

420197



420197

P.- 55.917

SB.MD.nn.

1465/BB.6408

MEMORIA DESCRIPTIVA

Cl. 2: C07D//A61K

para solicitar PATENTE DE INTRODUCCION por DIEZ años

A nombre de SHIONOGI & CO., LTD.

entidad japonesa

establecida en 12, 3-chome, Dosho-machi, Higashi-ku,
Osaka, Japón

por: "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVA-
DOS DE ISOXAZOL".

(Clase Internacional C07d);

15-12-73

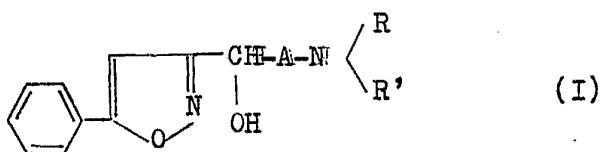
- 1 -



420197

La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de nuevos compuestos de isoxazol de la fórmula general I:

5



10

eventualmente en forma de sus sales no tóxicas, utilizables farmacéuticamente.

15

En la fórmula I antes citada, A significa un grupo alcoholeno inferior, por ejemplo metileno, etileno, propileno, isopropileno, butileno, isobutileno, cada uno de los símbolos R y R' representa un átomo de hidrógeno o un grupo alcoholo inferior, por ejemplo, metilo, etilo, propilo o butilo, o ambos de los restos R y R' forman, conjuntamente con el átomo de nitrógeno adyacente, un anillo heterocíclico monocíclico de 5 a 7 miembros, que eventualmente contiene un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno adicional, y que

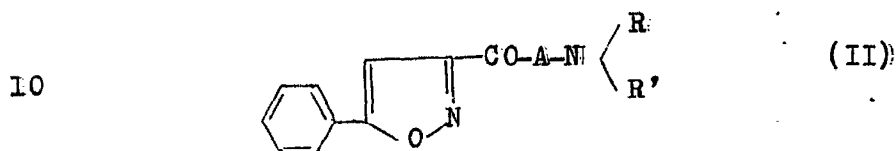
25

420197



grupo piperazino, el grupo morfolino o el grupo tiomonfolino..

Según la invención, los compuestos de aminoalcanoil-isoxazol de la fórmula general I pueden ser tratados por reacción de compuestos de aminoalcanoil-isoxazol de la fórmula general II:



15 en la que A, R y R' tienen el mismo significado antes citado, con un complejo de hidruro metálico, como hidruro de aluminio y litio, borohidruro de litio, borohidruro de sodio o borohidruro de potasio, en un disolvente inerte, tal como éter, tetrahidrofurano, dioxano, agua, alcohol acuoso o alcohol, para reducir el grupo -CO en el material de partida de la fórmula general II para formar el grupo -CHOH.

20

Como ejemplos del compuesto de partida de aminoalcanoil-isoxazol (II), se pueden citar 3-dimetilaminoacetil-5-fenil-isoxazol, 3-dietilaminoacetil-5-fenil-

25

420197



-isoxazol, 3-piperidinoacetil-5-fenil-isoxazol, 3-morfo
linoacetil-5-fenil-isoxazol, 3-tiomorfolinoacetil-5-fe
nil-isoxazol, 3-pirrolidinoacetil-5-fenil-isoxazol, 3-
-(α -dimetilaminopropionil)-5-fenil-isoxazol, 3-(α -die
5 tilaminopropionil)-5-fenil-isoxazol, 3-(β -morfolinopro
pionil)-5-fenil-isoxazol, 3-(γ -dimetilaminobutiril)-5-
-fenil-isoxazol, 3-(γ -dietilaminobutiril)-5-fenil-isoxazol,
3-(γ -dibutilaminobutiril)-5-fenil-isoxazol, 3-(γ -piperi
dinobutiril)-5-fenil-isoxazol, 3-(γ -pirrolidinobutiril)-
10 -5-fenil-isoxazol y similares.

Según la invención, la reducción de los compuestos
del compuesto de aminoalcanoil-isoxazol (II) se puede e-
fectuar tratando a este compuesto con un complejo de hi-
15 druro metálico, tal como hidruro de aluminio y litio,
boro-hidruro de litio, boro-hidruro de sodio y boro-hi-
druro de potasio, en un medio disolvente inerte a una
temperatura que empieza con la temperatura ambiente, es
decir 10-30°C, hasta la temperatura de reflujo. El di-
20 solvente inerte empleado como medio de reacción puede
ser, por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, dioxano, agua,
alcoholes acuosos, alcoholes y similares, según la reac-
tividad del compuesto de amino-alcanoil-isoxazol (II)
de partida y del agente de reducción.

Como ejemplos específicos de compuestos de isoxa-
25 zol I, obtenidos por el procedimiento según la presente

420197



invención, se pueden citar 3-(2-dimetilamino-1-hidroxietil)-5-fenil-isoxazol, 3-(2-dietilamino-1-hidroxietil)-5-fenil-isoxazol, 3-(2-piperidino-1-hidroxietil)-5-fenil-isoxazol, 3-(2-morfolino-1-hidroxietil)-5-fenil-isoxazol, 3-(2-tiomorfolino-1-hidroxietil)-5-fenil-isoxazol, 3-(2-pirrolidino-1-hidroxietil)-5-fenil-isoxazol, 3-(2-dimetilamino-1-hidroxipropil)-5-fenil-isoxazol, 3-(2-dietilamino-1-hidroxipropil)-5-fenil-isoxazol, 3-(3-morfolino-1-hidroxipropil)-5-fenil-isoxazol, 3-(4-dimetilamino-1-hidroxibutil)-5-fenil-isoxazol, 3-(4-dietilamino-1-hidroxibutil)-5-fenil-isoxazol, 3-(4-dibutilamino-1-hidroxibutil)-5-fenil-isoxazol, 3-(4-piperidino-1-hidroxibutil)-5-fenil-isoxazol, 3-(4-pirrolidino-1-hidroxibutil)-5-fenil-isoxazol y similares.

En estado libre, los compuestos de isoxazol (I) así obtenidos son líquidos o sólidos. Por razones de simplicidad durante la preparación, estos compuestos se pueden transformar en sus sales por adición de ácido o en sus sales cuaternarias, por ejemplo por tratamiento de la base con un ácido tal como ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido yodhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico, ácido tiociánico, ácido carbónico, ácido acético, ácido propiónico, ácido oxálico, ácido cítrico, ácido tartárico, ácido succínico, ácido salicílico, ácido benzoico o ácido palmítico, o de un



420197

agente de preparación de sales cuaternarias, tal como cloruro de metilo, cloruro de etilo, bromuro de etilo, yoduro de metilo, yoduro de etilo, bromuro de fenétilo, cloruro de bencenosulfonilo, bromuro de bencenosulfonilo o bromuro de p-toluensulfonilo, en un disolvente adecuado, tal como agua, metanol, etanol, éter, benceno y tolueno. De esta forma se obtiene el correspondiente clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, tiocianato, carbonato, acetato, propionato, oxalato, citrato, tartrato, succinato, salicilato, benzoato o palmitato, o el correspondiente cloruro de metilamonio, cloruro de etilamonio, bromuro de etilamonio, yoduro de metilamonio, yoduro de etilamonio, bromuro de fenétilamonio, cloruro de bencenosulfonil-amonio, bromuro de bencenosulfonil-amonio o bromuro de p-toluensulfonil-amonio.

Los compuestos de isoxazol (I) obtenidos según la invención y sus sales no tóxicas son útiles como agentes antipiréticos, analgésicos, inhibidores de la tos irritativa y antiflogísticos. Pueden ser administrados en una multiplicidad de formas convencionales de por sí, por ejemplo en forma de tabletas que constan, por ejemplo, de una dosis activa sencilla de los compuestos activos, obtenidos según la invención, y de una mayor cantidad de excipientes en si usuales.

El procedimiento según la invención arriba descri



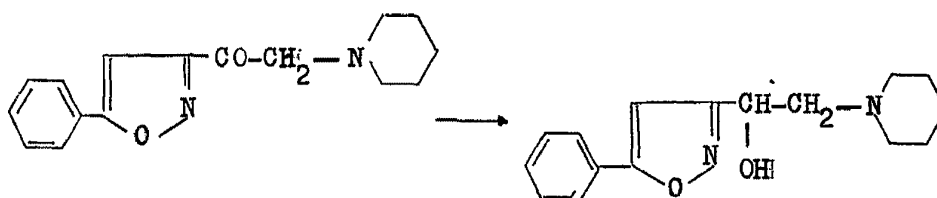
420197

to se explica más detalladamente a continuación por medio de algunos ejemplos. Las partes en peso están en la misma relación con las partes en volumen como un gramo a un mililitro.

5

Ejemplo 1:

10



15

A una solución de 6,3 partes en peso de hidruro de aluminio y litio en 250 partes en volumen de éter anhidro se añade gota a gota, en el espacio de 20 minutos, con agitación y a temperatura ambiente, es decir a 10-30°C, una solución de 41,5 partes en peso de (3-piperidino-acetil)-5-fenilisoxazol en 1600 partes en volumen de éter anhidro, después de lo cual la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 6 horas. Después del enfriamiento se añaden gota a gota 15 partes en volumen de agua y la mezcla resultante se agita durante 5 minutos y

25

21 Dic. 1973

420197

después se filtra con succión. La sustancia recogida se
extrae con 1000 partes en volumen de cloroformo caliente.
El extracto clorofórmico se une luego con el filtrado y
se concentra por evaporación a presión reducida. El re-
5 siduo se disuelve en cloroformo y se cromatografía sobre
alúmina. A continuación se evapora el eluato y se cris-
taliza en etanol acuoso al 50 por ciento, lo que conduce
a 33,5 partes en peso de 3-(2-piperidino-1-hidroxietil)-
-5-fenil-isoxazol, en forma de plaquitas incoloras, con
10 punto de fusión igual a 107; hasta 108°C.

Análisis calculado para $C_{16}H_{20}O_2N_2$: C 70,56; H 7,40; N 10,29
encontrado: C 70,66; H 7,49; N 9,96.

15 El clorhidrato consiste en prismas incoloros con pun-
to de fusión, después de la cristalización en etanol, de
204-206°C.

Análisis
20 calculado para $C_{16}H_{20}O_2N_2 \cdot HCl$: C 62,23; H 6,86; N 9,07
encontrado: C 62,14; H 7,08; N 9,37.

25 El citrato está compuesto de prismas incoloros, con
un punto de fusión, después de la cristalización en una
mezcla de etanol y acetona, de 143-145°C.

27
1973

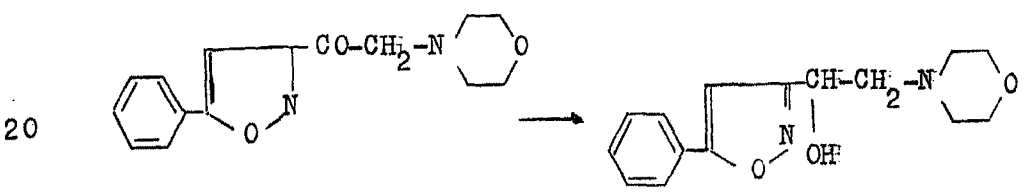
420197

Análisis

calculado para $C_{16}H_{20}O_2N_2 \cdot \frac{1}{2}C_4H_8O_7$: C 61,94; H 6,57; N 7,60;
encontrado: C 61,93; H 6,82; N 8,00.

5 El 3-piperidino-acetil-5-fenilisoxazol empleado como material de partida en este ejemplo se prepara haciendo reaccionar 3-clorocarbonil-5-fenilisoxazol con diazometano en éter a temperatura ambiente, haciendo reaccionar el 3-diazoacetil-5-fenilisoxazol obtenido con cloruro de hidrógeno anhidro en cloroformo a temperatura ambiente y haciendo reaccionar el 3-cloroacetil-5-fenil-isoxazol obtenido con piperidina en benceno a temperatura ambiente.

15 Ejemplo 2:



25 A una solución de 3,8 partes en peso de hidruro de aluminio y litio en 150 partes en volumen de éter anhi-

420197



dro se añade gota a gota, con agitación y a temperatura ambiente, es decir a 10-30°C, una solución de 25,0 partes en peso de 3-morfolinoacetil-5-fenilisoxazol en 1.500 partes en volumen de éter anhidro, y la mezcla
5 obtenida se trata a continuación a reflujo durante 6 horas. La mezcla de reacción se trata ulteriormente como en el ejemplo 1 y se obtienen 20,0 partes en peso de 3-(2-morfolino-1-hidroxietil)-5-fenil-isoxazol, en forma de agujas incoloras con punto de fusión de 139-
10 140°C (cristalizadas en etanol al 95 por ciento).

Análisis

calculado para $C_{15}H_{18}O_3N_2$: C 65,67; H 6,61; N 10,21;
encontrado: C 65,68; H 6,71; N 10,13;

15

El clorhidrato consta de agujas incoloras con punto de fusión, después de la cristalización en etanol, de 189-190°C.

20

Análisis

calculado para $C_{15}H_{18}O_3N_2 \cdot HCl$: C 57,97; H 6,16; N 9,02;
encontrado: C 58,37; H 6,33; N 9,37.

25

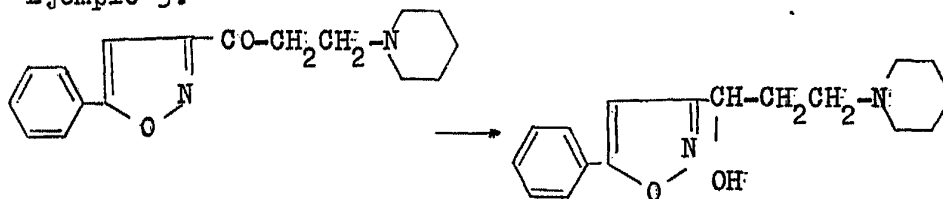
El 3-morfolinoacetil-5-fenil-isoxazol empleado como material de partida en este ejemplo se prepara hacien

420197



do reaccionar 3-clorocarbonil-5-fenil-isoxazol con diazo
 metano en éter a temperatura ambiente, haciendo reaccio-
 nar el 3-diazoacetil-5-fenil-isoxazol obtenido con cloru
 ro de hidrógeno anhidro en cloroformo a temperatura am-
 5 biente y haciendo reaccionar el 3-cloroacetil-5-fenil-
 -isoxazol formado con morfolina en benceno a temperatura
 ambiente.

10 Ejemplo 3:



15

A una solución de 28,4 partes en peso de 3-(3-piperi
 dino-propionil)-5-fenil-isoxazol en 500 partes en volumen
 de etanol anhidro se añade gota a gota con agitación, a
 20 temperatura ambiente, una solución de 1,9 partes en peso
 de boro-hidruro de sodio en 40 partes en volumen de eta-
 nol anhidro, después de lo cual se agita la mezcla así obte
 nida durante 1 hora a 50°C. Después del enfriamiento, la
 mezcla de reacción se acidifica con ácido clorhídrico al
 25 10 por ciento y se concentra por evaporación a presión.

420197



5 reducida. El residuo se mezcla con agua, después se al
caliniza con solución de hidróxido de sodio al 10 por
ciento y se extrae con cloroformo. El extracto clorofór
mico se lava después con agua, se seca sobre carbonato
de potasio anhidro y se concentra; se obtienen 33 partes
en peso de 3-(3-piperidino-1-hidroxi-propil)-5-fenil-iso
xazol en forma de un líquido.

10 El clorhidrato consta de cristales que, después de
la cristalización en etanol, tienen un punto de fusión
de 174 a 176°C.

Análisis

calculado para $C_{17}H_{22}O_2N_2$. HCl: C 63,25%, H 7,18%, N 8,68%
encontrado: C 63,14%, H 7,37%, N 8,56.

15.

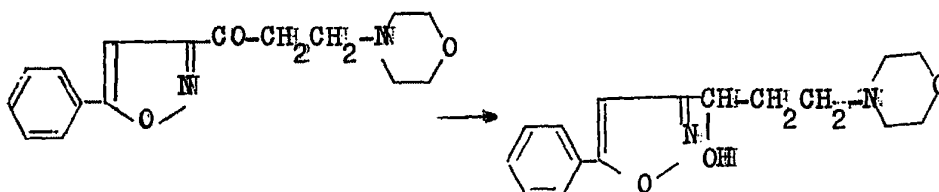
20 El 3-(3-piperidino-propionil)-5-fenil-isoxazol em-
pleado como material de partida en este ejemplo se obtie
ne haciendo reaccionar 3-acetil-5-fenil-isoxazol con for
maldehído y clorhidrato de piperidina en dioxano que con
tiene ácido clorhídrico, por tratamiento a reflujo.

Ejemplo 4:

25



420197



10 A una solución de 14,3 partes en peso de 3-(3-morfo
linopropionil)-5-fenil-isoxazol en 400 partes en volumen
de etanol anhidro se añade gota a gota, con agitación y
a temperatura ambiente, una solución de 0,95 partes en
peso de boro-hidruro de sodio en 200 partes en volumen
15 de etanol anhidro, y la mezcla resultante se agita a con
tinuación durante 30 minutos a 50°C. Después, la mezcla
de reacción se trata según el procedimiento descrito en
el ejemplo 3 y se obtienen 15,1 partes en peso de 3-(3-
-morfolino-1-hidroxipropil)-5-fenilisoxazol en forma de
un líquido.

20 El clorhidrato consiste en cristales que, después
de la cristalización en etanol, tienen un punto de fu-
sión de 204 a 206°C.

Análisis calculado para $C_{16}H_{20}O_3N_2 \cdot HCl$:

25 C 59,17%, H 6,52%, N 8,63% ;
encontrado: C 59,42%, H 6,62%, N 8,70%.



420197

5 El 3-(3-morfolinopropionil)-5-fenil-isoxazol empleado como material de partida en este ejemplo se obtiene haciendo reaccionar a reflujo 3-acetil-5-fenil-isoxazol con formaldehído y clorhidrato de morfolina en etanol anhidro que contiene ácido clorhídrico.

10

REIVINDICACIONES

15

20 Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Introducción, por DIEZ años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

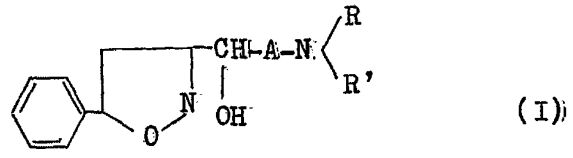
25

1ª.- Procedimiento para la preparación de nuevos derivados de isoxazol de la fórmula general (I):

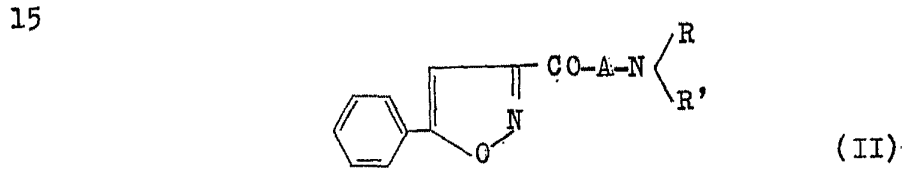




420197



10 en la que A es un resto alcohileno inferior, R y R' significan hidrógeno o un resto alcohilo inferior, o conjuntamente con el átomo de nitrógeno adyacente forman un anillo heterocíclico de un sólo núcleo, de 5 a 7 miembros, que eventualmente contiene un átomo de oxígeno, un átomo de azufre o un átomo de nitrógeno adicional, caracterizado porque, se tratan los derivados de aminoalcanoil-isoxazol de la fórmula general (II):



20 en la que A, R y R' tienen el mismo significado antes citado, con un complejo de hidruro metálico, tal como hidruro de aluminio y litio, boro-hidruro de litio, boro-hidruro de sodio o boro-hidruro de potasio, en un disolvente inerte, tal como éter, tetrahydrofurano, dioxano, agua, alcohol acuoso o al-

25





420197

canol, para reducir el grupo -CO del material de parti-
da de la fórmula general (II): para formar el grupo
-CHOH.

5 2ª.- "PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS
DERIVADOS DE ISOXAZOL".

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede,
y para los fines que se han especificado.

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

10

Madrid, 21 DIC. 1973

P.A. Alberto de Elzaburo
por *Alto*

15

20

25

15-12-73

- 16 -

MPB.-

