

22 JUN



348709

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: R & L MOLECULAR RESEARCH LTD.

RESIDENCIA: 8045 Argyll Road, EDMONTON, Alberta,
CANADA.

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE AGENTES ANTITRICHOMONADALES".

Prioridad: Patente estadounidense n.º 605.155 del 28-12-66.

IG.

-1-

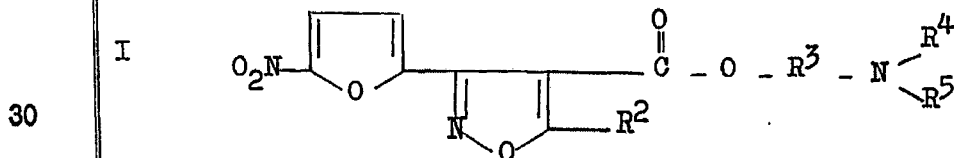
22 JUN



1 Este invento se refiere a nuevos compuestos que presen
tan valiosa utilidad terapéutica como agentes antitricomo-
nadales, es decir, que son útiles en el control de la tri-
comoniasis. Más específicamente, este invento se refiere a
5 ésteres de 3-(5'-nitrofur-2'-il)-5-alkil(inferior)isoxa-
zol-4-il-carboxilatos.

La tricomoniasis es una enfermedad producida por los
tricomonadas en los seres humanos y en animales. La enferme-
dad en la hembra humana se caracteriza por un flujo vaginal
persistente. Los tricomonadas también invaden algunas veces
10 la uretra y la vejiga del varón. En los animales, la trico-
moniasis es una enfermedad venérea acompañada de aborto,
esterilidad y piometra. Debido a la gravedad de la enferme-
dad, se han realizado diversos intentos para poner a punto
agentes tricomonocidas eficaces. Estos intentos han tenido
15 éxito en parte, pero un agente que es eficaz contra una es-
pecie de tricomonadas puede no ser tan eficaz contra otra
especie y no es desusado encontrar que un tricomonocida que
es generalmente no tóxico para una especie de huésped pue-
de ser tóxico para ciertos miembros específicos de esa es-
20 pecie. Por lo tanto continúa vigente la necesidad de la pue-
ta a punto de nuevas composiciones tricomonocidas de forma
que el tratamiento de un individuo particular pueda ser ajus-
tado a dicho individuo mediante la elección del compuesto
25 tricomonocida más adecuado para su situación inmediata.

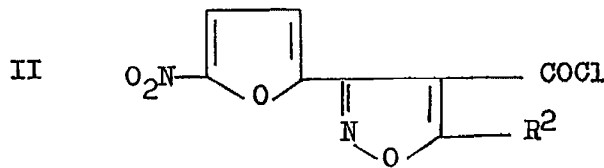
El presente invento proporciona un procedimiento para
la preparación de compuestos de fórmula:



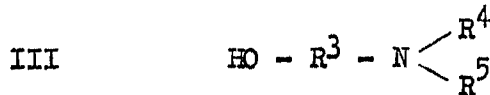
22 JUN



1 donde R² es alquilo inferior, R³ es un grupo alquileo de
cadena líneal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de
carbono inclusive y R⁴ y R⁵ son cada uno de ellos alquilo
inferior o, reunidos, pueden formar un anillo heterocíclico;
5 cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un cloruro
de ácido de fórmula:



donde R² es alquilo inferior con aproximadamente un peso
equimolecular por lo menos de un aminoalcohol de fórmula:



donde R³, R⁴ y R⁵ son los descritos anteriormente, en un
disolvente orgánico inerte, a una temperatura comprendida
entre -20°C y 100°C aproximadamente.

Los disolventes orgánicos inertes que son adecuados
para uso en esta reacción son bien conocidos por los exper-
tos en la técnica y comprenden disolventes tales como ace-
20 tona, metil-etil-cetona, metil-isobutil-cetona, tetrahidro-
furano, acetato de etilo, dioxano y los éteres dialquílicos
de etilenglicol o dietilenglicol, por ejemplo dimetoxietano.
En algunos casos, por ejemplo cuando el aminoalcohol se em-
25 plea en solución acuosa, es aconsejable que el disolvente
orgánico inerte sea miscible con el agua. También es conve-
niente utilizar un disolvente inerte que tenga un punto de
ebullición relativamente bajo. En tal caso, el disolvente
puede eliminarse fácilmente, por ejemplo a vacío, para de-
30 jar un residuo sólido que puede ser tratado mediante técni-



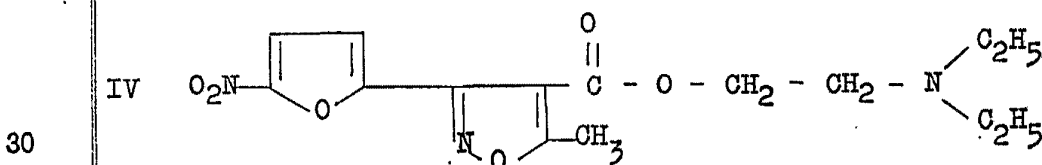
1 cas de extracción o recristalización para dar el producto deseado. Por, estas razones, la acetona es el disolvente preferido.

5 La reacción puede llevarse a cabo dentro de un intervalo de temperaturas comprendido entre -20°C y 100°C aproximadamente; no obstante, es preferible realizar la reacción entre 0°C y 60°C . Debido a que la reacción es ligeramente exotérmica, con frecuencia es conveniente llevarla a cabo en un baño de hielo o con sustancias reaccionantes enfriadas previamente.

10 En la reacción de condensación del cloruro de ácido con el aminoalcohol, se libera HCl. Por lo tanto algunas veces puede ser aconsejable agregar a la mezcla de reacción un aceptor de ácido para eliminar el HCl. Los aceptores de ácido adecuados son bien conocidos en la técnica e incluyen las bases orgánicas como la trietilamina y la piridina. Otra posibilidad es emplear un exceso del propio aminoalcohol como aceptor de ácido.

20 En el sentido utilizado aquí y en las reivindicaciones, el término "alquilo inferior" significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada que contenga de 1 a 6 átomos de carbono, inclusive, tal como metilo, etilo, propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, butilo terciario, amilo o hexilo.

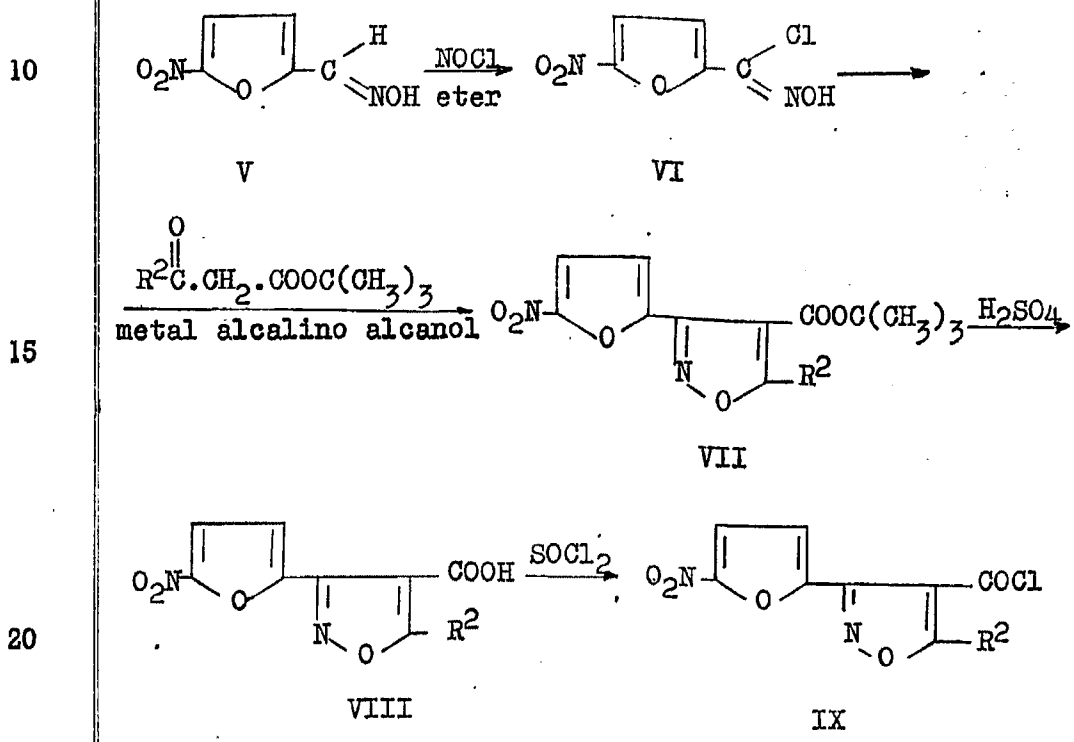
25 Los compuestos preferidos son aquéllos en los que R^4 y R^5 son alquilo inferior, un ejemplo de los cuales es el compuesto de fórmula:





1 denominado 5-metil-3-(5'-nitro-2'-furyl)isoxazol-4-carboxi-
lato de di-N-etil-β-aminoetilo.

5 Los cloruros de 5-alquil(inferior)-3-(5'-nitro-2'furyl)
isoxazol-4-carbonilo de fórmula II utilizados como materia-
les de partida en el procedimiento de este invento pueden
ser preparados de acuerdo con el siguiente esquema en el
que R³, R⁴ y R⁵ tienen el significado indicado anteriormen-
te.



En el esquema de reacción anterior, se clora con clo-
ruro de nitrosilo en éter [siguiendo el procedimiento gene-
ral de Reinholdt et al; Ann. 451, 161 (1926)] una 5-nitro-
fur-2-aldoxima (V) (p.f. 114-116^o), que se forma a partir
de 5-nitrofurfural por tratamiento con hidrocloreuro de hi-
droxilamina, dando la cloraldoxima (VI), p.f. 104-107^oC.
El Compuesto VI se condensa con un alcanoilacetato de terc-

22 JUN



1 butilo (por ejemplo, el acetoacetato) en presencia de un
alcoxido de metal alcalino en un alcohol, por ejemplo,
metóxido sódico en metanol [siguiendo el procedimiento de
Doyle et Al; J. Chem. Soc. 5845 (1963)], para dar 5-alkuil-
5 (inferior)-3-(5'-nitro-2'-fúril)-isoxazol-4-carboxilato de
terc-butilo (VII). Por hidrólisis de este último con ácido
sulfúrico concentrado durante 2 horas a 60°, se obtiene
ácido 5-alkuil(inferior)-3-(5'-nitro-2'-fúril)isoxazol-4-car
boxílico (VIII). Calentando el Compuesto VIII con cloruro
10 de tionilo a reflujo, durante 5 horas, se obtiene el cloru
ro de 5-alkuil(inferior)-3-(5'-nitro-2'-fúril)isoxazol-4-
carbonilo (IX) deseado.

Los aminoalcoholes de Fórmula III que son útiles en el
procedimiento de este invento son di-N-metiletanolamina, di-
15 N-metil-γ-aminopropanol, di-N-ciclohexiletanolamina, 3-aza-
biciclo 3.2.2 nonan-3-etanol, N-metilol-pirrolidona, N-me-
tilol-morfolina, N-metilol-tiamorfolina y similares.

Los compuestos de Fórmula I son agentes antibacterianos
que presentan una notable actividad inhibitoria in vitro e
20 in vivo contra el Trichomonas foetus y Trichomonas vaginalis.
Las composiciones tricomonocidas pueden formularse con los
compuestos del presente invento como ingrediente activo para
ser administradas en forma de tabletas, grageas, cápsulas,
supositorios, líquidos inyectables o líquidos para su admi-
25 nistración en gotas, emulsiones, suspensiones, jarabes y si-
milares. La formulación debe contener el componente tricomono-
nocida activo y excipientes farmacéuticos convencionales.
Las composiciones tricomonocidas deben contener por lo menos
0,1 % del componente tricomonocida activo. El porcentaje real
30 de componente activo en la composición puede ser variado y



1 preferiblemente puede encontrarse entre 2 % y 60 % aproxi-
 madamente, o más, del peso de cada unidad de dosificación.
 La cantidad de ingrediente activo en una composición o pre-
5 paración terapéuticamente útil debe ser tal que se obtenga
 una unidad de dosificación adecuada. En general, las compo-
 siciones tricomonocidas de este invento deben contener una
 cantidad de ingrediente activo tal que el programa de dosi-
 ficación de lugar a una administración diaria comprendida
10 entre 10 y 500 mg/kg de peso del organismo del animal en
 tratamiento.

 Los siguientes ejemplos se incluyen para mejor ilus-
 trar el invento.

EJEMPLO 1

5-Metil-3-(5'-nitro-2'-fúril)isoxazol-4-carboxilato de di-

15 N-metil-β-aminoetilo

 Se disuelven 12,8 g (0,05 moles) de cloruro de 5-me-
 til-3-(5'-nitro-2'-fúril)isoxazol-4-carbonilo en 400 ml de
 acetona y esta solución se enfría en un baño de hielo y
 sal. Sobre la solución agitada se agregan lentamente 12,7 g
20 (0,1 moles) de una solución acuosa al 70 % de di-N-metileta
 nolamina. Se produce una reacción ligeramente exotérmica y
 se separa un sólido. La mezcla de reacción se deja a la tem-
 peratura ambiente durante 3 horas, a continuación se separa
 la acetona a presión reducida, se añaden 100 ml de agua y
25 se extrae la mezcla con 4 porciones de 100 ml de éter. Se
 desprecia una pequeña cantidad de material insoluble. Los
 extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato magné-
 sico, se filtra y se separa el disolvente cuando se ha ob-
 tenido un aceite. El aceite se extrae con hexano caliente
30 y se desprecia en material insoluble. Al enfriar la solución



1 de hexano cristaliza 5-metil-3-(5'-nitro-2'-furyl)isoxazol-
4-carboxilato de di-N-metil-β-aminoetilo en forma de agujas
amarillas, p.f. 46-48°, peso 15,4 g (62 %). Los espectros
infrarrojo y RMN concuerdan con la estructura propuesta.

5

EJEMPLO 2

5-Metil-3-(5'-nitro-2'-furyl)isoxazol-4-carboxilato de di-
N-metil-γ-aminopropilo

Sobre una solución agitada y enfriada con hielo de
2,05 g (8 milimoles) de cloruro de 5-metil-3-(5'-nitro-2'-
10 furyl)isoxazol-4-carbonilo en 50 ml de acetona se agregan
gota a gota 1,7 g (16 milimoles) de di-N-metil-γ-aminopro-
panol disueltos en 10 ml de acetona. Se produce una reacción
inmediata como demuestra la formación de un precipitado. Al
cabo de 3 horas a la temperatura ambiente, se separa la ace-
15 tona a presión reducida, se agregan 50 ml de agua y la mez-
cla se extrae con 3 porciones de 50 ml de acetato de etilo.
Los extractos combinados de acetato de etilo se secan sobre
sulfato magnésico, se filtran y se separa en disolvente a
presión reducida. El aceite que se obtiene de esta forma
20 cristaliza al enfriar rascando las paredes. Se recristaliza
en hexano, despreciando una pequeña cantidad de material
insoluble en hexano. Se obtienen 0,6 g (24 %) de 5-metil-
3-(5'-nitro-2'-furyl)isoxazol-4-carboxilato de di-N-metil-γ-
aminopropilo, p.f. 45-46°. Los espectros infrarrojo y RMN
25 están de acuerdo con la estructura asignada.

EJEMPLO 3

Preparación de 5-metil-3-(5'-nitro-2'-furyl)isoxazol-4-car-
boxilato de di-N-metil-γ-aminopropilo

Una mezcla de 54,5 g (0,54 moles) de trietilamina y
30 50,5 g (0,49 moles) de di-N-metil-γ-aminopropanol en 400 ml



1 de acetona anhidra se añade lentamente sobre una solución
agitada, enfriada con hielo, de 115,4 g (0,45 moles) de clo-
ruro de 5-metil-3-(5'-nitro-2'-fúril)isoxazol-4-carbonilo
5 en 1900 ml de acetona. La mezcla de reacción se deja a la
temperatura ambiente durante 3 horas y se filtra el mate-
rial insoluble. Este último se desprecia porque no presen-
ta absorción propia del grupo carbonilo en el infrarrojo.
El filtrado se concentra a presión reducida y el residuo
se extrae con 1 litro de acetato de etilo y se filtra. El
10 sólido se desprecia. La capa de acetato de etilo se extrae
con salmuera y se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y
se separa el acetato de etilo a presión reducida. El residuo
se extrae con 3 porciones de 1 litro de hexano caliente. La
solución en hexano, cuando se enfría, deposita unos crista-
15 les de color amarillo brillante, peso 73,2 g (50 %), p.f.
46-48°. Los espectros infrarrojo y RMN de este compuesto son
idénticos a los obtenidos en el Ejemplo 2.

EJEMPLO 4

5-Metil-3-(5'-nitro-2'-fúril)isoxazol-4-carboxilato de di-

20 N-etil-β-aminoetilo

Sobre una solución agitada y enfriada con hielo de
1,026 g (4 milimoles) de cloruro de 5-metil-3-(5'-nitro-2'-
fúril)isoxazol-4-carbonilo en 40 ml de acetona anhidra se
agregan 0,468 g (4 milimoles) de di-N-etil-β-aminoetanol
25 disueltos en 10 ml de acetona anhidra. La mezcla se deja a
la temperatura ambiente durante la noche y la acetona se
separa a presión reducida. El residuo se sacude con 50 ml
de solución acuosa 1 N de hidróxido sódico y 50 ml de éter.
La capa etérea se seca sobre sulfato magnésico, se filtra y
30 el éter se separa a presión reducida obteniéndose un aceite.

22 JUN



1 El aceite se extrae con hexano caliente (4 porciones de 50
ml). Al enfriar la solución en hexano se obtienen 0,5 g
(83 %) de 5-metil-3-(5'-nitro-2'-fúril)isoxazol-4-carboxila
5 to de di-N-etil- β -aminoetilo, p.f. 35-38 Ω . Los espectros
infrarrojo y RMN concuerdan con la estructura asignada.

EJEMPLO 5

Preparación de 5-metil-3-(5'-nitro-2'-fúril)isoxazol-4-car-
boxilato de di-N-etil- β -aminoetilo

10 Sobre una solución agitada y enfriada con hielo de
65,0 g (0,25 moles) de cloruro de 5-metil-3-(5'-nitro-2'-
fúril)isoxazol-4-carbonilo en 2 litros de acetona se agrega
una solución de 59,0 g (0,5 moles) de di-N-etil- β -aminoeta
15 nol en 400 ml de acetona anhidra. La mezcla de reacción se
deja a la temperatura ambiente durante la noche y la aceto-
na se separa a presión reducida. Se añade 1 litro de agua
de hielo y la mezcla se extrae con 3 porciones de 300 ml de
acetato de etilo. La capa de acetato de etilo se seca sobre
20 sulfato magnésico, se filtra y el acetato de etilo se sepa-
ra a presión reducida obteniéndose un aceite. El aceite se
extrae con 4 porciones de 500 ml de hexano caliente. Se ob-
tienen 73 g (87 %) de cristales amarillos, p.f. 36-41 Ω , al
enfriar la solución de hexano. Los espectros infrarrojo y
RMN de este compuesto son idénticos a los obtenidos con el
compuesto del Ejemplo 4.

EJEMPLO 6

5-Metil-3-(5'-nitro-2'-fúril)isoxazol-4-carboxilato de di-
N-etil- β -amino- α -metiletilo

25 Sobre una solución agitada y enfriada con hielo de
2,05 g (8 milimoles) de cloruro de 5-metil-3-(5'-nitro-2'-
30 fúril)isoxazol-4-carbonilo en 50 ml de acetona se agrega



1 una solución de 1,7 g (16 milimoles) de 1-di-N-metilamino-
2-propanol en 10 ml de acetona y la mezcla de reacción re-
sultante se deja a la temperatura ambiente durante la noche
y se concentra a presión reducida. El residuo se mezcla con
5 50 ml de agua y se extrae con 3 porciones de 50 ml de ace-
tato de etilo. Los extractos en acetato de etilo combinados
se extraen con 2 porciones de 25 ml de salmuera, se secan
sobre sulfato magnésico y el disolvente se separa a presión
reducida. El residuo, un aceite que cristaliza al rascar las
10 paredes, se recristaliza en hexano dando 1 g (40 %) de cris-
tales sensibles a la luz, p.f. 46°C. Los espectros infra-
rojo y RMN concuerdan con la estructura asignada.

EJEMPLO 7

5-Metil-3-(5'-nitro-2'-fúril)osixazol-4-carboxilato de di-
15 N-etil-β-amino-α-metiletilo

Sobre una solución agitada y enfriada con hielo de
2,05 g (8 milimoles) de cloruro de 5-metil-3-(5'-nitro-2'-
fúril)isoxazol-4-carbonilo se agrega una solución de 2,1 g
(16 milimoles) de 1-di-N-etilamino-2-propanol en 10 ml de
20 acetona y la mezcla de reacción se deja durante la noche a
la temperatura ambiente. Se separa la acetona a presión re-
ducida, se añaden 50 ml de agua y se extrae la mezcla con
3 porciones de 50 ml de acetato de etilo. Las capas de ace-
tato de etilo combinadas se extraen con 2 porciones de 25
25 ml de salmuera, se secan sobre sulfato magnésico, se filtra
y se separa el acetato de etilo a presión reducida. El re-
siduo, un aceite que cristaliza al rascar las paredes,
cristaliza en hexano en forma de cristales amarillos, p.f.
43-45°C, peso 1,0 g (35 %). Los espectros infrarrojo y RMN
30 concuerdan con la estructura asignada.



1

EJEMPLO 8

5-Metil-3-(5'-nitro-2'-fural)isoxazol-4-carboxilato de di-N-metil- β -amino- β , β -dimetiletilo

5

Sobre una solución agitada y enfriada con hielo de 2,05 g (8 milimoles) de cloruro de 5-metil-3-(5'-nitro-2'-fural)isoxazol-4-carbonilo en 50 ml de acetona se agrega una solución de 1,0 g (16 milimoles) de 2-di-N-metilamino-2-metil-1-propanol en 10 ml de acetona y la mezcla de reacción se deja durante la noche a la temperatura ambiente. Se separa la acetona a presión reducida, se agregan 50 ml de agua y la mezcla se extrae con 3 porciones de 50 ml de acetato de etilo. Los extractos en acetato de etilo combinados se extraen con 2 porciones de 25 ml de salmuera, se secan sobre sulfato magnésico, se filtra y se separa, el acetato de etilo a presión reducida. El sólido resultante cristaliza en hexano en forma de sólido amarillo, p.f. 104-108°C, peso 1,2 g (44 %). Los espectros infrarrojo y RMN concuerdan con la estructura asignada.

10

15

EJEMPLO 9

20

5-Metil-3-(5'-nitro-2'-fural)isoxazol-4-carboxilato de 3"-azabicyclo[3.2.2]nonano-3"-etilo

25

Se hace reaccionar 3-azabicyclo[3.2.2]nonano (procedente de la Eastman Chemical Prods., Inc., Kingsport, Tennessee) con etilenbromhidrina (de acuerdo con los datos técnicos proporcionados por la Eastman Chemical Prods., Inc.) para formar 3-azabicyclo[3.2.2]nonano-3-etanol.

30

Una solución de 1,7 g (10 milimoles) de 3-azabicyclo[3.2.2]nonano-3-etanol y 2 ml de trietilamina en 50 ml de acetona se añade lentamente sobre una solución agitada de 2,5 g (10 milimoles) de cloruro de 5-metil-3-(5'-nitro-2'-



22

1 furil)isoxazol-4-carbonilo en acetona y la mezcla se deja
durante la noche a la temperatura ambiente. Se separa la
acetona a presión reducida y el residuo se sacude con 50 ml
5 de agua y se extrae con 2 porciones de 50 ml de acetato de
etilo. Las capas combinadas de acetato de etilo se extraen
con 2 porciones de 50 ml de agua, se secan sobre sulfato
magnésico, se filtra y el acetato de etilo se separa a pre-
sión reducida con lo que se obtiene un aceite amarillo que
cristaliza lentamente. El residuo se extrae con 3 porciones
10 de 100 ml de hexano caliente, despreciándose el aceite insoluble.
Al enfriarse la solución en hexano se deposita un sólido
amarillo, p.f. 83-86°C, peso 1,5 g (35 %). Los espectros
infrarrojo y RMN concuerdan con la estructura asignada.

15

EJEMPLO 10

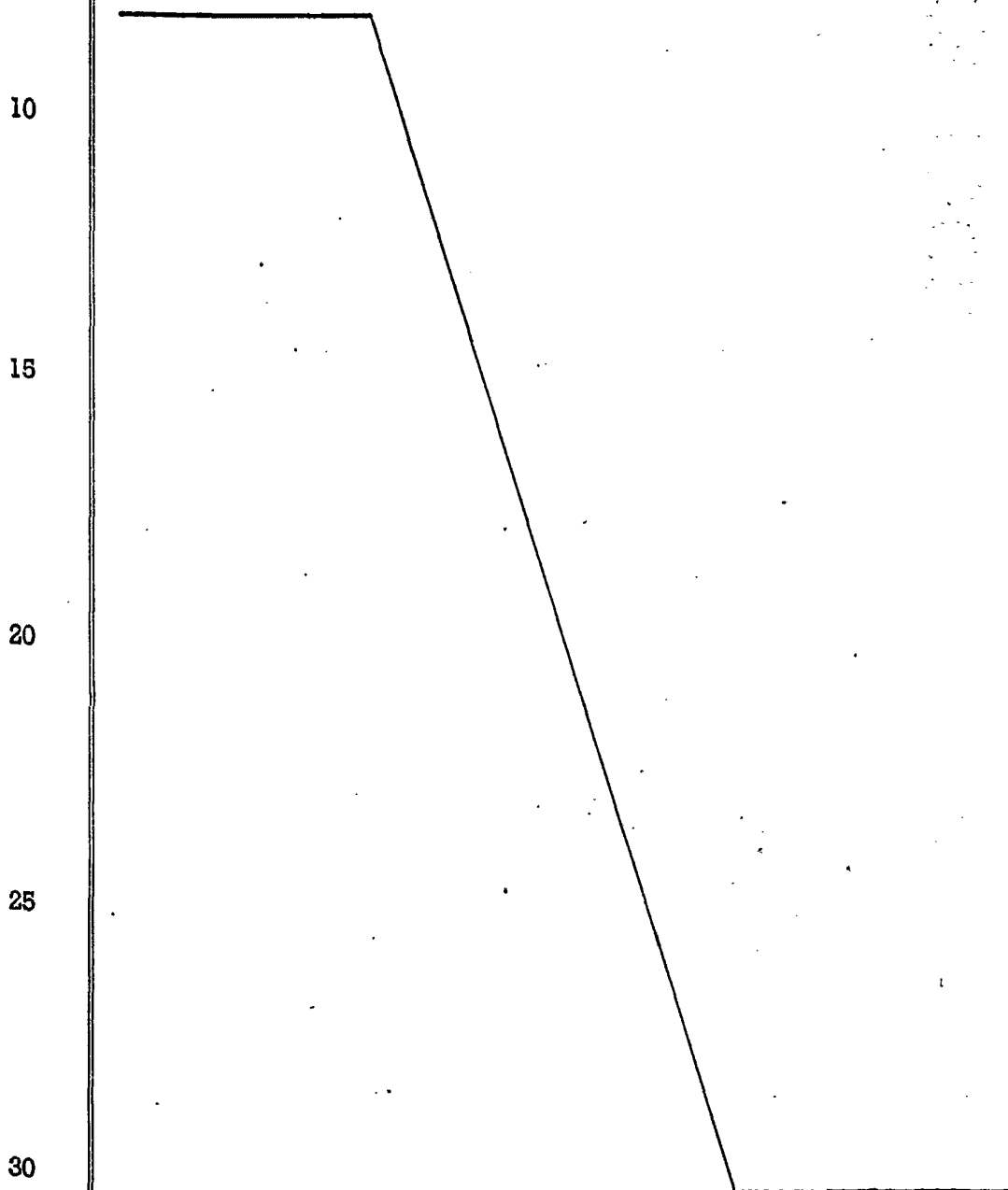
5-Metil-3-(5'-nitro-2'-furil)isoxazol-4-carboxilato de piperolidona-N-metilo

Una solución de 1,2 g (10 milimoles) de N-metilol-piperolidona, obtenida de la General Aniline and Film Corp.,
20 N.Y., y 2 ml de trietilamina en 50 ml de acetona se agrega
de una sola vez sobre una solución enfriada con hielo de
2,5 g (10 milimoles) de cloruro de 5-metil-3-(5'-nitro-2'-
furil)isoxazol-4-carbonilo en 50 ml de acetona. Al cabo de
algunos minutos se separa hidrocioruro de trietilamina. La
25 mezcla de reacción se deja a la temperatura ambiente durante
la noche, se separa la acetona a presión reducida y el
residuo se sacude con 50 ml de agua y se extrae con 2 por-
ciones de 50 ml de acetato de etilo. Los extractos en ace-
tato de etilo combinados se lavan con 2 porciones de 75 ml
30 de agua, se secan sobre sulfato magnésico, se filtra y el



1 acetato de etilo se separa a presión reducida, obteniéndose
un sólido blanco. El sólido se lava con 50 ml de hexano
frío, se filtra y se seca. Tiene un punto de fusión de 125-
5 130°C y peso 1,7 g (51 %). Los espectros infrarrojo y RMN
concuerdan con la estructura asignada.

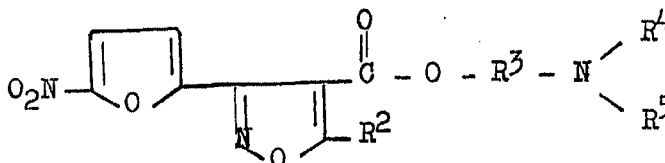
En resumen, la Patente de Invención que se solicita
recaerá sobre las siguientes:



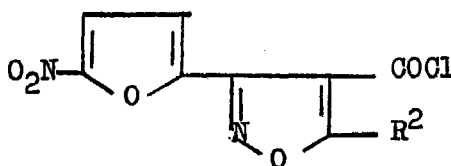


REIVINDICACIONES

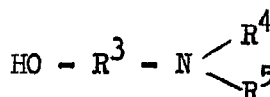
1. Un procedimiento para la preparación de agentes antitricomonadales, que son compuestos de fórmula:



donde R² es alquilo inferior, R³ es un grupo alquileo de cadena lineal o ramificada que contiene de 2 a 6 átomos de carbono inclusive y R⁴ y R⁵ son cada uno de ellos alquilo inferior o, reunidos, pueden formar un anillo heterocíclico; cuyo procedimiento consiste en hacer reaccionar un cloruro de ácido de fórmula:



donde R² es alquilo inferior, con un peso equimolecular como mínimo de un aminoalcohol de fórmula:



donde R³, R⁴ y R⁵ son los descritos antes, en un disolvente orgánico inerte y a una temperatura comprendida entre -20°C y 100°C aproximadamente.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura comprendida entre unos 0° y 60°C.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, en el que R⁴ y R⁵ son cada uno de ellos alquilo inferior.

4. Se reivindica por último como objeto sobre el que



1

ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN
PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE AGENTES ANTITRICOMONA-
DALES".

5

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente Memoria descriptiva que consta de dieciseis pági-
nas mecanografiadas.

Madrid, 27 de Diciembre 1.967

BERNARDO UNGRIA
p.p.

10

15

20

25

30