

325146



RAN 4440/90

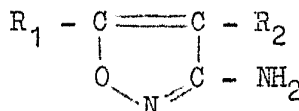
325146

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

por "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACIÓN DE AMINOISOXAZOLES",  
a favor de la firma suiza F. HOFFMANN-LA ROCHE & CIE. S.A.,  
domiciliada en BASILEA (Suiza).

MEMORIA DESCRIPTIVA

Este invento se refiere a un procedimiento para  
la preparación de aminoisoxazoles de la fórmula general



V

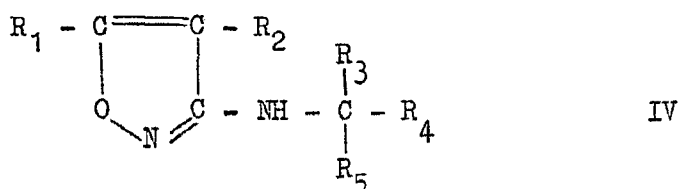
en la que  $R_1$  es alquilo inferior (de preferencia,  
metilo) y  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior (en  
particular, metilo),

5.

**POOR  
QUALITY**

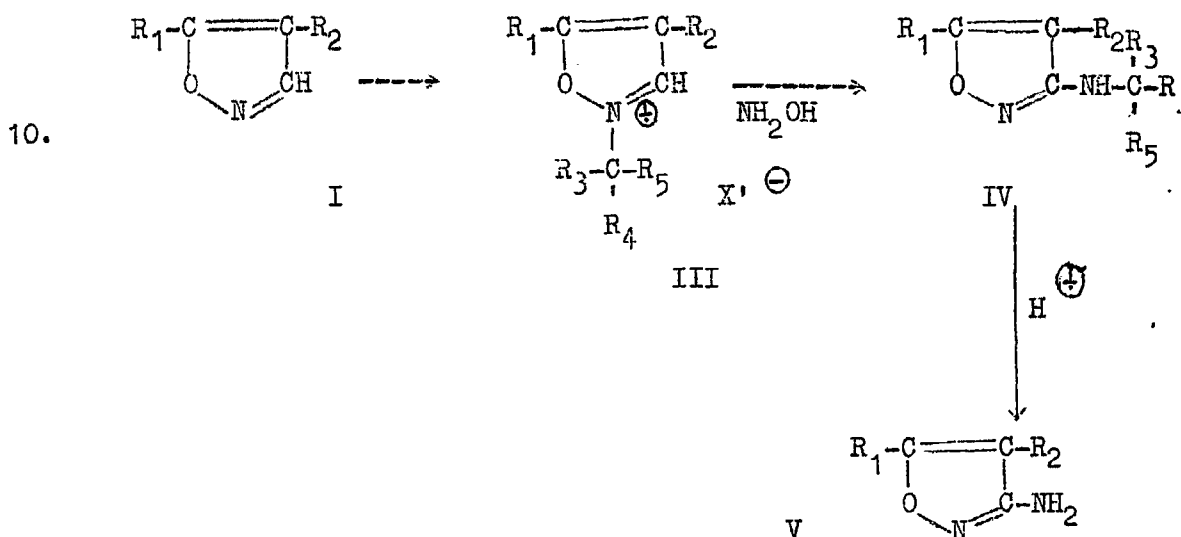


por reacción de un compuesto de la fórmula



5. en la que  $R_1$  y  $R_2$  tienen el significado expuesto antes, mientras que  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son alkilo inferior,

con un ácido mineral, y a la preparación de los compuestos de la fórmula IV tal como se reseña en el esquema de reacción que sigue:



= 3 =

325146



En el esquema de reacción anterior,  $R_1$  es alquilo inferior,  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior,  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  son alquilo inferior (de preferencia, metilo).

- La secuencia reaccional anterior se efectua haciendo
5. reaccionar un isoxazol substituído de la fórmula I con isobutileno o con un compuesto de la fórmula



donde  $R_3$ ,  $R_4$  y  $R_5$  tienen el significado ya expuesto, y donde

X es I, Cl, Br, OH,  $\text{C}_4\text{H}_9\text{SO}_4$  o un alcosulfato inferior,

10. en presencia de un ácido mineral (por ejemplo, ácido sulfúrico ácido fosfórico, etc.) o de un ácido arilsulfónico (por ejemplo ácido bencensulfónico, ácido p-toluensulfónico, etc.) para formar un compuesto de la fórmula III. Cuando X es yodo, la reacción puede efectuarse en ausencia de ácido mineral o arilsulfónico.
15.  $X'$ , en la fórmula III, es X cuando se emplea un compuesto de la fórmula II o, cuando se emplea isobutileno, re-



presenta el anión del ácido mineral usado con él. El compuesto de la fórmula III se hace reaccionar luego con hidroxilamina en presencia de una base (por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, como el hidróxido sódico, el hidróxido potásico, etc.; un carbonato o bicarbonato de metal alcalino, como el bicarbonato sódico; o una amina alifática terciaria, como una trialkilamina inferior, por ejemplo trietilamina, trimetilamina, etc.) para formar un compuesto de la fórmula IV. El compuesto de la fórmula IV se trata luego con un ácido mineral (por ejemplo, ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, etc., con preferencia por el ácido clorhídrico), para formar un 3-aminoisoxazol de la fórmula V.

Los 3-aminoisoxazoles de la formula V son útiles para la preparacion de 3-sulfanilamido-4-R<sub>2</sub>-5-R<sub>1</sub>-isoxazoles quimioterapéuticamente activos, a los que pueden ser convertidos segun procedimientos que ya se conocen, por ejemplo haciendo reaccionar un compuesto de la fórmula V con un cloruro de bencensulfonilo substituido.

La expresión "Alkilo inferior" que aqui se usa debe entenderse que significa un grupo alkílico de cadena recta o ramificada, con 1 a 7 atomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo, hexilo, heptilo, etc.; con preferencia por el metilo en todos los casos.



En los ejemplos que siguen, las temperaturas estan expresadas en grados centigrados.

EJEMPLO 1.

5. a) Se deposito en un tubo de ensayo una mezcla de 0,85 g de 5-metilisoxazol (predominantemente) y 1,85 g de yoduro de butilo terciario y se la calentó en baño de aceite a 90-95<sup>u</sup> durante unos 40 minutos. Con el enfriamiento, la mezcla se solidifico en su mayor parte. Se la dirigió con 5 cc de éter seco, se la secó en vacío, se la dirigió con 5 cc de acetato de etilo y por último se la lavó con este último
10. disolvente. De esta manera se obtuvieron 2.03 g de yoduro de 2-tercibutil-5-metilisoxazolio, de punto de fusión 105-108°. Este producto, cristalizado en etanol/acetato de etilo, fundió a 107-110°.
15. b) Se agitó y enfrió en un baño de hielo una mezcla de 20,6 g de yoduro de 2-tercibutil-5-metilisoxazolio, 5,4 g de clorhidrato de hidroxilamina y 70 cc de agua y, en el curso de 40 minutos, se le añadieron a 5-6° unos 23 g de hidroxido sódico acuoso al 25% (en peso), con lo que se obtuvo un pH
20. de 7 aproximadamente. Continuando la agitación y el enfriamiento durante cosa de una hora, se obtuvo un precipitado espeso. Se apartó el baño de hielo y se dejó que la temperatura subiera hasta 20,5° durante 50 minutos. Luego se agitó



- la mezcla en baño de vapor durante 20 minutos, obteniéndose durante la mayor parte de este tiempo una temperatura de 85-89°. Mediante enfriamiento, filtración y secado, se obtuvieron 8,48 g de 3-tercibutilamino-5-metilisoxazol
5. pardusco, de punto de fusión 100-102,5°. La cristalización en 20 cc de etanol/agua al 50% (en volumen) dio 7,98 g de cristales fundentes a 102-103°.
- c) En un matraz de 500 cc, provisto de condensador y de una trampa adaptada para el retorno de la capa acuosa
10. y la retirada continua del cloruro de butilo terciario, se depositó una mezcla de 20,0 g de 3-tercibutilamino-5-metilisoxazol y 160 cc de ácido clorhídrico 6-n. Se calentó el matraz en un baño de aceite que se había llevado a temperatura de 135° en 13 minutos. A esta temperatura se
15. había iniciado la destilación de cloruro de butilo terciario. Se prosiguió el calentamiento, con lo cual la temperatura del baño de aceite subió gradualmente hasta 150° durante 30 minutos, y se recogieron 9,5 cc de  $C_4H_9Cl$  terciario. Se templó inmediatamente la reacción refrigerando la mezcla a menos de
20. 10° en un baño de hielo. Luego se enutralizó la mezcla, mientras se la agitaba, por adición cuidadosa, en porciones, de 74,4 g de bicarbonato sódico durante 32 minutos. No hubo necesidad de más refrigeración porque esta operación se efectuó inmediatamente. Se dejó calentar la mezcla hasta
25. 21°, mientras se la agitaba, y luego se la extrajo por tres veces con 60 cc de acetato de etilo. Después de secar con

= 7 = 325146



- sulfato sódico, se eliminó el disolvente a presión reducida en un evaporador, calentando suavemente a  $-37^{\circ}$  por medio de un baño de agua. El paso por un secador de vacío (provisto de KOH) dio 10,98 g de residuo, fundente a  $59-61^{\circ}$  con algún derretimiento a  $57^{\circ}$ . Se disolvió este material en 22 cc de benceno caliente y se dejó cristalizar durante 1 hora a la temperatura ambiente y durante 3 horas en el refrigerador. De esta manera se obtuvieron 10,38 g de 3-amino-5-metilisoaxazol recristalizado, de punto de fusión  $61-62,5^{\circ}$ , con derretimiento a  $59^{\circ}$ .
- 5.
- 10.

EJEMPLO 2.

- a) Se enfrió en un baño de hielo, mientras se la agitaba enérgicamente, una suspensión de 50,4 g de perclorato de 2-tercibutil-5-metilsoxazolio, 14,7 g de clorhidrato de hidroxilamina y 210 cc de agua y, en el curso de 1,25 horas, se le añadieron a  $4-5^{\circ}$  66,3 g de hidróxido sódico acuoso al 25% (en peso). Se observó que el pH de la solución final resultante en este momento era de 7 aproximadamente. Se apartó el baño de hielo, se dejó que la temperatura subiera hasta  $13^{\circ}$  en el curso de 20 minutos y se añadió 1 cc de ácido acético. Se agitó la mezcla durante 1,1 horas, en cuyo intervalo la temperatura subió hasta  $22,5^{\circ}$  y se formó un precipitado blanco espeso. Por último, se calentó la mezcla en baño de vapor a  $80-90^{\circ}$  y con agitación,
- 15.
- 20.
- 25.



- durante 20 minutos. Enfriando en un baño de hielo, se obtuvieron cristales parduscos de 3-tercibutilamino-5-metilisoxazol. Despues de filtrar, lavar con agua y secar en vacío sobre hidroxido potásico, los cristales pesaron
5. 27,6 g y fundieron a 98-100°. El color pardo puede eliminarse en gran parte por agitacion energica con 5 volúmenes de agua y 1 parte de bisulfito sódico durante 1½ horas. Para cristalizar el 3-tercibutilamino-5-metilisoxazol, se le disolvió en 33 cc de etanol caliente y se diluyó la solución con 33 cc de agua caliente; punto de fusión, 102-103°; peso, 24,6 g.
- 10.
- b) Una solución de 10,0 g del 3-tercibutilamino-5-metilisoxazol y 80 cc de una solución de acido clorhídrico concentrado, agua (1:1) se lleve a ebullición y se destiló despacio durante 5 minutos, de tal manera que se eliminara el material de punto de ebullición bajo (presumiblemente, cloruro de butilo terciario) a medida de su formación durante el proceso hidrolítico. Se recogieron aproximadamente 4,5 cc de cloruro de butilo terciario, aunque cierta parte de él
- 15.
20. puede haberse perdido a causa de su volatilidad. Se enfrió la mezcla y se la destiló inmediatamente en vacío, hasta sequedad. en u evaporador giratorio. Se disolvio el residuo en 10 cc de agua y se enfrió la solución en un baño de hielo. Se alcalinizó la solución a pH 10 aproximadamente con unos 4,5 cc de hidróxido sódico acuoso al 50% (en peso) y, por último,
- 25.

= 9 = 325146-5



- se la extrajo cinco veces con 40 cc de eter. Después de secar con sulfato sódico los extractos etéreos combinados, se evaporaron éstos hasta sequedad en vacío y el residuo se secó todavía en un secador de vacío sobre hidróxido potásico. Luego se disolvió el material en 10 cc de éter seco y se le dejó cristalizar, primeramente a la temperatura ambiente, durante  $1\frac{1}{2}$  horas, y luego en un baño de hielo, durante  $\frac{1}{2}$  hora. Los cristales así obtenidos de 3-amino-5-metilisoxazol pesaron 4,87 g y fundieron a 61-62,5°.
- 5.
10. EJEMPLO 3.
- A 5 cc de ácido sulfúrico concentrado, enfriados mediante un baño de hielo, se añadieron, agitando, 0,50 g de 3-tercibutilamino-5-metilisoxazol. Se apartó el baño de hielo y se dejó calentar la mezcla a 25°. Después de 10 minutos de reposo a esta temperatura, se vertió la mezcla turbia en un vaso para precipitados que contenían 5 g de hielo, prosiguiendo el enfriamiento por medio de un baño de hielo. Con refrigeración continuada, se añadieron 5 cc de agua y luego, a gotas, 9,6 cc de hidróxido sódico acuoso al 50% (en peso).
- 15.
20. En breve tiempo se produjo una torta cristalina y espesa de sulfato sódico y una capa oleosa, de color pardo. Se extrajo la mezcla seis veces con 10 cc de éter, decantando cada vez, se combinaron los extractos etéreos, se secaron sobre sulfato sódico y se evaporaron hasta sequedad, con lo que se obtuvie-



ron 0,42 g de un residuo semicristalino de 3-amino-5-metilisoaxazol bruto.

EJEMPLO 4.

5. a) En un matraz de 1 litro, se sometió a agitación y calentamiento a 100°, por medio de un baño de aceite a 115°, 4,5-dimetilisoaxazol (97 g). En un período de 30 minutos y a 100-109°, se añadió a gotas yoduro de butilo terciario (92 g). Al llegar la adición a las dos terceras partes, se inició la cristalización. Una vez terminada la adición, se prosiguió el
10. calentamiento durante 20 minutos para mantener la temperatura de la reacción a 100-109°. Se dejó enfriar la mezcla reaccional y luego se la agito energicamente con éter (400 cc) para obtener cristales de color amarillo pálido, que se filtraron, se lavaron con éter y se secaron en un baño de vapor. Rendi-
15. miento, 134,5 g de yoduro de 2-tercibutil-4,5-dimetilisoaxazolio, de punto de fusión 152-152,5°, después de derretimiento a 145°.

20. El filtrado etereo se destalo en una pequeña columna, primeramente a la presión atmosférica, para eliminar el éter, y luego a presión reducida, para recuperar 4,5-dimetilisoaxazol; 37,6 g, punto de ebullición 85-86° a 90 mm.

El yoduro de 2-tercibutil-4,5-dimetilisoaxazolio puede prepararse también así:



- Se agita y calienta en baño de vapor durante 22 horas una mezcla de 4,5-dimetilisoaxazol (20 g), yoduro de butilo terciario (38 g) y heptano (100 cc). Después del enfriamiento, se decanta el heptano y se agita el residuo
5. enérgicamente con éter (100 cc) antes de filtrar. El producto bruto se lava en el filtro con tres porciones de 20 cc de éter (42,2 g, punto de fusión 137-140°). La recristalización en etanol (85 cc) y éter (500 cc) da cristales de color amarillo pálido, que se secan sobre vapor; rendimiento
10. 38,6 g; punto de fusión 150-151°.
- b) Se disolvieron en agua (580 cc) yoduro de 2-terci-butil-4,5-dimetilisoaxazolio (116 g) y clorhidrato de hidroxilamina (29,0 g). Refrigerando en hielo, se añadió en un período de 30 minutos, a 5°, hidróxido sódico acuoso al 50%
15. (66,1 g). Se prosiguió la refrigeración en hielo durante una hora y luego se apartó el baño de hielo y se agitó la mezcla reaccional durante una hora, mientras se calentaba a la temperatura ambiente. Se calentó la mezcla reaccional en baño de vapor hasta 85° (en 10 minutos) y se la mantuvo
20. por encima de 85° durante 20 minutos. Luego se templó la mezcla en hielo durante 30 minutos y se la filtró. El producto, 3-tercibutilamino-4,5-dimetilisoaxazol, se lavó con tres porciones de 75 cc de agua fría; rendimiento 54 g, punto de fusión 128-130°.
25. Este producto contenía una pequeña proporción



(5 a 10%) de 5-tercibutilamino-3,4-dimetilisoazol, que pudo distinguirse mediante N.M.R. y T.L.C. (sílice fluorescente con acetato de etilo/benceno, 1:3). Una muestra para análisis cristalizada en etanol diluído fundió a 131-133°.

5. c) Se sometio a reflujo durante 1 hora 3-tercibutilamino-4,5-dimetilisoazol (40 g) con ácido clorhídrico 6-n (200 cc), bajo una trampa, para eliminar el cloruro de butilo terciario a medida que se formaba. El baño de aceite se mantuvo a 150°. El cloruro de butilo terciario (17 g) se
10. recogió casi todo en los primeros 15 minutos. Se destiló el ácido clorhídrico en vacío, con una temperatura de 75° para el baño y en el curso de 30 minutos, se disolvió el residuo en agua (40 cc) y se filtró. Agitando y refrigerando a menos de 30°, se añadió a gotas hidróxido
15. sódico acuoso al 50% en peso (25 cc), hasta precipitación completa del producto, y se basificó fuertemente la mezcla. Después de templar, se filtró el producto, 3-amino-4,5-dimetilisoazol, y se le lavó con dos porciones de 10 cc de agua fría; rendimiento 19,6 g, punto de fusión 114-116°.
20. Recristalizando en 60 cc de agua y decolorando con carbón, el punto de fusión permanecio invariable; rendimiento 17,1 g.

La separación del grupo butílico terciario del 3-tercibutilamino-4,5-dimetilisoazol se produjo con ácido clorhídrico concentrado, a la temperatura ambiente, con ácido sulfúrico concentrado, a temperaturas más bajas, y por último

25.



325146

= 13 =

con ácido clorhídrico diluido. En general, la mayor parte de la desalquilación se produjo al cabo de 5 a 10 minutos de reflujo.

EJEMPLO 5.

5. A 52,6 g de ácido sulfúrico al 95% en un matraz de 200 cc y tres tubuladuras, provisto de agitador, embudo de goteo y termómetro y refrigerado por medio de un baño de hielo y sal, se agregaron 24,9 g de 5-metilisoxazol, agitando de manera que la temperatura se mantuviera a 5-10° durante unos 20 minutos. Prosiguiendo la refrigeración y la agitación, se agregaron luego 22,2 g de butanol terciario, a 8-10° y en el curso de unos 15 minutos, mientras se calentaba muy suavemente el embudo de goteo por medio de una cinta calefactora, con el fin de impedir la solidificación del butanol terciario. Se agitó la mezcla durante 10 minutos más a 8-10° manteniendo esta temperatura por descenso parcial del baño refrigerador. Por último, se apartó el baño y se dejó que la mezcla se calentara espontáneamente, lo que hizo que la temperatura subiera hasta un máximo de 41° al cabo de 13 minutos. Después de 7 minutos más, la temperatura descendió a 37°C y entonces se agitó y calentó la mezcla en un baño de aceite a 95-100°, que mantuvo una temperatura interna de 85-90° durante 2 horas. Luego se enfrió la mezcla



- por debajo de 50° y se la paso, con agitación, a un matraz de 2 litros que contenían 21,0 g de clorhidrato de hidrocilamina, 450 cc de agua fría (5°) y 180 g de hielo triturado. En este punto no quedó hielo ninguno y se obtuvo una temperatura de -2°. Se añadieron a esta solución ácido 111 g de bicarbonato sódico, en porciones y en el curso de 30 minutos (efervescencia). Sin necesidad de refrigeración externa, la temperatura se mantuvo por debajo de 6°. El pH de la solución en este punto era de 7 aproximadamente. A continuación se calentó la mezcla a 65° durante 12 minutos por medio de un baño de aceite mantenido a unos 85°. Después se mantuvo durante 20 minutos una temperatura interna de 65-70°, se añadieron de una vez 9,0 g de ácido acético y se prosiguieron la agitación y el calentamiento a 70° (temperatura interna) durante 20 minutos. Antes de la adición del ácido acético aparecieron algunos cristales del compuesto 3-tercibutilamino, pero la mayor parte de éste se presentó después. Por último, se enfrió la mezcla, se la filtró, se lavaron los cristales por tres veces con 50 cc de agua fría y se secaron en un secador de vacío sobre hidróxido potásico. El rendimiento de 3-tercibutilamino-5-metilisoxazol bruto, de punto de fusión 100-101°, ascendió a 36,0 g. Para recristalización, 31,0 g del material bruto se disolvieron en 39 cc de etanol caliente y se trataron con 37 cc de agua caliente. De este modo se obtuvieron 29,1 g, de punto de fusión 101-102°.
- 5.
  - 10.
  - 15.
  - 20.
  - 25.



La conversión en 3-amino-5-metilisoxazol se efectuó tal como se ha descrito antes.

EJEMPLO 6.

- A 34,6 g de ácido sulfúrico al 95% en un matraz provisto de agitador, embudo de goteo y termómetro y refrigerado por medio de un baño de hielo y sal, se añadieron 16,6 g de 5-metilisoxazol agitando a temperatura de 0 a 2º, durante 37 minutos. Prosiguiendo el enfriamiento y la agitación, se añadieron, en el curso de 8 minutos y a temperatura de 0 a -4º, 18,5 g de cloruro de butilo terciario. Se apartó el baño refrigerador y se dejó que la temperatura subiera hasta 23º durante unos 20 minutos. Después se aplicó al matraz un condensador de reflujo y se le calentó por medio de un baño de aceite, a 67-69º. La temperatura interna se mantuvo a unos 53º a causa del reflujo del cloruro de butilo terciario, que persistió en forma de fase insoluble hasta consumirse en la reacción. Durante este proceso se desprendió cloruro de hidrógeno. Se prosiguió el calentamiento por un total de 6,3 horas aproximadamente, con lo que la temperatura interna subió hasta 66º. Se apartó el baño y se dejó la mezcla en reposo durante 14 horas. Luego se la volvió a calentar por medio de un baño de aceite y agitando durante unas 2 horas a 85-88º (temperatura interna). A continuación se enfrió la mezcla hasta la temperatura ambiente y se la vertió en un matraz que contenía 14,0 g de clorhidrato de



- hidroxilamina, 160 cc de agua y 120 g de hielo. La solución ácida resultante se trato en porciones con 74 g de bicarbonato sódico, refrigerando por medio de un baño de hielo para que la temperatura interna no excediera de 10°. Se requirieron unos 20 minutos (efervescencia). Luego se calentó la mezcla por medio de un baño maría, mantenido de ordinario a 75°, de modo que la temperatura interna se regulara a unos 60-70° durante 15 minutos. En este punto se añadieron 6 cc de ácido acético y se prosiguió el calentamiento a 70° (temperatura interna) por 15 minutos más. Durante ambas fases del proceso de calentamiento aparecieron cristales de 3-tercibutilamino-5-metilisoxazol; pero éste se volvió más copioso después de la adición de ácido acético. Tras refrigeración hasta 20°, se filtró la mezcla, se lavaron los cristales con agua y se secaron en un secador de vacío sobre hidróxido potásico. De esta manera se obtuvieron 20,8 g de 3-tercibutilamino-5-metilisoxazol, de punto de fusión 101-102°. Para la recristalización, se disolvió el material en 25 cc de etanol caliente y se le trató con 25 cc de agua caliente; rendimiento 19,8 g, punto de fusión 101-103°.
- 5.
- 10.
- 15.
- 20.

La conversión en 3-amino-5-metilisoxazol se efectuó tal como se ha descrito antes.

EJEMPLO 7.

- a) Se añadió a gotas y agitando 5-metilisoxazol



- (16,6 g) a ácido sulfúrico al 95% (35,0 g), en un período de 15 minutos y refrigerando en un baño de hielo y sal para mantener la reacción a 5-10°. Se apartó el baño refrigerador y se hizo pasar isobutileno por la mezcla. La temperatura
5. de la reacción subió a 30-35° y se la mantuvo a este nivel mediante calentamiento suave de cuando en cuando. Al cabo de 50 minutos, cesó el rápido aumento inicial de peso (el peso se incrementó en 7,05 g). Se interrumpió entonces el aflujo de isobutileno y se calentó la mezcla reaccional en un baño
10. de aceite mantenido a unos 95°, durante 2 horas (temperatura de la reacción, 85-90°).

- Se enfrió la mezcla reaccional hasta 30° y se volvió a pesar isobutileno durante 35 minutos a 30-35°, durante 10 minutos mientras se calentaba la mezcla reaccional a
15. 50° y durante 2 horas más a 50°. En este tiempo se absorbió gradualmente isobutileno hasta un aumento total de peso de 10,22 g.

- b) Se dejó la mezcla en reposo a la temperatura ambiente durante la noche y luego se la vertió en una mezcla de agua
20. fría (300 cc), clorhidrato de hidroxilamina (14,0 g) y hielo (120 g). La temperatura de la mezcla reaccional descendió hasta 5°. En un período de 30 minutos se añadió entonces en porciones y con precaución bicarbonato sódico (74 g), neutralizando la mezcla reaccional a pH 7 aproxima-
25. damente. Sin necesidad de refrigeración externa, la neutra-



= 18 = 325146

lización se efectuó inmediatamente y la temperatura de la reacción subió tan sólo a 8°.

Se calentó la mezcla en un baño de aceite mantenido a unos 80°, durante 15 minutos, y en este tiempo la temperatura interna subió a 65°. A continuación se mantuvo la temperatura interna a 65-70° durante 20 minutos, se añadió de una vez ácido acético (6,00 g) y se prosiguió el calentamiento a 70° durante 20 minutos. Se enfrió la mezcla hasta 20°, se la filtró y se lavó el producto con tres porciones de 30 cc de agua fría; rendimiento bruto de 3-tercibutilamino-5-metilisoxazol, 23,3 g; punto de fusión, 97-99°.

Se disolvió el producto bruto en etanol caliente (35 cc) y se la cristalizó por adición de agua caliente (35 cc); rendimiento, 19,5; punto de fusión, 100-101°.

15. c) La conversión en 3-amino-5-metilisoxazol puede efectuarse tal como se ha descrito antes.



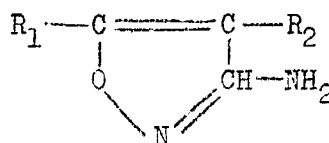
325146

REIVINDICACIONES

Descrito el presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones con prioridad de la solicitud de patente estadounidense

5. serial nº 446.103 del 6 de Abril de 1965.

1. Un procedimiento para la preparación de aminoisoxazoles de la fórmula



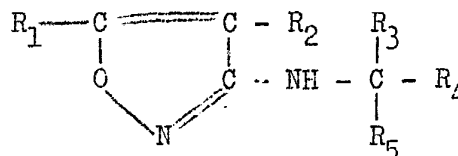
V

10.

en la que  $R_1$  es alquilo inferior y  $R_2$  es hidrógeno o alquilo inferior,

caracterizado porque consiste en hacer reaccionar un compuesto de la fórmula

15.



IV



on la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado expuesto antes, mientras que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son alquilo inferior,

con un ácido mineral.

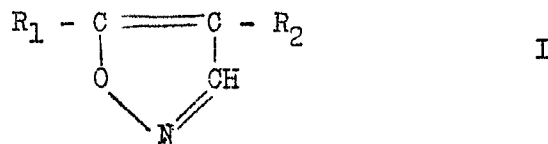
5. 2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado en que R<sub>1</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> son metilo, en tanto que R<sub>2</sub> es hidrógeno o metilo.

3. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado en que el compuesto de la fórmula IV se trata con ácido clorhídrico,

10.

4. Un procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que el compuesto de la fórmula IV se prepara por reacción de un compuesto de la fórmula

15.



on la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> tienen el significado expuesto antes,

20.

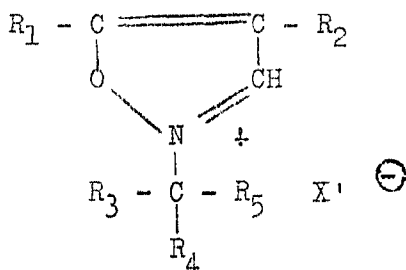
con isobutileno o con un compuesto de la fórmula





en la que R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> y R<sub>5</sub> tienen el significado expuesto antes, mientras que X es yodo, cloro, bromo, OH, ClO<sub>4</sub> o un alcosulfato inferior, en presencia de un ácido mineral, para formar un compuesto de la fórmula

5.



III

10.

en la que R<sub>1</sub> a R<sub>5</sub> tienen el significado expuesto antes, mientras que X' es X o el anión del citado ácido mineral,

y reacción del compuesto de la fórmula III con hidroxilamina en presencia de una base, para formar un compuesto de la fórmula IV.

15.

5. Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que el compuesto de la fórmula I se hace reaccionar con cloruro de butilo terciario, y el compuesto de la fórmula IV se trata con ácido mineral.

20.

6. Un procedimiento según la reivindicación 4, caracterizado en que X es yodo y la reacción entre el compuesto de la fórmula I y el compuesto de la fórmula II se efectúa en ausencia de ácido mineral.

325146



7. Un procedimiento para la preparación de aminoisoxazoles.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 22 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, a 5 Abril 1966

p. a. **JAI ME ISERN**

R. P.

Firmado: LUIS REY PADILLA