

341490



PATENTE DE INVENCION

Case 5941/1+2.
=====

341490

Memoria Descriptiva

sobre:

"Procedimiento para la obtención de derivados del
isoxazol".

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

La presente invención se refiere
a la obtención de los isoxazoles que en la posición
5 contienen un resto de piridoilamino y en la posi-
ción 3 un resto piridilo.

5. En los nuevos compuestos puede -

341490



ser el resto piridilo un resto 2-, 2- ó 4-piridilo y el resto piridoilo un resto 2-, 3- ó 4-piridoilo. - Los restos piridilo y piridoilo pueden estar sin sustituir, o sustituídos una o varias veces.

5. Como sustituyentes entran ante to do en consideración los restos de alquilo ó los átomos de halógeno.

Los restos de alquilo son preferen temente los restos de alquilo inferior, especialmente los restos de metilo, etilo, propilo, isopropilo o los restos de butilo rectos o ramificados, enlazados en posición arbitraria, o los restos de pentilo.

10. Como átomos de halógeno entran es pecialmente en consideración los átomos de cloro o de bromo.

15. El núcleo isoxazólico puede estar sin sustituir o sustituído en la posición 4, por ejem plo por radicales alquilo, tales como los arriba mencionados, o por átomos de halógeno, por ejemplo por - átomos de cloro o de bromo.

20. El radical imino, que enlaza la po sición 5 del núcleo isoxazólico con el resto de piri doilo, puede estar sin sustituir o sustituído, por - ejemplo, por restos de alquilo, tales como los arriba mencionados.

25. Los nuevos compuestos poseen valio sas propiedades farmacológicas. Muestran ante todo - un efecto anti-inflamatorio, tal y como se demuestra en los ensayos con animales, por ejemplo en la rata.

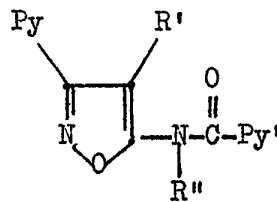
30. Los nuevos compuestos se pueden emplear por lo tanto

341490



como antiflogísticos. Los nuevos compuestos son sin embargo también valiosos productos intermedios para la obtención de otros materiales valiosos, especialmente para compuestos de eficacia farmacológica.

5. Especialmente valiosos son los com
puestos de fórmula,



10. en la que Py y Py' significan restos de 2-, 3- ó 4-pi-
ridilo, R' un resto de alquilo inferior, un átomo de
cloro o de bromo o especialmente un átomo de hidróge-
no y R'' un resto de alquilo inferior o especialmente
un átomo de hidrógeno y en especial el 3-(4-piridil)-
5-(4-piridoilamino)-isoxazol, el 3-(4-piridil)-5-(3-
piridoilamino)-isoxazol y ante todo el 3-(3-piridil)-
5-(3-piridoilamino)-isoxazol, que por ejemplo en la
15. rata, en administración peroral en dosis de 300 hasta
500 mg/kg, muestra un destacado efecto anti-inflama-
torio.

Los nuevos compuestos se obtienen
en forma en sí conocida.

20. Preferentemente se procede intro-
duciendo en un isoxazol, que en la posición 5 contie-
ne un radical amino que lleva por lo menos un átomo
de hidrógeno y en la posición 3 un resto de piridilo,
en el radical amino el resto piridoilo.



- La introducción se puede efectuar por ejemplo mediante reacción con un agente de piridolización, por ejemplo con el ácido piridincarboxílico deseado, preferentemente en forma de sus derivados -
5. funcionales capaces de reacción. Derivados del ácido funcionales, capaces de reacción, son por ejemplo los haluros, tales como los cloruros, los ésteres, especialmente los ésteres con alcanoles inferiores, tales como metanol ó etanol, o el éster cianmetílico,
10. los anhídridos, por ejemplo los anhídridos mixtos, - tales como los anhídridos mixtos con carbonatos de monoalquilo, tales como por ejemplo los carbonatos de monoetilo o isobutilo.

- La reacción se efectúa en la forma usual, Si se parte del ácido se trabajará ventajosamente en presencia de un agente de condensación, tal como dicitclohexilcarbodiimida o compuestos similares. Si se parte de los derivados ácidos se trabajará preferentemente en presencia de agentes de condensación y/o agentes catalíticos, por ejemplo en -
20. presencia de un agente aceptor de ácido, tal como de una base orgánica o inorgánica, por ejemplo piridina o carbonatos o acetatos alcalinos, preferentemente en presencia de un disolvente y/o diluyente a baja temperatura ambiente o temperatura elevada, en recipiente
25. abierto o en recipiente cerrado bajo presión.

- Dentro de los productos finales - definidos al principio se pueden modificar los sustituyentes en los compuestos obtenidos. Así se puede
30. halogenar, en los compuestos obtenidos, el núcleo -

341490



isoxazólico en la posición 4, por ejemplo clorar o bromar en la forma usual, por ejemplo con cloro o bromo o bien con agentes cededores de cloro o bromo.

- La invención se refiere también a
5. aquellas formas de ejecución del procedimiento en las cuales se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y se efectúan las etapas del procedimiento que faltan, o en las cuales un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción, o en las
 10. cuales los componentes de reacción se presentan, en caso dado, en forma de sus sales.

- Para las reacciones según la presente invención se emplean preferentemente aquéllos
15. materiales de partida que conducen a los compuestos preferentes arriba mencionados.

- Los materiales de partida son conocidos o se pueden obtener en forma en sí conocida. Los 5-amino-3-piridil-isoxazoles empleados como materiales de partida y sus sales se obtienen en forma en sí conocida, por ejemplo si un piridoilacet-
20. nitrilo correspondiente se hace reaccionar con hidroxilamina. Los nuevos compuestos se pueden emplear por ejemplo en forma de preparados farmacéuticos que
 25. los contengan en mezcla con un excipiente sólido o líquido, orgánico o inorgánico, farmacéutico, adecuado para la aplicación enteral, parenteral o topical. Para la formación de los mismos entran aquellos materiales en consideración que no reaccionen con los
 30. nuevos compuestos, tales como por ejemplo el agua, -

341490



- la gelatina, la lactosa, la fécula, el alcohol estea-
rílico, el estearato de magnesio, el talco, los acei-
tes vegetales, los alcoholes bencílicos, la goma, los
propilén glicoles, la vaselina, la colestestina y otros
5. vehículos farmacéuticos conocidos. Los preparados -
farmacéuticos se pueden presentar por ejemplo como -
tabletas, grageas, cápsulas, supositorios, ungüentos,
cremas o en forma líquida como soluciones (por ejemplo
como elixires o jarabes), suspensiones o emulsiones.
10. En caso dado estarán esterilizados y/o contendrán ad-
yuvantes, tales como agentes de conservación, de es-
tabilización, humectadores o emulsionadores, facili-
tadores de la solución o sales para regular la pre-
sión osmótica o tampones. Asimismo pueden contener
15. otras sustancias terapéuticamente valiosas. Los pre-
parados farmacéuticos se obtienen según los métodos
tradicionales.

- Los nuevos compuestos se pueden -
emplear también en la medicina veterinaria, por ejem-
plo en una de las formas arriba mencionadas o en for-
ma de piensos o de aditivos para los piensos. Aquí
se emplean por ejemplo los materiales alargadores y
diluyentes usuales, o bien los piensos.

- Los siguientes ejemplos explican
25. la invención sin por ello limitarla. Las temperatu-
ras están indicadas en grados centígrados.

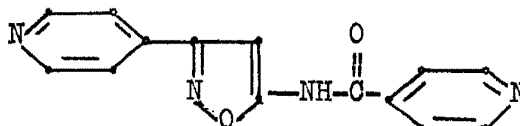
Ejemplo 1

- Una solución de 8 g de 3-(4-piri-
dil)-5-amino-isoxazol en 60 cc de piridina de mezcla
30. con 7 g de cloruro de isonicotínilo; se separa así un

341490



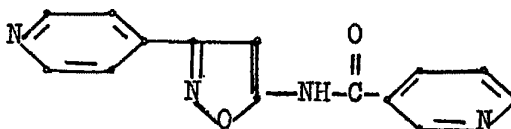
5. producto cristalino. Después de reposar durante 20 minutos se vierte el producto de reacción en 300 cc de agua y con bicarbonato sódico se ajusta a un pH de 8 aproximadamente. Los cristales se aspiran y se recrystalizan en dimetilformamida. Se obtiene así - el 3-(4-piridil)-5-(4-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



cuyo p.f. es de 312-314°.

Ejemplo 2

10. Una solución de 8 g de 3-(4-piridil)-5-aminoisoxazol en 60 cc de piridina se mezcla con 7,7 g de cloruro nicotínico. A continuación se deja reposar durante 2 horas y la mezcla de reacción se vierte en 400 cc de agua. Los cristales se aspiran y se recrystalizan en dimetilformamida. Se obtiene así el 3-(4-piridil)-5-(3-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



cuyo p.f. es de 253-254°.

Ejemplo 3

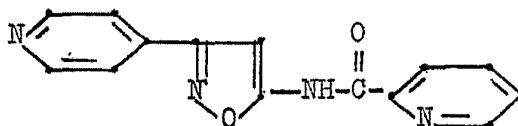
20. Una solución de 16,1 g de 3-(4-piridil)-5-amino-isoxazol en 300 cc de piridina se mezcla agitando con una solución de 15,5 g de cloruro -



341490

de 2-piridoncarboxílico en 400 cc de éter de petróleo. A continuación se agita aún durante 10 minutos a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se aspiran y se lavan bien con acetona y agua. Después -

5: de recrystalizar en dioxano-dimetilformamida se obtiene el 3-(4-piridil)-5-(2-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,

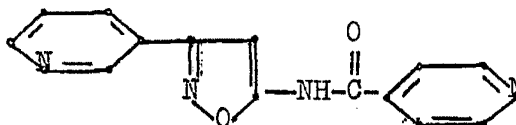


cuyo p.f. es de 245 - 247°.

Ejemplo 4

10: Una solución de 12 g de 3-(3-piridil)-5-amino-isoxazol en 100 cc de piridina se mezcla con 11,7 g de cloruro de isonicotinilo. Después de reposar durante una hora se vierte la mezcla de reacción en 400 cc de agua. Los cristales precipitados

15: se filtran en vacío, se lavan con agua y se recrystalizan en dimetilformamida. Se obtiene así el 3-(3-piridil)-5-(4-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



cuyo p.f. es de 259 - 260°.

El 3-(3-piridil)-5-amino-isoxazol

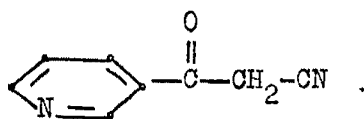
10: empleado como material de partida se obtiene de la manera siguiente:

- 9 -
341490



A 46 g de sodio en 1,5 l de tolueno hirviendo se gotean lentamente 500 cc de etanol ab soluto. Despues de haberse disuelto el sodio se des tilla hasta que el punto de ebullicion sube a 91o. -

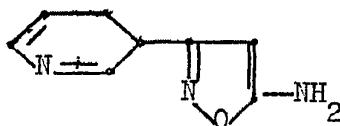
5. Despues se deja enfriar la solucion de reaccion a 90o, se agregan 200 g de nicotinato de etilo y 120 g de acetonitrilo y se hierve durante 7 horas bajo reflujo. Despues de enfriar se mezcla con agua y se separa la capa toluenica. Despues de agregar 280 cc de solucion 6,34 N de ácido clorhídrico a la fase acuosa se precipita el nicotonoil-acetonitrilo de fórmula,
- 10.



cuyo p.f. es de 76 - 78o.

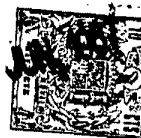
15. A una solucion de 43,8 g de nicotinoil-acetonitrilo en 150 cc de solucion 2N de sosa cáustica se vierte una solucion de 41,7 g de hidroclo ruro de hidroxilamina en 300 cc de solucion 2N de so sa cáustica. Despues de reposar durante 20 horas se separa el 3-(3-piridil)-5-amino-isoxazol de fórmula,

20.



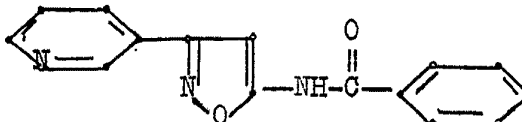
cuyo p.f. es de 176 - 179o.

341490



Ejemplo 5

5. En la solución caliente de 8 g de 3-(3-piridil)-5-amino-isoxazol en 70 cc de piridina se vierten 7,7 g de cloruro de nicotinilo. Se calienta a continuación en el baño María durante 10 minutos. Después de enfriar se introduce y agita la mezcla de reacción en 400 cc de agua. Los cristales se aspiran y se recristalizan en dioxano. Se obtiene así el 3-(3-piridil)-5-(3-piridoilamino)-isoxazol de fórmula

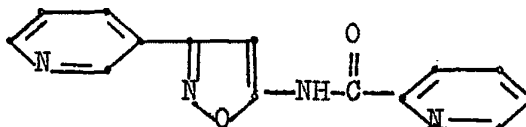


10. cuyo p.f. es de 252-253°.

Ejemplo 6

15. Una solución de 16,1 g de 3-(3-piridil)-5-amino-isoxazol en 300 cc de piridina se mezcla agitando con una solución de 15,5 g de cloruro de 2-piridincarboxililo en 400 cc de éter de petróleo. A continuación se agita aún durante 15 minutos a temperatura ambiente. Los cristales precipitados se filtran en vacío y se lavan con acetona y agua. Después de recristalizar en dioxano se obtiene el 3-(3-piridil)-5-(2-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,

20.

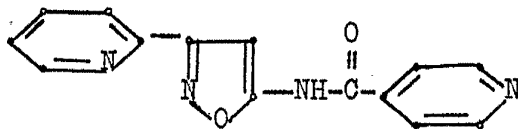


cuyo p.f. es de 214-216°.

341490 7 JUN. 1957

Ejemplo 7

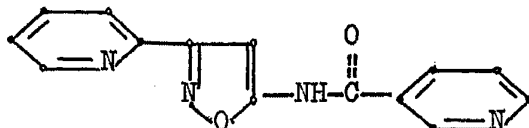
- Una solución de 8 g de 3-(2-piridil)-5-amino-isoxazol en 70 cc de piridina se mezcla con 7,7 g de cloruro de isonicotinilo. A continuación se calienta en el baño María durante 10 minutos. Después de enfriar se introduce y agita la solución en 400 cc de agua. El cristalizado precipitado se filtra en vacío, se lava con agua y se recristaliza en dimetilformamida. Se obtiene así el 3-(2-piridil)-5-(4-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



cuyo p.f. es de 211-212°.

Ejemplo 8

- A una solución de 8,4 g de 3-(2-piridil)-5-amino-isoxazol en 40 cc de piridina se agregan 8,1 g cloruro de nicotinilo. Después de enfriar se filtran en vacío los cristales precipitados y se recristaliza en dimetilformamida. Se obtiene así el 3-(2-piridil)-5-(3-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



20. cuyo p.f. es de 230° (descomposición).

Ejemplo 9

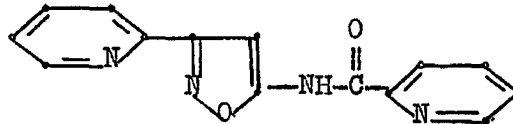
A una solución de 10,5 g de 3-(2-

341490



JUN. 1967

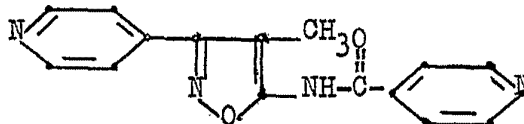
piridil)-5-amino-isoxazol, en 750 cc de benceno y 5,2 cc de piridina se gotea una solución de 10 g de cloruro de 2-piridincarboxililo en 250 cc de éter de petróleo. A continuación se agita aún durante 1½ horas a temperatura ambiente y después se evapora. El residuo se agita con solución saturada de bicarbonato sódico, los cristales se filtran en vacío y se recristaliza en alcohol. Se obtiene así el 3-(2-piridil)-5-(2-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



10. cuyo p.f. es de 190° (descomposición).

Ejemplo 10

A una solución caliente de 17,5 g de 3-(4-piridil)-4-metil-5-amino-isoxazol en 150 cc de piridina se agregan 15,5 g de cloruro de isonicotinilo. Después de 10 minutos se evapora hasta sequedad. El residuo se agita con agua, se aspiran los cristales y se recristaliza en etanol. Se obtiene así el 3-(4-piridil)-4-metil-5-(4-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



20. cuyo p.f. es de 228°.

El 3-(4-piridil)-4-metil-5-amino-isoxazol empleado como material de partida se puede

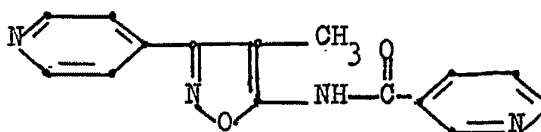


obtener de la manera siguiente:

5. A una solución de 80 g de α -(4-piridil)-propionitrilo en 500 cc de solución 1N de sosa cáustica se vierte una solución preparada de 69 g de hidrocioruro de hidroxilamina y 500 cc de solución 2N de sosa cáustica. Después de reposar durante 3 horas se aspiran en vacío los cristales precipitados y se lavan hasta neutralidad. Se obtiene así el 3-(4-piridil)-4-metil-5-amino-isoxazol cuyo p.f. es de 198-200°.

Ejemplo 11

15. A 13,1 g de 3-(4-piridil)-4-metil-5-amino-isoxazol en 100 cc de piridina se agregan 11,6 g de cloruro de nicotinilo. A continuación se evapora hasta sequedad. El residuo se agita con agua, los cristales se aspiran y se recristaliza en etanol. Se obtiene así el 3-(4-piridil)-4-metil-5-(3-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



cuyo p.f. es de 190-192°.

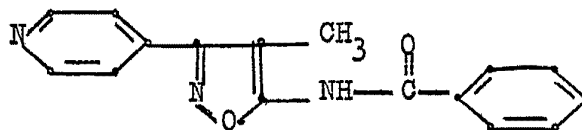
20.

Ejemplo 12

25. A una suspensión de 17,5 g de 3-(4-piridil)-4-metil-5-amino-isoxazol se agregan 15,5 g de cloruro de 2-piridincarboxililo. Después de reposar durante 10 minutos se diluye con agua, bajo refrigeración, y los cristales precipitados se aspiran. Después de recristalizar en cloroformo-éter de petró

341490

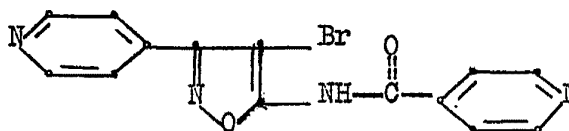
leo y ulterior sublimación se obtiene el 3-(4-piridil)-4-metil-5-(2-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



cuyo p.f. es de 210-212°.

Ejemplo 13.

5. A una solución caliente de 7,2 g de 3-(4-piridil)-4-bromo-5-amino-isoxazol en 50 cc de piridina absoluta se agregan 5,1 g de cloruro de iso nicotinilo y se deja reposar durante una hora a temperatura ambiente. A continuación se introduce la -
10. solución de reacción en agua y los cristales precipi tados se aspiran. Después de disolver y precipitar en sosa cáustica con ácido clorhídrico y recristali zar en etanol acuoso se obtiene el 3-(4-piridil)-4-bromo-5-(4-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



15. cuyo p.f. es de 210-211°.

El 3-(4-piridil)-4-bromo-5-amino-isoxazol empleado como material de partida se puede obtener de la manera siguiente:

20. A 8,05 g de 3-(4-piridil)-5-amino-isoxazol en 80 cc de ácido acético glacial se vierte gota a gota y agotando una solución de 8 g de bromo en 135 cc de ácido acético glacial. Después de este

341490



- goteado se mezcla con éter y los cristales precipitados se filtran en vacío. Estos se reciben en agua y la solución acuosa se ajusta con sosa a un pH de 9. Se filtra en vacío y se recristaliza en etanol.
5. Se obtiene así el 3-(4-piridil)-4-bromo-5-amino-isoxazol cuyo p. f. es de 197-199° (descomposición).

Ejemplo 14

10. A una solución de 8,75 g de 3-(4-piridil)-5-(metil-amino)-isoxazol en 50 cc de piridina se agregan 8,5 g de cloruro de isonicotinilo. Después de calmarse la reacción se concentra mucho y se agregan 200 cc de agua. El material precipitado se filtra en vacío y se recibe en cloroformo. La solución clorofórmica se lava una vez con agua, se seca con sulfato sódico, se decolora con carbón y se evapora. Después de recristalizar el residuo en etanol y ulterior sublimación se obtiene el 3-(4-piridil)-5-(metil-4-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



- cuyo p.f. es de 166-168°.
20. El 3-(4-piridil)-5-metilamino-isoxazol empleado como material de partida se puede obtener de la manera siguiente:
- A una solución de 3,4 g de sodio en 150 cc de etanol absoluto se agregan 30 g de 3-(4-piridil)-5-acetilamino-isoxazol. A continuación se
25. gotean agitando, a temperatura ambiente, 7,1 g de yo

341490



- duro metálico en 20 cc de etanol. Después de esto se sigue goteando durante 17 horas. Después de filtrar en vacío el material precipitado se evapora el filtrado hasta sequedad, el residuo se mezcla con agua y los cristales se filtran en vacío. Para limpiarlos se vuelven a suspender estos en agua, se mezcla con algo de sosa cáustica y se agitan, y nuevamente se filtran en vacío. Después de recrystalizar en agua se obtiene el 3-(4-piridil)-5-metilamino-isoxazol cuyo p.f. es de 139-141°.
- 5.
- 10.

Ejemplo 15

- A 2,66 g de 3-(4-piridil)-5-(4-piridoilamino)isoxazol en 250 cc de ácido acético glacial se gotea, en el plazo de 15 minutos, una solución de 1,6 g de bromo en 10 cc de ácido acético glacial. A continuación se agita aún durante una hora a temperatura ambiente, se evapora, el residuo se mezcla con solución de bicarbonato sódico saturada y se filtra en vacío. El material filtrado se recrystaliza en etanol acuoso al 70%. Se obtiene así el 3-(4-piridil)-4-bromo-5-(4-piridoilamino)-isoxazol cuyo p.f. es de 210-211°, que es idéntico al compuesto descrito en el ejemplo 13.
- 15.
- 20.

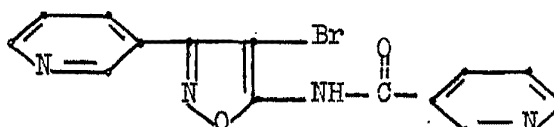
Ejemplo 16

- A una solución de 19 g de 3-(3-piridil)-5-(3-piridoilamino)-isoxazol en 500 cc de ácido acético glacial se gotea, agitando, una solución de 11,5 g de bromo en 70 cc de ácido acético glacial y a continuación se sigue agitando durante una hora. Se separa por filtración el material precipitado y -
- 25.
- 30.



341490

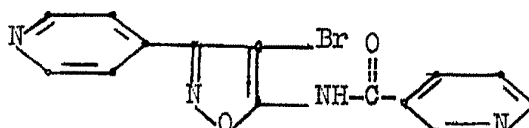
5. éste filtrado se evapora hasta sequedad. El residuo se disuelve en agua y se neutraliza con solución saturada de bicarbonato sódico. Los cristales precipitados se filtran en vacío y se recrystalizan en etanol acuoso. Se obtiene así el 3-(3-piridil)-4-bromo-5-(3-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



cuyo p.f. es de 191-193°.

Ejemplo 17

10. A una solución de 8 g de 3-(4-piridil)-5-(3-piridoilamino)-isoxazol en 350 cc de ácido acético glacial se gotea, a temperatura ambiente, una solución de 4,8 g de bromo en 30 cc de ácido acético glacial. A continuación se sigue agitando aún durante una hora. Después se filtra en vacío el material precipitado, se disuelve en agua, se alcaliniza con bicarbonato sódico y los cristales se filtran en vacío. Después de recrystalizar en etanol se obtiene el 3-(4-piridil)-4-bromo-5-(3-piridoilamino)-isoxazol de fórmula,



20. cuyo p.f. es de 213-214°.

De la lejía madre acética, se puede obtener, después de evaporar hasta sequedad, disolución del residuo en etanol y mezclar con agua, un

341490

ulterior producto de bromación.



Ejemplo 18

Tabletas conteniendo 300 mg de -

- 3-(4-piridil)-5-(4-piridoilamino)-isoxazol se pueden
- 5. preparar por ejemplo con la composición siguiente:

Por tableta

3-(4-piridil)-5-(4-piridoilamino)-isoxazol	300 mg
Lactosa	35 mg
Fécula de trigo	45 mg
Acido silícico coloidal	22 mg
Fécula de maranta	24 mg
Talco	22 mg
Estearato de magnesio	<u>2 mg</u>
	450 mg

Preparación

- El 3-(4-piridil)-5-(4-piridoilamino)-isoxazol se mezcla con la lactosa, una parte de la fécula de trigo y con el ácido silícico coloidal
- 10. y la mezcla se pasa a través de un tamíz. La fécula de trigo restante se engruda con 5 veces su cantidad de agua en el baño María y la mezcla en polvo se amasa con este engrudo hasta que se haya formado una masa ligeramente plástica. La masa plástica se pasa a través de un tamiz de unos 3 mm de ancho de malla,
- 15. se seca y el granulado seco se pasa nuevamente a través de un tamíz. Después se agregan y mezclan la fécula de maranta, el talco y el estearato de magnesio
- 20. y la mezcla así obtenida se prensa a tabletas de 450 mg de peso con muesca en cruz.

341490
N O T A



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 corresponde a unas solicitudes de patentes presentadas en Suiza con fechas 9 de junio de 1.966 y 10. 14 de marzo de 1.967, bajo los número 8359/66 y 3659/67, acogiéndose por tanto a los beneficios que conceden los Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España sobre: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE DERIVADOS DEL ISOXAZOL"; caracterizándose por lo siguiente:

1ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del isoxazol que en la posición 5 20. contienen un resto de piridilamino y en la posición 3 un resto de piridilo, caracterizado porque en un isoxazol, que en la posición 5 contiene un radical amino que lleva por lo menos un átomo de hidrógeno y en la posición 3 un resto piridilo, en el radical 25. amino se introduce el resto piridoilo y, si se desea, en los compuestos obtenidos se modifican los sustituyentes.

2ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque la introducción 30. de resto piridoilo se efectúa mediante reacción con

7 JUL 1958



341490

un ácido piridincarboxílico o sus derivados funcionales capaces de reacción.

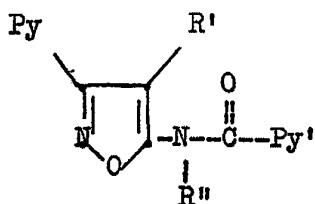
5. 3ª.- Procedimiento, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque como derivado de ácido funcionales capaces de reacción se emplean los haluros de acilo, los ésteres o los anhídridos.

10. 4ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 hasta 3, caracterizado porque la reacción con el ácido o con el derivado de ácido funcional, capaz de reacción, se efectúa en presencia de un agente de condensación.

15. 5ª.- Procedimiento, según la reivindicación 1, caracterizado porque los compuestos - obtenidos se halogenan en la posición 4 del núcleo - isoxazólico.

20. 6ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 hasta 5, caracterizado porque se parte de un compuesto que se obtiene en cualquier etapa del procedimiento como producto intermedio y - se realizan las etapas del procedimiento que faltan, o porque un material de partida se forma bajo las condiciones de reacción o los componentes de reacción - se emplean en caso dado en forma de sus sales.

25. 7ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizado porque se preparan compuestos de fórmula,

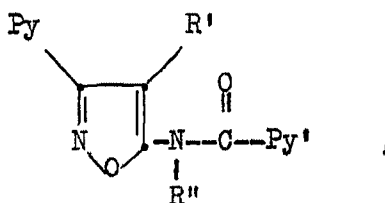


341490.7



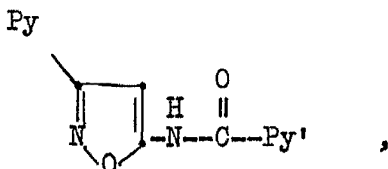
5. en la que Py y Py' significan restos de 2-, 3- ó 4-pi-
ridilo, en caso dado sustituidos por restos de alqui-
lo y/o átomos de halógeno, R' un resto de alquilo in-
ferior, un átomo de halógeno o un átomo de hidrógeno
y R'' un resto de alquilo inferior o un átomo de hidró-
geno.

8ª.- Procedimiento, según una de
las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizado porque
se preparan compuestos de fórmula,



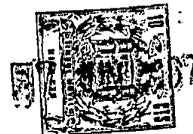
10. en la que Py y Py' significan restos de 2-, 3- ó 4-pi-
ridilo insustituidos y R' un resto de alquilo inferior,
un átomo de hidrógeno o un átomo de cloro o de bromo
y R'' un resto de alquilo inferior o un átomo de hidró-
geno.

15. 9ª.- Procedimiento, según una de
las reivindicaciones 1 hasta 6, caracterizado porque
se preparan compuestos de fórmula,



en la Py y Py' significan restos de 2-, 3- y 4-piri-
dilo sin sustituir.

34 14 90



10ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 hasta 9, caracterizado porque se prepara el 3-(4-piridil)-5-(4-piridoilamino)-isoxazol.

5. 11ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 hasta 9, caracterizado porque se prepara el 3-(4-piridil)-5-(3-piridoilamino)-isoxazol.

10. 12ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 hasta 9, caracterizado porque se prepara el 3-(3-piridil)-5-(3-piridoilamino)-isoxazol.

15. 13ª.- Procedimiento, según una de las reivindicaciones 1 hasta 9, caracterizado porque se prepara el 3-(4-piridil)-4-metil-5-(3-piridoilamino)-isoxazol.

14ª.- Procedimiento para la obtención de derivados del isoxazol; tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

20. Esta Memoria consta de veintidos hojas, escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

7 JUN. 1967

L. GOMEZ ACÉBO Y MODEJ

p. p. Firmado: F. Hernández Ruiz