



327502

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

por "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS DE ISOXAZOL", a favor de la firma suiza J.R. GEIGY, A.G., residente en BASILEA (Suiza).

= . =

MEMORIA DESCRIPTIVA

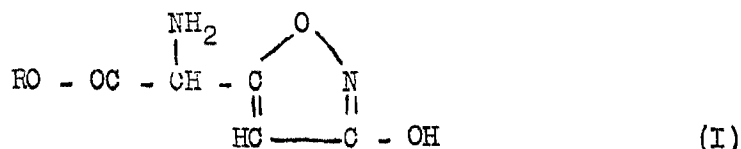
La presente invención se refiere a un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoxazol, a estos compuestos y a sus sales como nuevas materias, así como a nuevos medicamentos que las contienen, y a su utilización.

5. Se ha hallado, sorprendentemente, que el éster alquílico inferior del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-isoxazolacético hasta ahora desconocido, que corresponde a la fórmula



general I,

327502



5. en la que
- R significa un radical alquílico inferior, así como sus sales de adición de ácido, ya actúan en dosis muy reducidas, inhibiendo sobre el sistema nervioso central, En especial muestran una fuerte potencialidad narcótica, 10. atenuación de la motilidad, acciones catatónica y sedante, atenuación del temblor así como acción antiemética. Son apropiados para, ^{por} ejemplo, el tratamiento de somnipatía y de estados de angustia y agitación, de diferentes orígenes.

15. En los compuestos de la fórmula general I, R está materializada por ejemplo por el radical metílico, etílico, n-propílico, isopropílico, n-butílico, isobutílico, butílico secundario, tercibutilo, n-pentílico, isopentílico o n-hexílico.

20. Para la preparación de los compuestos de la fórmula general I se transforma el ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-isoxazolacético según los métodos de por sí conocidos para la transesterificación de los aminoácidos, en sus ésteres alquílicos inferiores. Por ejemplo, se transforma el ácido citado con un alcohol inferior en presencia de un agente de 25. condensación ácido, como el ácido clorhídrico o el ácido

327502



- sulfúrico concentrado, de un ácido sulfónico aromático, como el ácido p-toluensulfónico o el ácido bencensulfónico, además cloruro de tionilo o cloruro sulfonílico a temperatura ambiente o a temperatura débilmente elevada. Como medio reaccional se utiliza de preferencia un exceso en alcohol reaccionante.
5. Se puede preparar primero, en la forma indicada, el éster metílico o el éster etílico y transesterificarlo seguidamente a continuación con una dosis relativamente elevada de los alcoholes inferiores que corresponden a la definición de R
10. que entran en consideración. Por ejemplo, puede hervirse parcialmente a reflujo el éster metílico o el éster etílico en un propanol, butanol, pentanol o hexanol, en presencia de un catalizador, como por ejemplo el metilato sódico o el isopropilato aluminico.
15. Para la preparación de ésteres alquílicos terciarios inferiores puede hacerse reaccionar en un disolvente el ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-isoxazolacético por ejemplo con 2-metil-1-propeno (isobutileno) con 2-metil-2-buteno o 2-metil-1-buteno en presencia de un ácido mineral fuerte, como por
20. ejemplo el ácido sulfúrico concentrado.
- Disolventes apropiados son, por ejemplo, los glicoles, como el etilenglicol, o flúidos del tipo éter, como el éter dimetílico de etilenglicol.
- El ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-isoxazolacético
25. utilizado como materia de partida, cristaliza en agua como hidrato, de punto de fusión 144-145°. Una sucesión reaccional conveniente para su preparación parte, por ejemplo, de los



- ácidos 3-bromo-5-isoxazolcarboxílico o 3-cloro-5-isoxazolcarboxílico conocidos, que son preparables según R. Fusco y S. Rossi, Rend. 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, A. Quilico y A. Ricca, Gazz. Chim. Ital. 91, 47-64, bec. 60-63 (1961), CA 56, 12869 y siguientes, o mediante oxidación del ácido 3-bromo-5-isoxazolpropiónico o del ácido 3-cloro-5-isoxazolpropiónico descritos por J. Thiele y H. Landers, Ann. 369, 300 y siguientes (1909). La sucesión reaccional citada se explica más de cerca en el Ejemplo.
- 5.
- 10.

- En caso deseado, el éster alquílico inferior preparado según la invención del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-isoxazolacético se transforma en las sales de adición correspondientes con ácidos inorgánicos u orgánicos, como el ácido clorhídrico, el ácido bromhídrico, el ácido sulfúrico, el ácido fosfórico, el ácido metansulfónico, el ácido 1,2-etandisulfónico, el ácido 2-hidroxi-etansulfónico, el ácido acético, el ácido láctico, el ácido oxálico, el ácido succínico, el ácido fumárico, el ácido maléico, el ácido málico, el ácido tartárico, el ácido cítrico, el ácido benzoico, el ácido salicílico, el ácido fenilacético o el ácido mandélico. En tanto en que en la esterificaciones de acuerdo con la invención a causa de la utilización de un ácido, por ejemplo el ácido clorhídrico, como agente de condensación se aislan sales inmediatamente, que contienen un componente ácido aceptable farmacéuticamente, aquellas pueden liberarse también directamente, es decir sin lavarse, purificándose luego, por ejemplo recristalizan, y se
- 15.
- 20.
- 25.



utilizan como materia activa.

- Los ésteres alquílicos inferiores del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-isoxazolacético y sus sales de adición con ácidos inorgánicos y orgánicos, pueden administrarse oral, 5. rectal o parentéricamente, en especial en forma intramuscular. Como sales son apropiadas para la aplicación terapéutica aquellas con ácidos inorgánicos y orgánicos tolerables farmacéuticamente, es decir con ácidos que en las dosificaciones que entran en consideración no muestran acción fisiológica particular. 10. Por ejemplo, puede entrar en consideración las sales con los ácidos arriba citados como materia activa en lugar de los derivados de isoxazol básicos libres.

- Las dosis diarias de los derivados de isoxazol de la fórmula general I o de las sales no nocivas farmacéuticamente de los mismos, se hallan entre 1 y 50 miligramos para 15. pacientes adultos. Formas de dosificación unitaria apropiadas, como grageas, tabletas, supositorios o ampollas, contienen de preferencia 1-25 miligramos de un derivado isoxazol de la fórmula general I o una sal del mismo tolerable farmacéuticamente. 20. céuticamente.

- Las formas unitarias de dosis para la aplicación peroral contienen como materia activa de preferencia entre 1% y 80% de un derivado de isoxazol de la fórmula general I, o una sal del mismo tolerable farmacéuticamente. Para su preparación se combina la materia activa por ejemplo con vehículos sólidos en forma de polvo, como lactosa, sacarosa, sorbita, 25. manita; almidones, como almidón de patata, almidón de maíz o

327502



- amilopectina, además polvo de laminaria o polvo de pulpa cítrica; derivados de celulosa o gelatina, eventualmente bajo adición de aglutinantes, como el estearato magnésico o el estearato cálcico, o polietilenglicoles (Carbowaxen) de peso molecular apropiado, para tabletas o para núcleos de grageas; estos últimos se recubren por ejemplo con soluciones de azúcar concentrado, que, por ejemplo, pueden todavía contener goma arábiga, talco y/o anhídrido titánico o con una laca disuelta en disolventes o mezclas de disolventes orgánicos fácilmente fluidos. Estos recubrimientos pueden llevar adicionados colorantes, por ejemplo para reconocimiento de diferentes dosis de materia activa.
- 5.
- 10.

- Como formas de dosificación unitaria para la administración rectal pueden entrar en consideración, por ejemplo, supositorios que, en combinación con la materia activa, constan de un excipiente graso neutro, o también cápsulas rectales de gelatina, que contienen una combinación de la materia activa con polietilenglicoles (Carbowaxen) de peso molecular apropiado.
- 15.

- Las ampollas para la administración parentérica, en especial intramuscular, contienen un derivado de isoxazol de la fórmula general I o una sal soluble en agua de uno de tales derivados, en una concentración preferente de 0,1-2%, eventualmente junto con agentes de estabilización y substancias tampón apropiadas, y en solución acuosa.
- 20.
- 25.

Las tabletas pueden prepararse, por ejemplo, en la forma siguiente:



- a) 10,0 g de clorhidrato del éster etílico del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-isoxazolacético, 30,0 g de lactosa y 5,0 g de Aerosil no prensado (ácido silícico altamente dispersado) se mezclan, se humedece la mezcla con una solución de 5,0 g de gelatina y 7,5 g de flicerina en agua destilada y se granula mediante un tamiz. El granulado se seca, se tamiza y se mezcla cuidadosamente con 3,5 g de almidón de patata, 3,5 g de talco y 0,5 g de estearato magnésico. La mezcla se prensa para formar 1000 tabletas de 65 mg de peso cada una, y 10 mg de contenido de materia activa (clorhidrato).
- 5.
- 10.

En lugar del clorhidrato del éster metílico pueden utilizarse, por ejemplo, asimismo el clorhidrato de éster metílico o las bases libres correspondientes.

- b) Para la preparación de ampollas se disuelven, por ejemplo, 1,0 g de clorhidrato del éster metílico del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-isoxazolacético y 2,2 g de glicerina en agua destilada, para llegar a 200 cc. La solución obtenida da 100 ampollas de 2 miligramos con 10 mg cada una (0,5%) de contenido de materia activa (clorhidrato).
- 15.

- Si la dosis de materia activa se reduce a 200 mg, se obtienen 100 ampollas de 2 cc con 2 mg cada una (0,1%) de contenido de materia activa (clorhidrato).
- 20.

En lugar del clorhidrato del éster metílico también puede utilizarse el clorhidrato del éster etílico.

- Los ejemplos que siguen explican más de cerca la realización del procedimiento según la invención, sin por ello
- 25.

327502



limitar la extensión de la misma en modo alguno. Las temperaturas estén indicadas en grados celsius;

EJEMPLO 1

5. Una solución de 530 mg (3 milimoles) de hidrato del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-isoxazolacético en 20 cc de etanol saturado con ácido clorhídrico, se deja reposar a 20° durante 90 horas. Luego se concentra bajo vacío, se seca el residuo sobre hidróxido potásico sólido en el desecador y a continuación cristaliza en etanol absoluto, con lo que se obtiene el clorhidrato del éster etílico del ácido alfa-amino-10. -3-hidroxi-5-isoxazolacético, de punto de fusión 186-193°, bajo descomposición.

El ácido (hidrato) necesario en la materia de partida puede prepararse, por ejemplo, como sigue:

15. a) 30,7 g (0,16 moles) del ácido 3-bromo-5-isoxazolcarboxílico y 27 g (0,48 moles) de hidróxido potásico se agitan, a 140° durante 2 horas, en 540 cc de alcohol bencílico. Tras el enfriado se adicionan 1,5 litros de agua a la mezcla reaccional y se extrae en tres porciones de 1,5 litros cada una de éter. La fase acuosa se hace hervir brevemente con 20. carbono activo, se filtra y a continuación se trata con ácido clorhídrico concentrado. Los cristales precipitados se succionan, se lavan con agua, se seca y a continuación recristalizan en benceno. Con ello se obtienen el ácido 3-benciloxi-5-



-isoxazol-carboxílico, de punto de fusión 119-122°.

- b) 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. Se destilan, a 60° y presión reducida, no solo el disolvente sino también los reactivos excedentes. El cloruro de ácido bruto que permanece se adiciona, a gotas, en 100 cc de éter absoluto bajo refrigeración con hielo y agitación, a una solución de 2,6 g (60 milimoles) de etilenimina y 6,3 g (62,5 milimoles) de trietilamina. Tras 30 minutos de reacción a 0°, se deja afluir, en porciones, a la solución así originada de la N,N-etilen-3-benciloxi-5-isoxazolcarboxamida, una suspensión de 1,14 g (30 milimoles) de hidruro de litio-aluminio en 100 cc de éter, se agita todavía 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, la fase etérica se separa, se lava dos veces con solución de bicarbonato sódico 1-n, se seca sobre sulfato magnésico y se concentra.

- El 3-benciloxi-5-isoxazolcarboxaldehído que queda, cristaliza. La substancia es uniforme según la cromatografía de capa delgada así como en el espectro NMR, y puede utilizarse luego directamente.

- c) 12,2 g (60 milimoles) de 3-benciloxi-5-isoxazolcarboxaldehído se tratan con 6,5 g de ácido cianhídrico al 10% y 10 mg de cianuro sódico. Después de 10 minutos se dispone una reacción exotérmica bajo congelación de



- la mezcla reaccional. Se deja reposar la mezcla durante 12 horas, luego se disuelven 200 cc de éter absoluto, la solución se trata con carbono activo y se filtra. Se evapora el éter bajo presión reducida y se obtiene la cianhidrina de
5. 3-benciloxi-5-isoxazolcarboxaldehído, de punto de fusión 92-98°, que puede utilizarse a continuación directamente. Recristalizando en benceno-ciclohexano (1:1) asciende el punto de fusión a 102-103°.
- d) En una solución de 14 g (60 milimoles) de
10. cianhidrina bruta de 3-benciloxi-5-isoxazolcarboxaldehído en 140 cc de etanol absoluto, se hacen pasar, bajo refrigeración con hielo, 33 g (900 milimoles) de ácido clorhídrico. En el término de 2 horas se congela la solución para formar una pasta espesa, que se deja reposar durante 48 horas a 20°.
15. Luego se evapora el disolvente bajo presión reducida, el clorhidrato del éster iminoetílico del ácido 3-benciloxi-5-isoxazolglucónico bruto que queda se trata con 100 cc de agua y el aceite amarillo claro que se origina es fijado en éter/benceno (1:1). La fase orgánica se lava con agua, solución de bicar-
20. bonato sódico 1-n, y nuevamente con agua; se seca sobre sulfato magnésico y se evapora bajo presión reducida. Como residuo permanecen cristales amarillos claros de éster etílico del ácido 3-benciloxi-5-isoxazolglucónico, de punto de fusión 49-55°.
25. e) 11,4 g (60 milimoles) de cloruro de p-toluen-sulfonilo en 50 cc de colidina simétrica se adicionan, bajo refrigeración de hielo, a una solución de 15,0 g (54 milimoles)



- de éster etílico del ácido 3-benciloxi-5-isoxazolglucólico en 20 cc de colidina simétrica y se deja reposar durante 24 horas a 5°. La pasta de color rojo espesa que se origina se disuelve, bajo refrigeración de hielo, en 1 litro de ácido clorhídrico 1-n y 500 cc de éter, se separa la fase orgánica y se lava con ácido clorhídrico 1-n, agua, solución de bicarbonato sódico 1-n y nuevamente con agua, antes de secarla sobre sulfato magnésico y se evapora bajo presión reducida. El residuo, 19,2 g de una mezcla de cristal y aceite rojo-violeta,
5. se disuelve en 50 cc de benceno y se cromatografía en 300 g de gel silíceo. Se eluye, mediante ciclohexano con un poco de cloruro de ácido p-toluensulfónico y benceno-cloroformo (1:1), el p-toluensulfonato del éster etílico del ácido 3-benciloxi-5-isoxazolglucólico deseado, que muestra, tras recristalización en hexano, un punto de fusión de 75-78°.
10. f) 10,8 g (25 milimoles) de p-toluensulfonato de éster etílico del ácido 3-benciloxi-5-isoxazolglucólico y 5,5 g (50 milimoles) de bromuro sódico se agitan, durante 3 horas a 30°, en 100 cc de sulfóxido dimetílico. Se vierte
20. luego la mezcla en 1 litro de agua helada y se extrae tres veces con 500 cc cada vez de éter-benceno (1:1). Las fases orgánicas reunidas se lavan con 300 cc de agua, se secan sobre sulfato magnésico y se evapora. El residuo, 8,3 g de un aceite teñido de color naranja, se carga con 50 cc de benceno
25. sobre 100 g de gel silíceo y se eluye con ciclohexano y también benceno. Tras evaporación de la fracción bencénica se obtiene el éster etílico del ácido 3-benciloxi-alfa-bromo-5-isoxazolacético, $n_D^{21} = 1,5458$.



- g) 2,0 g (5,9 milimoles) de éster etílico del ácido 3-benciloxi-alfa-bromo-5-isoxazolacético se agitan, durante 15 horas y a 30°, en 20 cc de ácido bromhídrico al 48% y 30 cc de ácido acético glacial. El ácido acético se destila a 12 Torr y 30° en el término de 1 hora. El residuo se trata con 200 cc de agua y bicarbonato sódico sólido hasta reacción alcalina. Tras extracción por dos veces con 100 cc cada vez de éter, se regula de nuevo ácidamente con ácido bromhídrico al 48% y se extrae en le Kutscher-Steudel durante 20 horas con éter. La fase orgánica da, tras el secado sobre sulfato magnésico y evaporado, el ácido alfa-bromo-3-hidroxi-5-isoxazolacético bruto como aceite viscoso. Su estructura se garantiza mediante espectros de infrarrojos y NMR, así como mediante microtitración.
- h) 1,3 g (5,9 milimoles) de ácido alfa-bromo-3-hidroxi-5-isoxazolacético bruto se dejan reposar, durante 5 horas a 20°, en 28 cc de solución amoniaca concentrada. Se succiona bajo 12 Torr a 20° el amoníaco excedente, se trata el residuo con 60 cc de agua, un poco de carbono activo y celita, y se le filtra. El filtrado, amarillo claro, se evapora a 40° bajo presión reducida, se seca el residuo sobre anhídrido fosfórico y a continuación se agita con 20 cc de metanol y 20 cc de tetrahidrofurano. Tras filtración se obtiene el hidrato sal amónica del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-isoxazolacético, de punto de descomposición 120°. El ion anfótero-hidrato de punto de fusión 144-145°, se obtiene mediante



cromatografía en Amberlite IRC 50, bajo utilización de agua y ácido fórmico como agente de elución.

EJEMPLO 2

5. El éster metílico del ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-isoxazolacético y su clorhidrato se preparan de manera similar al ejemplo 1, bajo utilización de metanol en lugar de etanol. El clorhidrato funde, tras recristalización en metanol-éter, a 152-153°, bajo descomposición.

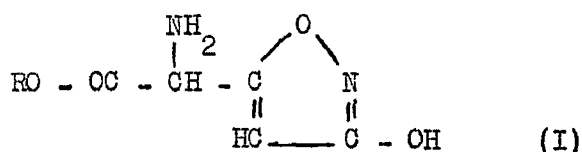


N O T A

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 7882/65 del 4 de Junio 1965.

5. 1. Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoxazol de la fórmula general I,

10.



en la que

15. R significa un radical alquílico inferior, así como sus sales de adición de ácido, caracterizado porque el ácido alfa-amino-3-hidroxi-5-isoxazolacético se transforma en un éster alquílico inferior según los métodos de por si conocidos para la esterificación de los alfa-aminoácidos, y si se desea, se transforma éste en una sal de adición con un ácido inorgánico u orgánico.

2. Procedimiento para la preparación de nuevos deri-

327502



vados de isoxazol.

Según se describe y reivindica en la presente memoria descriptiva que consta de quince hojas holiadas y escritas a máquina por una sola cara, acompañadas de la documentación

5. especificada en el índice,

Madrid, a 3 de Junio de 1966

p.a.

JAIME ISERN

E. P.

FRANCISCO REY PADILLA