



2-1

PATENTE DE INVENCION

Your Case Nº 21.386

338290

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la preparación de sales de isoxazolilpiridinio"

Solicitante: AMERICAN CYANAMID COMPANY,
entidad norteamericana, residente en
Berdan Avenue, Township of Wayne,
Estado de New Jersey, EE. UU. de A.

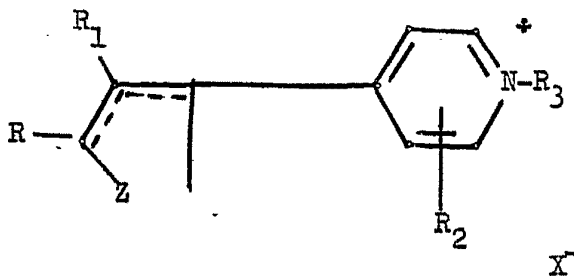
La presente invención se relaciona con nuevos compuestos orgánicos, y más particularmente se relaciona con sales de isoxazolilpiridinio, intermedarios para la preparación de estas sales, y métodos para prepararlas.

5.

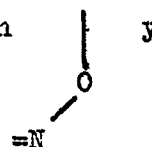
338290 -2-

21 MAR. 1968

Se puede ilustrar los nuevos compuestos de la presente invención mediante la siguiente fórmula:

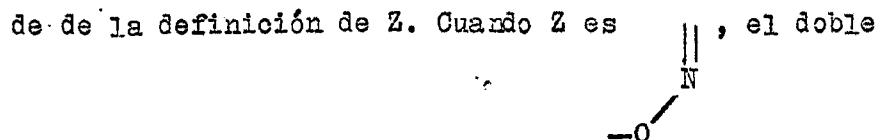


5. donde se elige R del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y trihaloalquilo inferior, se elige R_1 y R_2 del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, se elige R_3 del grupo que consiste en alquilo inferior, alquilo inferior, ar(inferior)alqueno, cicloalquilo(inferior)alquilo y alcóxido inferior(inferior)alquilo, Z es un radical trivalente elegido del grupo que consiste en
- 10.



and X is a pharmaceutically acceptable anion. The anion can be, for example, chloride, bromide, iodide and the like. The dotted line represents a double bond, the position of which depends on the definition of Z. When Z is

15.



double bond is found between R and R_1 , while when Z has the other meaning, the double bond is found



338290

tra en la otra posición.

En general, los compuestos son sólidos cristalinos solubles en agua.

Se puede preparar los compuestos de la

- 5. presente invención mediante cualquiera de dos sucesiones generales de reacción. Por ejemplo, se hace reaccionar una 1-(4-piridil)-1,3-alquildiona o una sal de 1-(4-piridil)-1,3-alquildiona con una sal de hidroxilamina, por ejemplo el clorhidrato, en un disolvente polar tal como agua o alcohol, a una temperatura de 25 a 100°C durante un tiempo de 1 min a
- 10. 24 hr, con o sin la adición de una base, tal como el carbonato de sodio, de manera de proveer ya sea una 4-(5-isoxazolil)piridina o una 3-oxima de 1-(4-piridil)-1,3-alquildiona. Cuando se forma una oxima, se
- 15. la convierte a una 4-(5-isoxazolil)piridina por tratamiento con un agente deshidratante, tal como cloruro de acetilo o ácido sulfúrico concentrado, a una temperatura de 0 a 100°C durante un tiempo de 1 min a
- 20. 24 hr. Se cuaterniza la 4-(5-isoxazolil)piridina a una sal de 4-(5-isoxazolil)piridinio, que es un compuesto abarcado por la presente invención, por reacción con un haluro de alquilo inferior, alqueno inferior, ar(inferior)alqueno, cicloalqueno(inferior)-
- 25. alquilo, o alcoxilo inferior(inferior)alquilo a una temperatura de 0 a 150°C con o sin un disolvente, tal como alcohol, durante un tiempo de 1 min a 24 hr en un recipiente abierto o una bomba herméticamente cerrada. Se puede hacer reaccionar también una
- 30. 1-(4-piridil)-1,3-alquildiona con un haluro de alquilo



- inferior a una temperatura de 0 a 150°C durante un tiempo de 1 min a 24 hr con o sin un disolvente, tal como alcohol, en un recipiente abierto o una bomba herméticamente cerrada para formar una sal cuaternaria, a la cual se cicla entonces con una sal de hidroxilamina, por ejemplo el clorhidrato en un disolvente polar tal como agua o alcohol a una temperatura de 25 a 125°C durante un tiempo de 1 min a 24 hr, a una mezcla separable de una sal de 4-(5-isoxazolil)piridinio y una sal de 4-(3-isoxazolil)piridinio.
- 5.
- 10.

Se puede preparar también los compuestos de la presente invención haciendo reaccionar una 1-(4-piridil)-1,3-alquildiona con una sal de hidroxilamina de manera de proveer una 3-oxima de 1-(4-piridil)-1,3-alquildiona, a la cual se convierte entonces a la sal cuaternaria con un agente alquilante tal como un haluro de alquilo inferior, alquenilo inferior, ar(inferior)alquenilo, cicloalquilo(inferior)alquilo, o alcoxilo inferior(inferior)alquilo. Se cicliza entonces esta sal cuaternaria a una sal de 4-(5-isoxazolil)piridinio por tratamiento con un ácido, tal como ácido clorhídrico, ácido acético o similar.

15.

20.

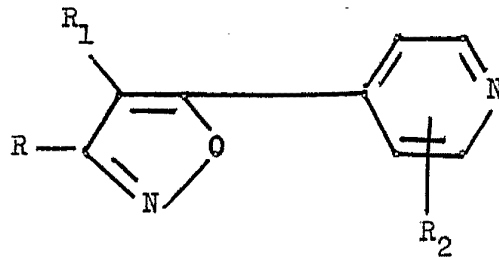
Las (isoxazolil)piridinas intermedias, antes de la cuaternización, son nuevos compuestos y son parte de lo abarcado por la presente invención. Se las puede ilustrar mediante la siguiente fórmula:

25.



-5-
338290

21 MAR 1958

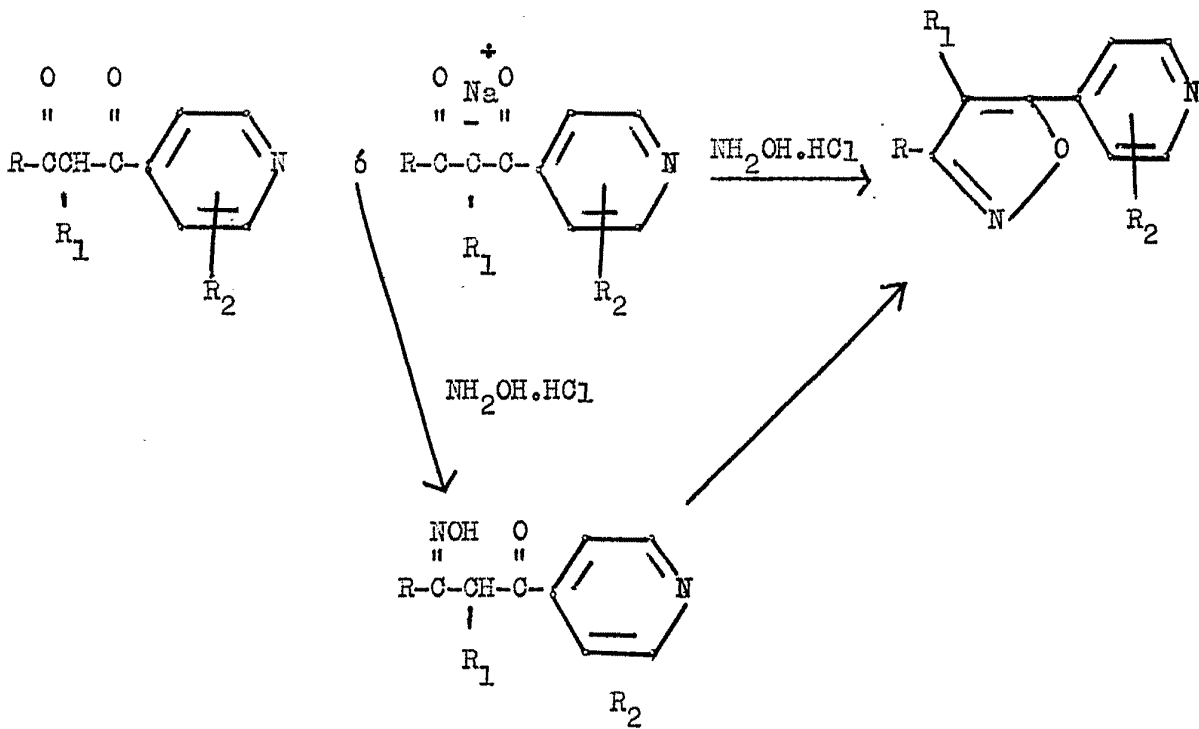


donde R, R₁ y R₂ están de acuerdo con lo definido más arriba.

A continuación se ilustra esquemáticamente estas reacciones.

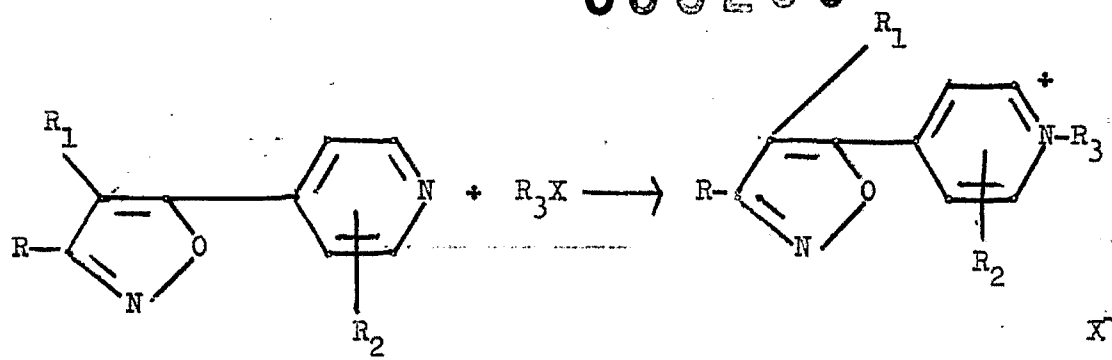
5.

METODO A

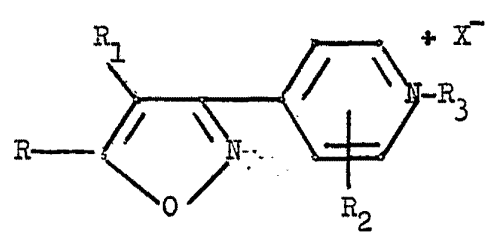
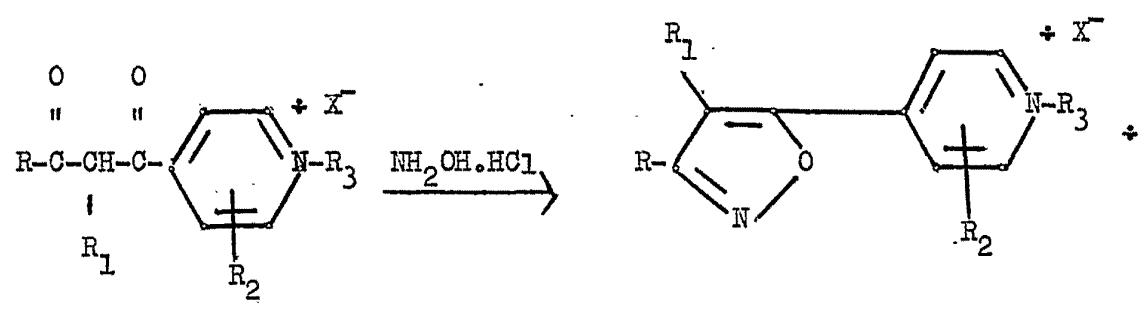
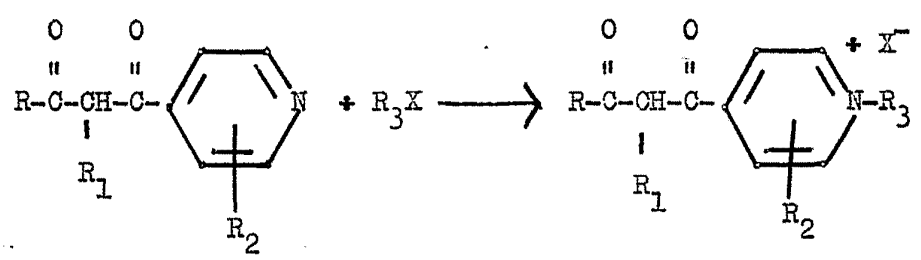




338290



METODO B

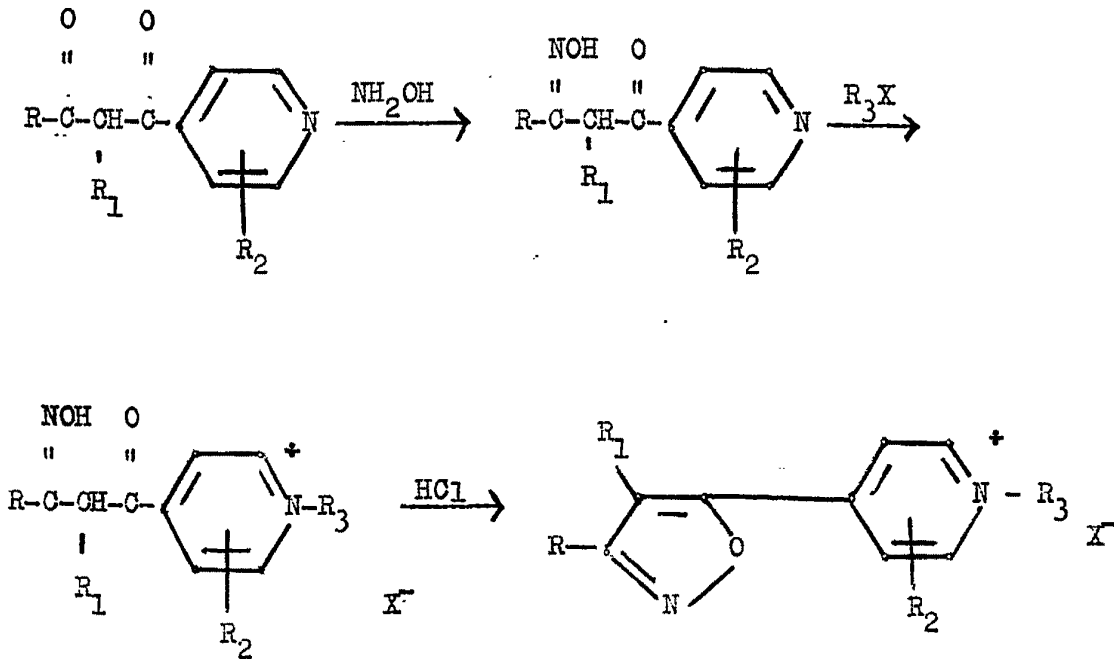




21 MAR 1956

METODO C

338290



donde R, R₁, R₂, R₃ y X están de acuerdo con lo definido más arriba.

Entre los compuestos de la presente invención se encuentran por ejemplo:

- 5. 4-(3-metil-5-isoxazolil)piridina, 4-(3-etil-5-isoxazolil)piridina, 4-(3-butilo terciario-5-isoxazolil)piridina, 4-(3-trifluormetil-5-isoxazolil)piridina, 4-(5-isoxazolil)piridina, cloruro de 1-metil-4-(4-metil-5-isoxazolil)piridinio, cloruro de 1-metil-4-(4-etil-5-isoxazolil)piridinio, cloruro de 1-metil-4-(3-etil-5-isoxazolil)piridinio, cloruro de 1-alil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio, cloruro de 1-metil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio, cloruro de 1-metil-4-(5-metil-3-isoxazolil)piridinio, cloruro
- 10.



- de 1-cinamil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio, yoduro de 1-cinamil-4-(5-isoxazolil)piridina, cloruro de 1-alil-4-(5-etil-3-isoxazolil)piridinio, cloruro de 1-metil-4-(3-butilo terciario-5-isoxazolil)piridinio, cloruro de 1-metil-4-(3-trifluorometil-5-isoxazolil)piridinio, cloruro de 1-(2-metoxietil)-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio, cloruro de 1-ciclopropilmetil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio, cloruro de 1,3-dimetil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio, cloruro de 1-metil-4-(4-metil-3-isoxazolil)piridinio, y similares.

- Los compuestos de la presente invención manifiestan actividad hipoglicémica, lo cual indica que son útiles como medicamentos para reducir los niveles de azúcar en la sangre. Cuando se administra los compuestos oralmente a pollos normales, se observa una reducción de los niveles de azúcar en la sangre. Además, cuando se los administra oralmente a ratones, a los cuales se hizo experimentalmente, diabéticos mediante tratamiento previo con alloxano, se reducen marcadamente los niveles de azúcar en la sangre. Esta reacción se produce a niveles de dosis considerablemente inferiores a las dosis para las cuales se hace notable la toxicidad. Contrariamente a esto, la tolbutamida, que es la droga antidiabética oral más ampliamente utilizada, carece de efecto en los ratones diabéticos por alloxano. Los resultados demuestran que los compuestos de la presente invención son útiles en el tratamiento de la diabetes en animales de sangre caliente.

338290



Se pueden usar los compuestos de la

presente invención en composiciones tales como tabletas; se mezcla el principal ingrediente activo con ingredientes convencionales formadores

5. de tabletas tales como almidón de maíz, lactosa, sacarosa, sorbitol, talco, ácido esteárico, estearato de magnesio, fosfato dicálcico, gomas, y materiales fraccionadamente similares como portadores o diluyentes farmacéuticos. Las tabletas o píldoras
10. de las nuevas composiciones pueden ser laminadas o formuladas de otra manera de manera de proveer una forma de dosis que ofrece la ventaja de una acción prolongada o retardada o una acción sucesiva prede-
15. terminada de la medicamentación incluida. Por ejemplo, la tableta o píldora puede comprender un componente de dosis interna y un componente de dosis externa, afectando éste último la forma de una envoltura encima del primero. Los dos componentes pueden estar separados por una capa entérica que sirve para
20. resistir la desintegración en el estómago y permite que el componente interno pase intacto al duodeno o que su liberación se vea retardada. Se puede usar una variedad de materiales para estas capas entéricas o recubrimientos, incluyendo estos materiales
25. una cantidad de poliácidos o mezclas de poliácidos con materiales tales como laca, laca y alcohol cetílico, acetato de celulosa y similares. Un recubrimiento entérico particularmente ventajoso comprende un copolímero de estireno-ácido maléico juntamente con materiales conocidos que contribuyen a
- 30.

-10- 338290



las propiedades entéricas del recubrimiento.

- Las formas líquidas a las cuales se puede incorporar la nueva composición de la presente invención para su administración, incluyen
5. emulsiones apropiadamente aromatizadas con aceites comestibles, tales como aceite de semilla de algodón, aceite de sésamo, aceite de coco, aceite de maní y similares, como así también elixires y vehículos farmacéuticos similares. Se requiere sus-
10. pensiones o soluciones estériles para uso parenteral. También son altamente deseables para el uso en inyecciones, las preparaciones isotónicas que contienen protectores apropiados.
- Bajo la expresión "forma de dosis" debe
15. entenderse aquí unidades físicamente discretas que son apropiadas como dosis unitarias para animales de sangre caliente, conteniendo cada unidad una cantidad predeterminada de material activo que se calcula que producirá el efecto terapéutico deseado
20. juntamente con el diluyente, portador o vehículo farmacéuticamente necesarios. Las especificaciones para las nuevas formas de dosis de la presente invención quedan determinadas por, y dependen directamente de, (a) las características únicas del material activo y el efecto terapéutico particular que
25. se desea lograr, y (b) las limitaciones que son inherentes en la técnica de formular un material activo de esta clase para uso terapéutico en animales de sangre caliente de acuerdo con lo descrito aquí, siendo éstas características de la presente invención.
- 30.

-11-338290



5. Ejemplos de formas apropiadas de dosis oral, de acuerdo con la presente invención, son tabletas, cápsulas, píldoras, paquetes de polvos, gránulos, sellos, cucharillas de té, goteros, ampollas, frascos, múltiplos segregados de cualquiera de las precedentes, y otras formas de acuerdo con lo aquí descrito.

10. Se describirá más en detalle la preparación de los compuestos de la presente invención con referencia a los siguientes ejemplos.

EJEMPLO I

Preparación de 4-(3-metil-5-isoxazolil)piridina

15. Durante 12 hr se calienta bajo reflujo una solución de 22 g (0,13 moles) de 4-acetoacetilpiridina, 14 g de clorhidrato de hidroxilamina, 14 g de carbonato de sodio, 150 ml de agua y 100 ml de etanol. Luego se dejan destilar de la mezcla 100 ml de disolvente, y se extrae entonces con benceno. Se concentra la solución bencénica bajo presión reducida hasta un sólido incoloro. La recristalización en ciclohexano provee 14 g (66%) de cristales incoloros, punto de fusión 62-65°C,

$\begin{matrix} \text{CH}_3\text{OH} \\ \backslash \\ \text{máx } 263 \text{ m}\mu. \end{matrix}$

EJEMPLO II -

Preparación de 4-(3-etil-5-isoxazolil)piridina

25. Durante 18 hr se calienta bajo reflujo una mezcla de 40,5 g (0,23 moles) de 1-(4-piridil)-1,3-pentanediona, 17,4 g de clorhidrato de hidroxil-



338290

-12-

21 MAR 1954

5. amina, 24,4 g de carbonato de sodio, 200 ml de agua y 100 ml de etanol. Luego se destila 100 ml de solvente y se extrae la mezcla con benceno. La concentración de la solución bencénica deja un líquido rojo al cual se cristaliza en hexano de manera de proveer cristales incoloros, punto de fusión

CH₃OH
48-49°C, λ máx 264 m μ .

EJEMPLO III -

Preparación de 4-(5-isoxazolil)piridina

10. A una solución de 103 g (0,6 moles) de sal de sodio de 1-(4-piridil)-1,3-propanodiona en 500 ml de agua se agrega 44 g de clorhidrato de hidroxilamina. Después de varios minutos se ajusta la solución a pH 8 mediante carbonato de sodio y
15. se recoge el sólido que se separa. La recristalización en metanol proporciona 52 g de cristales incoloros, punto de fusión 152-153°C con descomposición, de 3-oxima de 1-(4-piridil)-1,3-propanodiona.
20. Durante 2 hr se calienta bajo reflujo una mezcla de 38 g (0,22 moles) de 3-oxima de 1-(4-piridil)-1,3-propanodiona y 150 ml de cloruro de acetilo. Se destila el cloruro de acetilo en exceso y se retoma en agua el residuo, y se le alcaliniza con hidróxido de sodio. Se extrae la mezcla
25. con éter. La concentración de la solución etérea deja un sólido de color amarillo al cual se recristaliza en éter de manera de obtener 11 g de cristales



incoloros, punto de fusión 101-102°C.

EJEMPLO IV -

Preparación de 4-(3-trifluormetil-5-isoxazolil)piridina.

5. Durante 12 hr se calienta bajo reflujo una solución de 2,2 g (0,010 moles) de 1-(4-piridil)-4,4,4-trifluor-1,3-butanodiona, 0,7 g de clorhidrato de hidroxilamina, 20ml de etanol, 5 ml de agua y 0,7 g de carbonato de sodio, se concentra hasta un volumen de 5 ml y se diluye con agua. Se recristaliza el sólido, así separado, en alcohol isopropílico-agua de manera de proveer 1,85 g de prismas incoloros, punto de fusión 187°C, de 3-oxima de 1-(4-piridil)-4,4,4-trifluor-1,3-butanodiona.
- 10.
15. A 25 ml de ácido sulfúrico concentrado se agrega, a través de 15 min y con agitación, 10,0 g de 3-oxima de 1-(4-piridil)-4,4,4-trifluormetil-1,3-butanodiona. Se vierte la solución en agua enfriada con hielo y se la alcaliniza con hidróxido de sodio 10 N. Se recoge el sólido así separado y se le recristaliza en etanol-agua de manera de proveer prismas incoloros, cuyo punto de fusión es 82-83°C.
- 20.

EJEMPLO V -

Preparación de 3-metil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridina.

25. Durante 18 hr se calienta bajo reflujo una solución de 13,2 g (0,07 moles) de 4-acetoacetil-3-metilpiridina, 5,9 g de clorhidrato de hidroxilamina y 100 ml de etanol, se la concentra hasta un volumen de 15 ml, se la diluye con agua, se la alcali-
- 30.

338290



-14-

niza con carbonato de sodio y se la extrae con éter. Se evapora el éter y se cristaliza el aceite residual en pentano. La recristalización en éter provee cristales incoloros, punto de fusión 87-88°C,

5. λ CH₃OH
máx 263 m μ .

EJEMPLO VI -

Preparación de 4-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)piridina

10. Durante 12 hr se calienta bajo reflujo una solución de 17,7 g (0,10 moles) de 2-metil-1-(4-piridil)-1,3-butanodiona, 12 g de clorhidrato de hidroxilamina, 12 g de carbonato de sodio, 150 ml de agua y 100 ml de etanol. Se deja destilar entonces de la mezcla 100 ml de solvente, y se extraen entonces con éter. Se concentra la solución etérea
15. bajo presión reducida hasta un aceite que se solidifica por reposo. La recristalización en benceno-hexano provee cristales incoloros,

- λ CH₃OH
máx 265 m μ .

EJEMPLO VII -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio.

20. Durante 15 hr se calienta en una bomba a 100°C, una mezcla de 100 g (0,62 moles) de 4-(3-metil-5-isoxazolil)piridina y 350 ml de cloruro de metilo. Se deja evaporar el cloruro de metilo
25. en exceso, y se recristaliza el residuo en alcohol



isopropílico de manera de obtener 56 g (43%) de cristales incoloros, punto de fusión 248°C, con

descomposición, λ $\overset{\text{CH}_3\text{OH}}{\text{máx}} 293 \text{ m}\mu$.

EJEMPLO VIII -

5. Preparación de cloruro de 1-metil-4-(3-etil-5-isoxazolil)piridinio.

Durante 17 hr se calienta en una bomba a 95°C una mezcla de 8,7 g (0,05 moles) de 4-(3-etil-5-isoxazolil)piridina y 10 ml de cloruro de metilo. Se deja evaporar el exceso de cloruro de metilo y se recristaliza el residuo en alcohol isopropílico de manera de obtener cristales incoloros cuyo punto de fusión es 200-201°C, con descomposición.

EJEMPLO IX

15. Preparación de cloruro de 1-alil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio

Durante 1½ hr se calienta en una bomba a 80°C una mezcla de 10,0 g (0,062 moles) de 4-(3-metil-5-isoxazolil)piridina y 15 ml de cloruro de alilo. Se decanta el cloruro de alilo en exceso con respecto a un aceite oscuro que se forma, y se cristaliza este aceite en acetonitrilo de manera de obtener 6,5 g de cristales de color canela, punto de fusión 79-82°C. La recristalización proporciona agujas de color amarillo claro cuyo punto de fusión es 87°C, con descomposición.

20.

25.

EJEMPLO X -

- Preparación de bromuro de 1-n-propil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio.

338290



-16-

Durante 20 hr se calienta en una bomba a 100°C una mezcla de 3,2 g (0,02 moles) de 4-(3-metil-5-isoxazolil)piridina y 10 ml de bromuro de n-propilo. Se recoge el sólido que se forma, se le lava con éter y se le recristaliza en alcohol isopropílico de manera de proveer cristales incoloros que tienen un punto de fusión de 180-182°C.

5.

EJEMPLO XI -

Preparación de yoduro de 1-etil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio.

10.

Durante 2 hr se calienta bajo reflujo una solución de 3,20 g (0,02 moles) de 4-(3-metil-5-isoxazolil)piridina, 4,5 g de yoduro de etilo y 25 ml de etanol, y luego se concentra hasta sequedad. Se cristaliza el residuo en alcohol isopropílico de manera de proveer cristales amarillos, punto de fusión 193-194°C, con descomposición.

15.

EJEMPLO XII -

Preparación de bromuro de 1-ciclopropilmetil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio.

20.

Durante 1/2 hr se calienta sobre baño de vapor una solución de 3,20 g (0,02 moles) de 4-(3-metil-5-isoxazolil)piridina y 10 ml de bromuro de ciclopropilmetilo. Se forman dos capas, se separa la capa inferior y se la recristaliza en acetonitrilo de manera de proveer cristales incoloros cuyo punto de fusión es 165-166°C. con descomposición.

25.

EJEMPLO XIII -

Preparación de cloruro de 1-(2-metoxietil)-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio.

30.

338290

-17-

21 MAR 1964



5. Durante 19 hr se calienta sobre baño de vapor una mezcla de 3,2 g (0,02 moles) de 4-(3-metil-5-isoxazolil)piridina y 2 g de cloruro de 2-metoxietilo. Se trata la mezcla con éter y se agita el residuo alquitranado insoluble con acetona de manera de proveer 2,4 g de sólido de color canela cuyo punto de fusión es 76-77°C. La recristalización en alcohol isopropílico proporciona cristales blancuzcos, punto de fusión 73-74°C,

10.

λ CH_3OH
máx 293 μ .

EJEMPLO XIV -

Preparación de cloruro de 1-cinamil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio.

15.

Durante 45 min se calienta a 85°C una mezcla de 1,3 g (0,005 moles) de 4-(3-metil-5-isoxazolil)piridina y 1,5 g de cloruro de cinamilo. Se recristaliza el material sólido en acetonitrilo de manera de proveer cristales de color pajizo cuyo punto de fusión es 109-112°C.

20.

EJEMPLO XV -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(5-isoxazolil)piridinio.

25.

Durante 20 hr se calienta en una bomba a 90°C una mezcla de 2,5 g (0,017 moles) de 4-(5-isoxazolil)piridina y 20 ml de cloruro de metilo. Se deja evaporar el cloruro de metilo en exceso y se recristaliza el residuo sólido en acetonitrilo de manera de proveer 2,2 g (65%) de cristales incoloros,

338290

-18-

21



punto de fusión 182-183°C, con descomposición.

EJEMPLO XVI -

Preparación de yoduro de 1-metil-4-(5-isoxazolil)-piridinio.

5. Durante 20 hr se calienta bajo reflujo una solución de 0,5 g (0,03 moles) de 4-(5-isoxazolil)-piridina, 3 ml de yoduro de metilo y 20 ml de metanol. Se separa el solvente bajo presión reducida y se recristaliza el residuo en metanol de manera de proveer cristales de color canela, punto de fusión
10. 212-213°C, con descomposición.

EJEMPLO XVII -

Preparación de yoduro de 1-etil-4-(3-etil-5-isoxazolil)piridinio.

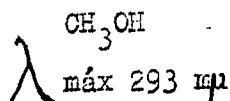
15. Durante 2 hr se calienta bajo reflujo una solución de 3,5 g (0,02 moles) de 4-(3-etil-5-isoxazolil)piridina, 4,5 g de yoduro de etilo y 25 ml de etanol, y luego se concentra hasta un aceite. La cristalización en alcohol isopropílico provee cristales de color amarillo, punto de fusión 154°C, con descomposición.
- 20.

EJEMPLO XVIII -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)piridinio.

25. Durante 18 hr se calienta en una bomba a 95°C una mezcla de 4,4 g (0,025 moles) de 4-(3,4-dimetil-5-isoxazolil)piridina y 10 ml de cloruro de metilo. Se deja evaporar el cloruro de metilo en exceso y se recristaliza el residuo en alcohol isopropílico de manera de proveer cristales incoloros,
- 30.

338290 21 MAR



EJEMPLO XIX -

Preparaci3n de cloruro de 1-metil-4-(3-trifluormetil-5-isoxazolil)piridinio.

5. Durante 4 hr se calienta en una bomba a 140°C una mezcla de 1,5 g (0,007 moles) de 4-(3-trifluormetil-5-isoxazolil)piridina y 5 ml de cloruro de metilo. Se deja evaporar el cloruro de metilo en exceso y se recristaliza el residuo s3lido en alcohol isopropilico de manera de proveer cristales incoloros, punto de fusi3n 230°C, con descomposici3n.
- 10.

EJEMPLO XXI -

Preparaci3n de cloruro de 1,3-dimetil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio.

15. Durante 18 hr se calienta en una bomba a 90°C una mezcla de 1,9 g (0,011 moles) de 3-metil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridina y 20 ml de cloruro de metilo. Se deja evaporar el cloruro de metilo en exceso, y se recristaliza el residuo s3lido en acetonitrilo de manera de proveer cristales incoloros, punto de fusi3n 246-247°C, con descomposici3n.
- 20.

EJEMPLO XXII -

Preparaci3n de bromuro de 1-n-propil-4-(3-etil-5-isoxazolil)piridinio.

25. Durante 18 hr se calienta en una bomba a 100°C una soluci3n de 3,5 g (0,02 moles) de 4-(3-etil-5-isoxazolil)piridina y 10 ml de bromuro de

338290 AR.



-20-

5. n-propilo. Se decanta el bromuro de n-propilo en exceso con respecto a un alquitrán que se forma, y se tritura éste último con acetona de manera de proveer cristales incoloros. La recristalización en alcohol isopropílico-éter proporciona agujas incoloras, punto de fusión 153°C.

EJEMPLO XXII -

Preparación de cloruro de 1-metil-4-acetoacetilpiridinio.

10. Durante 15 hr se calienta en una bomba a 95°C una mezcla de 5,0 g (0,03 moles) de 4-acetoacetilpiridina y 20 ml de cloruro de metilo. Se deja evaporar el cloruro de metilo en exceso y se lava con éter el residuo sólido, de manera que queda 4,9 g de cristales de color canela, cuyo punto de fusión es 192-196°C. La recristalización en alcohol isopropílico proporciona cristales de color canela, punto de fusión 197-198°C, con descomposición.

EJEMPLO XXIII -

20. Preparación de cloruro de 1-metil-4-(5-metil-3-isoxazolil)piridinio

25. Se calienta bajo reflujo con agitación durante 3 hr una mezcla de 100 g (0,47 moles) de cloruro de 1-metil-4-acetoacetilpiridinio, 35 g de clorhidrato de hidroxilamina y 1,25 lt de etanol, se agita luego a la temperatura ambiente durante 18 hr y finalmente se diluye con 2 lt de éter. Se recristaliza el sólido, que se separa, en alcohol isopropílico-éter de manera de proveer 52 g de sólido incoloro, punto de fusión 100-120°C con des-
- 30.

5. composición. Este sólido es una mezcla 1:1 de cloruro de 1-metil-4-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio y cloruro de 1-metil-4-(5-metil-3-isoxazolil)piridinio. Se separa esta mezcla en dos componentes mediante cromatografía por partición. Se recristaliza en acetonitrilo. El material eluido de manera de proveer cristales incoloros cuyo punto de fusión es 221-222°C, con descomposición, de cloruro de 1-metil-4-(5-metil-3-isoxazolil)piridinio.



10. EJEMPLO XXIV -

Preparación de β -oxima de 4-acetoacetilpiridina

15. Durante 1/2 hr se agita a la temperatura ambiente una solución de 24 g de 4-acetoacetilpiridina, 20 g de clorhidrato de hidroxilamina, 100 ml de agua, 20 g de carbonato de sodio y 50 ml de etanol. Se recoge el sólido que se separa, y se le recristaliza en etanol de manera de proveer cristales incoloros cuyo punto de fusión es 169-170°C.

EJEMPLO XXV -

20. Preparación de β -oxima de cloruro de 4-acetoacetil-1-metilpiridinio.

25. Durante 18 hr se calienta en una bomba a 85°C una mezcla de 1 g de β -oxima de 4-acetoacetilpiridina y 3 ml de cloruro de metilo. Se deja evaporar el cloruro de metilo en exceso y se recristaliza el residuo sólido en metanol-éter de manera de proveer cristales, punto de fusión 194-195°C.

EJEMPLO XXVI -

30. Preparación de cloruro de 1-(3-metil-5-isoxazolil)piridinio.

338290

21 MAR



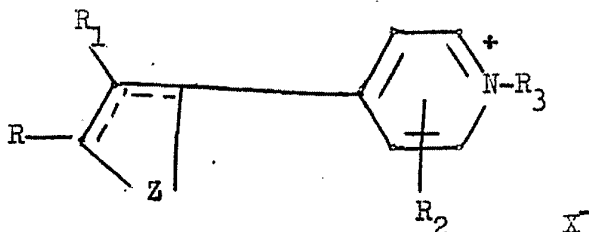
-22-

5. Durante 3 hr se calienta bajo reflujo una solución de 0,1 g de β -oxima de cloruro de 4-acetoacetil-1-metilpiridinio, 2 ml de etanol y 0,1 ml de cloruro de hidrógeno etanólico 3,8 N, se la enfría y se la diluye con éter. Se recoge el sólido incoloro, cuyo punto de fusión es 250-251°C con descomposición, que se separa.

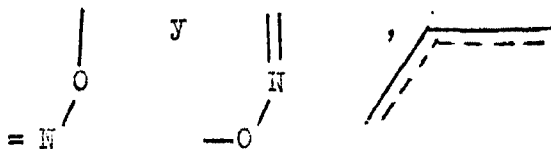
N O T A

10. 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 em cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento
15. corresponde a una Solicitud de Patente presentada en Norteamérica nº Ser. 535.714 de 21 de marzo de 1966 acogiéndose, por lo tanto, a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y
20. por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE SALES DE ISOKAZOLILPIRIDINIO"; caracterizándose por lo siguiente.

25. 1ª - Procedimiento para la preparación de sales de isoxazolilpiridinio de fórmula



5. en la que R se elige del grupo que consiste en hidrógeno, alquilo inferior y trihaloalquilo inferior; R_1 y R_2 se eligen del grupo que consiste en hidrógeno y alquilo inferior, R_3 se elige del grupo que consiste en alquilo inferior, alqueno inferior, ar(inferior)alqueno inferior, cicloalquilo(inferior)alquilo y alcoxilo inferior(inferior)alquilo, Z es un radical trivalente elegido del grupo que consiste en



10. representa un doble enlace y X es un anión farmacéuticamente aceptable, caracterizado porque comprende hacer reaccionar una 1-(4-piridil)-1,3-alquildiona, o una sal de la misma, con una sal de hidroxilamina, para formar una 4-(5-isoxazolil)piridina, y cuaternizarla para producir una sal de 4-(5-isoxazolil)piridinio.
- 15.

2ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se hace reaccionar cualquier 3-oxima de 1-(4-piridil)-1,3-alquildiona,

338290



-24-

1 MAR.

5. formada por reacción de una 1-(4-piridil)-1,3-alquildiona con una sal de hidroxilamina, con un agente deshidratante antes de la cuaternización para formar una 4-(5-isoxazolil)piridina y cuaternizarla.

10. 3ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se cuaterniza primeramente el material de partida alquildiona antes de la reacción con la sal de hidroxilamina, luego se hace reaccionar la alquildiona cuaternizada así formada con una sal de hidroxilamina para formar una mezcla de una sal de 4-(5-isoxazolil)piridinio, y se separa entonces dicha mezcla.

15. 4ª - Procedimiento según la reivindicación 1ª, caracterizado porque se cuaterniza primeramente cualquier 3-oxima de 1-(4-piridil)-1,3-alquildiona formada por la reacción de una 1-(4-piridil)-1,3-alquildiona con una sal de hidroxilamina, y se hace reaccionar entonces con un agente ciclizante para formar una sal de 4-(5-isoxazolil)piridinio.

20. 5ª - Procedimiento para la preparación de sales de isoxazolilpiridinio, tal y como queda substancialmente descrito en la presente Memoria.

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

Madrid, 1 MAR. 1964

AMERICAN CYANAMID COMPANY,
J. GOMEZ ACEBO Y MODESTO
Ingenieros Químicos