

Case 2194<sup>+</sup>



327480

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

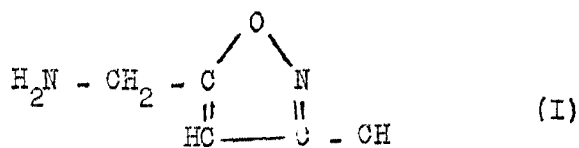
por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE 3-HIDROXI-5-AMINOMETIL-ISOKAZOL (5-AMINOMETIL-3-ISOKAZOLOL)" a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

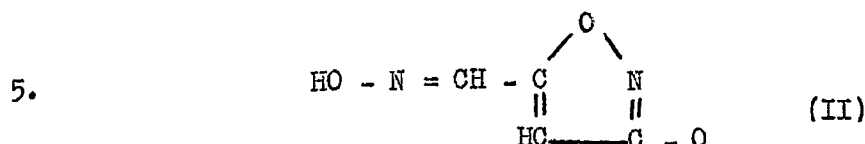
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de un derivado de isoxazol con propiedades valiosas farmacológicamente. Se ha hallado que el 3-hidroxi-5-aminometil-isoxazol (5-aminometil-3-isoxazolol) de la fórmula I

5.



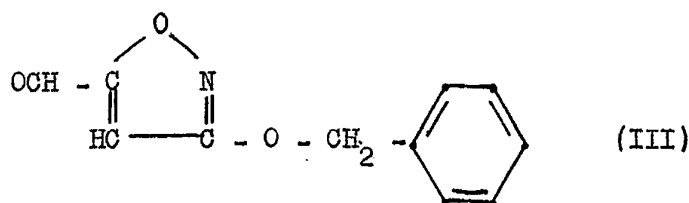


asi como sus sales de adición de ácido, pueden prepararse reduciendo la 3-hidroxi-5-isoxazolcarboxaldehido-oxima de la fórmula II,



- La reducción se efectua de preferencia mediante diborano, que puede utilizarse como tal o puede formarse in situ a partir de un hidruro de boro alcalinometálico y cloruro aluminico, a temperatura ambiente o a temperatura moderadamente elevada. Como medio reaccional se utiliza, por ejemplo, un disolvente orgánico que contiene oxígeno de éter, como el tetrahidrofurano, dioxano, éter dietílico o éter dibutílico, o la piridina. Además pueden entrar en consideración como agentes de reducción, por ejemplo, el hidruro de litio-aluminio en uno de los disolventes orgánicos conteniendo oxígeno de éter previamente citados.

- La 3-hidroxi-5-isoxazol-carboxaldehido-oxima necesaria como materia de partida es un compuesto nuevo. Una sucesión reaccional conveniente para su preparación, que constituye en especial el objeto de la presente invención, parte del 3-benciloxi-5-isoxazolcarboxaldehido de la fórmula III,



5. Estos nuevos compuestos se obtienen de preferencia partiendo de los ácidos 3-bromo-5-isoxazolcarboxílico o 3-cloro-5-isoxazolcarboxílico conocidos (véase R. Fusco y S. Rossi, Redn. Ist. Lombardo Sci. Pt. I. Classe Sci. Mat. e Nat. 94 A, 729-740 (1960), CA 57, 16583 d,e, o bien P. Bravo, G. Gaudiano, 10. A. Quilico y A. Ricca, Gazz. Chim. Ital. 91, 47-64, bes. 60-63 (1961), CA 56, 12869 y siguientes) mediante reacción de los mismos con alcohol bencílico e hidróxido potásico en caliente y transformación del ácido 3-benciloxi-5-isoxazol así obtenido sobre su cloruro de ácido en la N,N-etilenamida y reducción de 15. la última con hidruro de litio-aluminio en éter.

- Se transforma el 3-benciloxi-5-isoxazolcarboxaldehído de la fórmula III mediante reacción con hidroxilamina en su oxima y se deja sobre esta última hidrógeno activado catalíticamente hasta fijación de la dosis en esencia equimolar y se 20. origina la producción de la 3-hidroxi-5-isoxazolcarboxaldehído-oxima. Por ejemplo, se efectúa la hidrogenólisis en presencia de carbono paladiado, otro catalizador de metal noble o níquel Raney en dioxano, tetrahidrofurano, etanol, metanol o acetato etílico, a temperatura ambiente y presión normal, o, si se desea 25. presión moderadamente elevada y/o temperatura débilmente elevada.

En caso deseado, se transforma en la sal correspon-



diente el 5-aminometil-3-isoxalol preparado según la invención con un ácido inorgánico u orgánico, como el ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metansulfónico, ácido 1,2-etandisulfónico, ácido 2-hidroxietansulfónico, ácido acético, ácido láctico, ácido oxálico, ácido succínico, ácido fumárico, ácido maléico, ácido málico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido salicílico, ácido fenilacético y ácido mandélico.

El 5-aminometil-3-isoxazolol y sus sales con ácidos aceptables farmacéuticamente actúan ya en dosis muy reducidas, inhibiendo sobre el sistema nervioso central. Muestran especialmente una potencialidad muy fuerte de acción narcótica así como una reducción de la motilidad, acciones catatónica y sedante, atenuación del temblor y acción antiemética.

El ejemplo que sigue explica más de cerca la realización del procedimiento según la invención, sin por ello limitar en modo alguno la extensión del invento. Las temperaturas están indicadas en grados celsius.

#### EJEMPLO

a) 1,02 g (5 milimoles) de 3-benciloxi-5-isoxazol-carbocaldehído, disueltos en 20 cc de metanol, son cedidos a una solución de 385 miligramos (5,5 milimoles) de clorhidrato de hidroxilamina en 5,5 cc de lejía de sosa l-n. Tras 15 horas de reposo, a 20°, la mezcla reaccional es diluída con 50 cc de agua y la substancia que precipita se filtra. Mediante

327480



recristalización del filtrado en 30 cc de tetracloruro de carbono se obtiene la 3-benciloxi-5-isoxazolcarboxaldehído-oxima, de punto de fusión 118-122°.

- b) 436 miligramos (2 milimoles) de 3-benciloxi-5-isoxazolcarboxaldehído-oxima, disueltos en 20 cc de dioxano, se hidrogenan durante 2 horas, a presión normal y a 20°, en presencia de 20 mg de carbón paladiado al 10%, con lo que se fijan 41,5 cc (1,85 milimoles, corregido) de hidrógeno. Tras filtración del catalizador, el filtrado es concentrado en vacío. El aceite viscoso que queda se muestra, según el espectro NMR, como 3-hidroxi-5-isoxazolcarboxaldehído-oxima casi pura, que puede utilizarse luego directamente.
- c) 193 miligramos (1,5 milimoles) de la 3-hidroxi-5-isoxazolcarboxaldehído-oxima bruta anterior, disueltos en 10 cc de tetrahidrofurano absoluto, se tratan con 5 cc de una solución 0,5 molar de diborano en tetrahidrofurano, y la mezcla se agita durante 90 minutos, a 20°. Luego se adicionan cuidadosamente 10 cc de tetrahidrofurano/agua (1:1) y se concentra en vacío hasta sequedad. El residuo así obtenido se trata con algunas gotas de ácido clorhídrico metanólico y 20 cc de metanol/tetrahidrofurano (1:1) y se filtra. Adicionando cuidadosamente trietilamina al filtrado, precipita el 3-hidroxi-5-aminometil-isoxazol como ion anfótero. Se filtra y se obtiene, tras cristalización en una mezcla de agua, metanol y tetrahidrofurano, 3-hidroxi-5-aminometil-isoxazol puro, de punto de fusión 175° (descomposición).

El 3-benciloxi-5-isoxazolcarboxaldehído necesario para la preparación de la 3-hidroxi-5-isoxazolcarboxaldehído-

327480



-Oxima puede prepararse como sigue:

d) 626 g (4,5 moles) de 2-(2-nitrovinil)-furano (preparado según J. Thiele y H. Landers, Ann. 369, 300 (1909), en 6,26 litros de ácido acético glacial y 3,13 litros de ácido bromhídrico al 48%, se calientan al baño de vapor durante 9 horas.

Tras la concentración a 3 litros en vacío, se diluye con 3 litros de agua, se calienta hasta ebullición, se trata con hyflo y carbono, y a continuación se filtra. Los cristales obtenidos al enfriar son separados mediante filtración. El filtrado se sacude cuatro veces con 500 cc cada vez de cloroformo y los extractos así obtenidos se reúnen con los cristales anteriores. La solución de cloroformo se seca sobre sulfato sódico y se concentra. Tras recristalización del residuo en benceno y ciclohexano, el punto de fusión del ácido 3-bromo-5-isoxazolpropiónico asciende a 102-106°.

e) 44 g (0,2 moles) de ácido 3-bromo-5-isoxazolpropiónico se disuelven en 440 cc de ácido sulfúrico concentrado y se tratan a 15-20° en aproximadamente 3 horas, bajo agitación y en forma de gotas, con una solución de 80 g (0,8 moles) de anhídrido crómico en 80 cc de agua.

La mezcla reaccional se vierte sobre 800 g de hielo y se extrae tres veces con 500 cc cada vez de éter. Los extractos etéreos reunidos son secados sobre sulfato magnésico y se concentran, y el residuo recristaliza en 500 cc de benceno-tolueno (1:1), con lo que se obtiene el ácido 3-bromo-5-isoxazolcarboxílico, de punto de fusión 170-175°. Se obtiene,

327480



de las aguas madres, una mezcla de producto final y producto de partida (3:2), que puede utilizarse en una oxidación subsiguiente. El ácido previamente citado puede también prepararse por ejemplo según R. Fusco y S. Rossi (Véase descripción).

5. f) 30,7 g (0,16 moles) de ácido 3-bromo-5-isoxazolcarboxílico y 27 g (0,48 moles) de hidróxido potásico, se agitan durante 2 horas, a 140°, en 540 cc de alcohol bencílico. Tras el enfriado se adicionan 1,5 litros de agua a la mezcla reaccional y se extrae con tres porciones de 1,5 litros cada vez de éter. La fase acuosa se hace hervir con carbono activo, se filtra y a continuación se trata con ácido clorhídrico concentrado. Los cristales que se precipitan son succionados, se lavan con agua, se secan y a continuación recristalizan en benceno. El ácido 3-benciloxi-5-isoxazolcarboxílico así
10. obtenido funde a 119-122°.
15. g) 13,1 g (60 milimoles) de ácido 3-benciloxi-5-isoxazolcarboxílico se calientan a reflujo, durante 12 horas, en 65 cc de cloruro de tionilo y 65 cc de tolueno. A 60° y presión reducida se destilan, no solo el disolvente, sino
20. también los reactivos excedentes. El cloruro de ácido que queda se adiciona, a gotas, en 100 cc de éter absoluto bajo refrigeración de hielo y agitación, a una solución de 2,6 g (60 milimoles) de etilenimina y 6,3 g (62,5 milimoles) de trietilamina en 150 cc de éter absoluto. Después de 30 minutos de reacción a 0° se deja afluir, en forma de porciones,
25. a la solución originada de 3-benciloxi-N,N-etilen-5-isoxazolcarboxamida, una suspensión de 1,14 g (30 milimoles)

327480



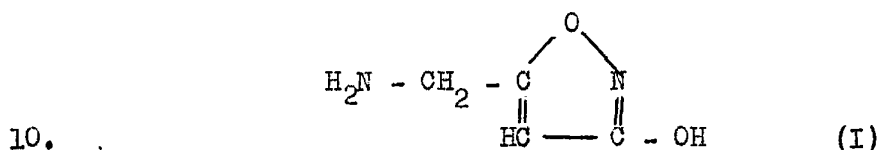
de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de éter, se agita toda-  
vía durante 30 minutos, a 0°, y luego se adicionan a gotas  
200 cc de ácido sulfúrico 2-n. La solución reaccional se  
filtra mediante hyflo, se separa la fase etérea, se lava dos  
5. veces con solución de bicarbonato sódico 1-n, se seca sobre  
sulfato magnésico y se concentra. El 3-benciloxi-5-isoxazol-  
carboxaldehído que queda, cristaliza. Es uniforme según la  
cromatografía de capa delgada así como en el espectro NMR y  
puede ser utilizado luego directamente.



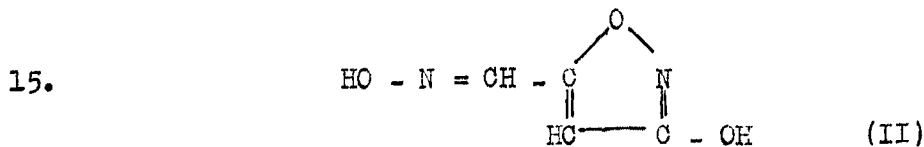
NOTA 327480

Descrito el objeto del presente invento, se declaran nuevas y de propia invención las siguientes reivindicaciones, con prioridad de la solicitud de patente suiza nº 7881/65 del 3 junio 1965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de 3-hidroxi-5-aminometil-isoxazol (5-aminometil-3-isoxazolol) de la fórmula I



y de sus sales de adición de ácido, caracterizado porque la 3-hidroxi-5-isoxazolo-carboxaldehído-oxima de la fórmula II



20. se reduce y el producto reaccional de la fórmula I se transforma, en caso deseado, en una sal con un ácido inorgánico u orgánico.

327480



2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque como agente de reducción se utiliza diborano en un disolvente orgánico conteniendo oxígeno de éter o en piridina.

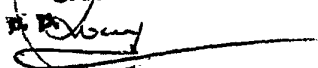
3. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la preparación de la 3-hidroxi-5-isoxazolcarboxal.. dehidro-oxima, se transforma la 3-benciloxi-5-isoxazolcarboxaldehído en su oxima y sobre esta última se deja actuar hidrógeno activado catalíticamente hasta fijación de la dosis esencialmente equimolar.

10. 4. Procedimiento para la preparación de 3-hidroxi-5--aminometil-isoxazol (5-aminometil-3-isoxazolol).

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de 10 hojas foliadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación especificada en el índice.

15.

Madrid, a 2 de Junio de 1966  
p.a.

**JAIMÉ ISERN**  
  
Firmado: JOSÉ RODRÍGUEZ