLO 4 -

15. Tabletas conteniendo 500 mg de 5-acetilamino-3-(4-piridilo)-isoxazol se pueden preparar en la composición siguiente:
- | | <u>por tableta</u> |
|--|--------------------|
| 5-acetilamino-3-(4-piridilo)-isoxazol | 500,0 mg |
| Fécula de trigo | 40,0 mg |
| 20. Acido salicílico coloidal con fécula hidrolizada | 30,0 mg |
| Fécula de maranta | 30,0 mg |
| Estearato de magnesio | 6,0 mg |
| Talco | 19,0 mg |
| | <hr/> 625,0 mg |

307437

- 9 -

220



Preparación

5. La mitad de la fécula de trigo se engruda en el baño María con 4 veces su cantidad de agua. El 5-acetilamino-3-(4-piridil)-isoxazol se mezcla homogeneamente con la restante fécula. A continuación se amasa el engrudo con tanta agua hasta que se forme una masa plástica. En porciones se introducen, elaborando, el ácido salicílico coloidal con la fécula hidrolizada.
10. La masa plástica se pasa a través de un tamiz de 4-5 mm de ancho de mallas y se seca a 45°. El granulado secado se pasa a través de un tamiz de 0,8 - 1,4 mm de ancho de malla y se agregan los restantes medios de separación, deslizamiento y lubricación.
15. Después de nueva homogenización se prensa en la forma usual en tabletas con 11,5 mm de diámetro y un peso de 625 mg.

N O T A

20. 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 se refiere a unas Solicitudes de Patentes presentadas en Suiza, con fechas 24 de diciembre de 1963, nº 15944/63; y 23 de octubre de 1964, nº 13757/64, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que
25. constituye la esencia del referido invento y por lo
- 30.

que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: " PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE ISOXAZOLES"; caracterizándose por lo siguiente:

5. 1ª.- "Procedimiento para la obtención de isoxazoles", que en la posición 5 tienen un resto acilamínico y en la posición 3 un resto piridílico, y donde el resto acílico es el resto de un ácido carbónico alifático bajo; caracterizado, porque en un isoxazol, que en la posición 5 tiene un grupo amínico libre y en la posición 3 un resto piridílico, en el grupo amínico se introduce el resto acílico de un ácido carbónico alifático bajo.

15. 2ª.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la introducción del resto acílico se efectúa por reacción con un ácido carboxílico, alifático bajo o sus derivados ácidos funcionales reaccionables.

20. 3ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 y 2 caracterizado, porque como derivados ácidos funcionales reaccionables se emplean halogenuros de ácidos, ésteres, anhídridos puros o mixtos.

25. 4ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 3, caracterizado porque la reacción con el derivado ácido funcional reaccionable se efectúa en presencia de un medio de condensación.

30. 5ª.- Procedimiento según las reivindicaciones 1 - 4, caracterizado porque se parte del compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o porque los materiales de

307437

- 11 -



partida se forman bajo las condiciones de reacción.

6ª.- Procedimiento para la obtención de isoxazoles tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

5. Esta Memoria consta de 11 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid

CIBA SOCIÉTÉ ANONYME

J. GOMEZ ACIBO Y MOD-
E. P.

22 DIC. 1964