



23 OCT. 1974

429 443

P.- 58.415

SB. n.n. 2515/

BB.23604

CO7D//A61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

para solicitar PATENTE DE INVENCION por VEINTE años

a nombre de SHIONOGI & CO., LTD.

entidad japonesa

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

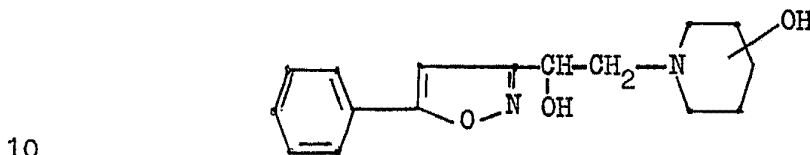
por: "UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR 3- β -HIDROXI-2-
-(3- ó 4-HIDROXIPIPERIDINO)ETIL-5-FENILISOXAZOL"

(Clase Internacional CO7d)

23 OCT 1974

Esta invención se refiere a nuevos derivados de isoxazol. Se refiere también a procedimientos para su preparación.

5 Los derivados de isoxazol citados pueden representarse por medio de la fórmula siguiente:



[I]

donde el grupo hidroxilo sobre el anillo de piperidina está situado en su posición 3 ó 4.

15 Más particularmente, los compuestos de isoxazol a los que se refiere la presente invención son 3-[I]-hidroxi-2-(3-hidroxipiperidino)-etil-5-fenilisoxazol y 3-[I]-hidroxi-2-(4-hidroxipiperidino)etil-5-fenilisoxazol.

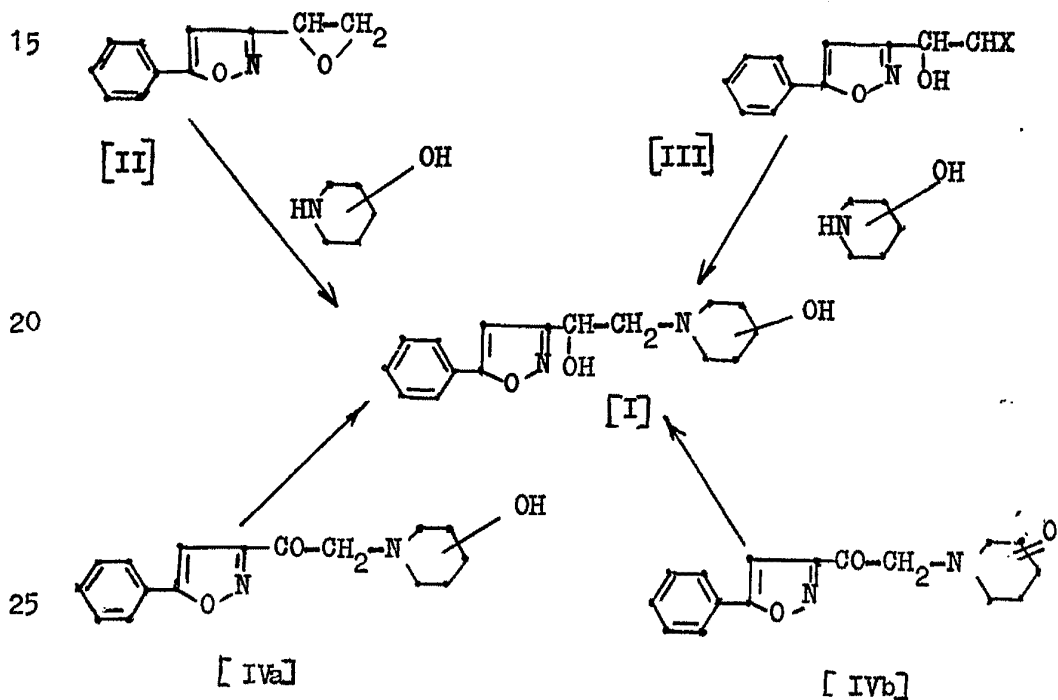
20 Los derivados de isoxazol citados de la fórmula (I) son nuevos y se ha descubierto que muestran fuerte actividad analgésica y antiinflamatoria.

25 Por consiguiente, un objeto básico de esta invención es proporcionar nuevos derivados de isoxazol de la fórmula (I). Más concretamente, un objeto básico es

23 OCT 1974

proporcionar 3-[1-hidroxi-2-(3- 6 4-hidroxipiperidino)-
 etil]-5-fenilisoxazol. Otro objeto de la invención es
 proporcionar derivados de isoxazol que muestran una
 fuerte actividad analgésica y antiinflamatoria con baja
 5 toxicidad. Otro objeto de la invención es proporcionar
 procedimientos para preparar los nuevos derivados de
 isoxazol. Estos y otros objetos y modos de alcanzarlos
 se pondrán de manifiesto, para los expertos en la técnica,
 en las descripciones que siguen.

10 Los nuevos derivados de isoxazol de la fórmula
 (I) pueden prepararse de diversas maneras, cuya forma
 general puede ilustrarse por medio del esquema si-
 guiente:



23 OCT 1974

donde X representa un grupo funcional activo y el grupo hidroxilo o el grupo oxo sobre el anillo de piperidina está situado en su posición 3 ó 4.

5 Según la presente invención, los compuestos de la fórmula (I) pueden producirse por algunos métodos diferentes, que se ilustran con detalle a continuación.

(a) Preparación a partir de 3-(1,2-epoxietil)-5-fenilisoxazol (II) con hidroxipiperidina.

10 Puede prepararse 3-1-hidroxi-2-(3 ó 4-hidroxi piperidino)etil-5-fenilisoxazol calentando 3-(1,2-epoxi
15 etil)-5-fenilisoxazol con 3- ó 4-hidroxipiperidina. Generalmente, la reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida entre unos 20°C y unos 200°C durante
20 aproximadamente 0,2 a aproximadamente 60 horas bajo presión ordinaria (atmosférica), aunque las condiciones de reacción pueden variarse según las propiedades de los
25 materiales de partida. No se requiere necesariamente un disolvente de reacción, pero puede seleccionarse de entre, por ejemplo, hidrocarburos aromáticos (por ejemplo, benceno, tolueno, xileno), hidrocarburos alifáticos (por ejemplo pentano, hexano, heptano), éteres (por ejemplo, éter, tetrahidrofurano, dioxano), alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol), hidrocarburos halogenados (por ejemplo, cloroformo, tetracloruro de carbono), dime
tilsulfóxido, dimetilformamida y similares. Pueden emplear



se sólo o en forma de una mezcla, teniendo en cuenta la solubilidad de los compuestos de partida, así como otras condiciones de reacción empleadas. Además, usando un exceso de la hidroxipiperidina, la reacción puede efectuarse sin otro disolvente.

5 (b) Preparación a partir de 3-(1-hidroxi-2-etilo sustituido por grupo activo)-5-fenilisoaxazol (III) con hidroxipiperidina.

10 También puede prepararse 3- \square 1-hidroxi-2-(3 ó 4-hidroxipiperidino)etil-5-fenilisoaxazol calentando 3-(1-hidroxi-2-etilo sustituido por un grupo activo)-5-fenilisoaxazol con 3- ó 4-hidroxipiperidina. El grupo activo significa un grupo funcional que es capaz de reaccionar con una hidroxipiperidina para formar un compuesto (I). Son, por ejemplo, halógeno (por ejemplo yodo, bromo, cloro) y un grupo arenosulfoniloxi (por ejemplo bencenosulfoniloxi, tosiloxi). La reacción puede efectuarse de la misma manera descrita en el método anterior (a). Es decir, el compuesto (III) se calienta con 3- ó 4-hidroxipiperidina, opcionalmente en presencia de un disolvente seleccionado entre los descritos anteriormente. En general, la reacción puede efectuarse a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 200°C, durante aproximadamente 0,2 a aproximadamente 60 horas bajo presión ordinaria

15

20

25



(atmosférica), aunque las condiciones de reacción pueden variarse según las propiedades de los materiales de partida. En esta reacción, el compuesto de partida (III) se convierte en el compuesto (I) vía el compuesto(II).

(c) Preparación a partir de 3-(3- ó 4-hidroxi piperidino)-acetil-5-fenilisoazol (IVa), ó 3-(3- ó 4-cetopiperidino)-acetil-5-fenilisoazol (IVb).

El compuesto buscado, 3-[1-hidroxi-2-(3- ó 4-hidroxipiperidino)etil]-5-fenilisoazol puede prepararse por reducción de 3-(3- ó 4-hidroxipiperidino)acetil-5-fenilisoazol (IVa) ó 3-(3- ó 4-cetopiperidino)acetil-5-fenilisoazol (IVb). La reducción se efectúa con un hidruro de metal. Ejemplos de hidruros de metales comprenden borohidruros de metal alcalino (por ejemplo borohidruro de sodio, borohidruro de litio, borohidruro de potasio), hidruros de metal alcalino y aluminio (por ejemplo hidruro de litio y aluminio, hidruro de sodio y aluminio), cianoborohidruro de sodio, hidruro de sodio y bis(2-metoxietoxi)aluminio e hidruro de sodio y dietilaluminio. La reducción puede efectuarse de manera convencional. En general, se efectúa a una temperatura comprendida entre aproximadamente 0°C y aproximadamente 100°C bajo presión ordinaria (atmosférica). El disolvente de reacción puede seleccionarse de entre, por



ejemplo, agua, alcoholes (por ejemplo metanol, etanol, propanol, etilenglicol), éteres (por ejemplo éter, dioxano, tetrahidrofurano) y similares, considerando la solubilidad del compuesto de partida, así como las propiedades del agente reductor empleado.

Tanto el compuesto (IVa) como el compuesto (IVb) pueden dar el compuesto (I) buscado.

El compuesto (I) obtenido puede convertirse en sus sales de adición de ácidos adecuadas de modo convencional, según los requerimientos de separación, purificación o formulación. El compuesto (I) se trata con un ácido, tal como ácido clorhídrico, bromhídrico, yodhídrico, sulfúrico, nítrico, fosfórico, tiociánico, carbónico, acético, propiónico, oxálico, cítrico, tartárico, succínico, maleico, salicílico, benzoico, ftálico y palmítico, en un disolvente adecuado tal como agua, metanol, etanol, benceno y tolueno. De este modo se producen el clorhidrato, bromhidrato, yodhidrato, sulfato, nitrato, fosfato, tiocianato, carbonato, acetato, propionato, oxalato, citrato, tartrato, succinato, malato, salicilato, benzoato, ftalato, palmitato y similares.

Además, el compuesto (I) es un compuesto ópticamente activo, y puede resolverse en isómero d- e isómero l-. La resolución óptica puede realizarse de manera convencional, y ambos isómeros poseen actividades far-

23 OCT 1974

macológicas. Por lo tanto, pueden usarse en forma de una mezcla o aisladamente, según el requerimiento terapéutico.

Anteriormente, se encontró que el 3-(1-hidroxi-
-2-piperidinoetil)-5-fenilisoxazol es útil como medicamen-
5 to que tiene actividad antiinflamatoria y analgésica. Sin embargo, el 3-(1-hidroxi-2-(3- ó 4-hidroxipiperidino) etil)-5-fenilisoxazol de la presente invención se caracteriza estructuralmente por la presencia de un grupo hidroxilo sobre su núcleo de piperidina, al compararlo con
10 el compuesto antes citado sintetizado anteriormente. Se ha descubierto ahora que el compuesto (I) muestra una excelente actividad antiinflamatoria y analgésica con una baja toxicidad, y es superior al 3-(1-hidroxi-2-piperidinoetil)-5-fenilisoxazol antes citado, particularmente
15 en su baja toxicidad.

Además, las sales de adición de ácido no tóxicas del compuesto (I) proporcionadas por la presente invención muestran también propiedades farmacéuticas igualmente notables. El compuesto (I) y sus sales no tóxicas
20 farmacéuticamente aceptables son útiles en el tratamiento de diversas enfermedades reumáticas, inflamaciones o dolores, sólo o en combinación con un excipiente farmacéutico sólido o líquido. Son ejemplos prácticos de preparaciones
25 farmacéuticas del compuesto (I) y sus sales las tabletas,



23 OCT. 1974

cápsulas, píldoras, gránulos, polvos, supositorios o disoluciones inyectables.

5 Los ejemplos siguientes se dan sólo con fines de ilustración, y no han de considerarse como limitaciones de la presente invención.

Ejemplo 1

(a) Una mezcla de 3-(1,2-epoxietil)-5-fenil isoxazol (580 mg) y 4-hidroxi-piperidina (625 mg) se agita durante 0,5 horas a 80°C, y después la mezcla se somete a una cromatografía en columna usando gel de sílice, para dar 3-(1-hidroxi-2-(4-hidroxi-piperidino)etil)-5-fenil isoxazol (450 mg). La recristalización a partir de acetato de etilo-hexano da prismas incoloros (259 mg).
15 P. de f. 117-119°C.

Anal. Calc. para $C_{16}H_{20}N_2O_3$:

C 66,64; H 6,99; N 9,72.

Encontrado: C 66,38; H 7,12; N 9,58.

(b) Una mezcla de 3-(1-hidroxi-2-bromoetil)-5-fenil isoxazol (268 mg) y 4-hidroxi-piperidina (121 mg) se disuelve en una mezcla (4 ml.) de etanol de 99% y benceno (1:1). A la disolución se le añade bicarbonato de sodio (168 mg) y se agita a 70°C durante 5 horas. Después de extraer el disolvente, el residuo se somete a una cromatografía en columna (gel de sílice), se eluye con una
25



23 OCT. 1974

mezcla de cloruro de metileno y metanol, y los cristales
crudos se recogen y recristalizan a partir de acetato
de etilo, dando 3-[1-hidroxi-2-(4-hidroxipiperidino)etil]-5-feniliso-
xazol (180 mg) en forma de prismas
5 incoloros que funden a 117-119°C.

(c) A una disolución de 3-(4-hidroxipiperidino)acetil-5-feniliso-
xazol (25mg) en éter (10 ml) se le añade una disolución de borohidru-
ro de sodio (15 mg) en etanol (1,0 ml) con agitación, y la mezcla se
10 agita después durante 1 hora. Una vez enfriada, la mezcla se aci-
difica con ácido clorhídrico diluido y se evapora bajo
presión reducida. Al residuo se le añade agua, y la diso-
lución se hace alcalina con una disolución acuosa de hidróxido de
potasio, y después se somete a extracción
15 con cloroformo. Una vez extraído el disolvente, el re-
siduo se somete a cromatografía usando gel de sílice,
dando 3-[1-hidroxi-2-(4-hidroxipiperidino)etil]-5-fenil-
isoxazol cristalino. La recristalización a partir de una
mezcla de acetato de etilo y hexano da prismas incoloros
20 (20 mg) que funden a 117-119°C.

Ejemplo 2

(a) Una mezcla de 3-(1,2-epoxietil)-5-fenil-
isoxazol (1,05 g) y 3-hidroxipiperidina (1,13 g) se ca-
25 lienta a 70°C durante 20 minutos y después se cromatogra-



fía sobre gel de sílice, dando 3-I-hidroxi-2-(3-hidro
xipiperidino)etil7-5-fenilisoazol (1,25 g). A una sus-
pensión del compuesto en agua (6,5 ml) se le añaden 516
5 μ l de ácido perclórico al 60%, el precipitado se recoge
por filtración, y se recristaliza a partir de una mezcla
de etanol de 99% (2 ml) y acetato de etilo (8 ml), dando
el perclorato, que funde a 151-153°C. El perclorato se
pone en suspensión en disolución acuosa de hidróxido de
sodio, y se somete a extracción con cloruro de metileno.
10 Una vez secado con sulfato de sodio, el extracto se eva-
pora dando 3-I-hidroxi-2-(3-hidroxipiperidino)etil7-5-
-fenilisoazol (544 mg). La recristalización a partir
de una mezcla de acetato de etilo y hexano da prismas in-
coloros (388 mg) que funden a 94-96°C.

15

Anal. Calc. para $C_{16}H_{20}N_2O_3$: C 66,64; H 6,99; N 9,72
Encontrado : C 66,76; H 6,74; N 9,57

(b) Se trata 3-(3-hidroxipiperidino)acetil-5-
fenilisoazol (1,05 g) de la misma manera que en el Ejem-
plo 1 (c), dando 3-I-hidroxi-2-(3-hidroxipiperidino)-
20 etil7-5-fenilisoazol (0,28 g). La recristalización a
partir de una mezcla de acetato de etilo y hexano da pris-
mas incoloros que funden a 94-96°C.

25 La presente solicitud que corresponde a la pre-
sentada en Japón, el 23 de Agosto de 1973, bajo el N°



15

94563/73 y el 23 de Agosto de 1973, bajo el Nº 94565/73, se acoge a los beneficios del Artículo 51 del vigente Estatuto sobre Propiedad Industrial.

5

REIVINDICACIONES

10

15

Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

20

1ª.- Un procedimiento para preparar 3-1-hidroxi-2-(3- ó 4-hidroxipiperidino)etil-7-5-fenilisoxazol, que comprende calentar 3-(1,2-epoxietil)-5-fenilisoxazol ó 3-(1-hidroxi-2-etilo sustituido por grupo activo)-5-fenilisoxazol con 3- ó 4-hidroxipiperidina a una temperatura comprendida entre aproximadamente 20°C y aproximadamente 200°C.

25

26-12-75

- 12 -



2^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que el compuesto de partida es 3-(1,2-epoxietil)-5-fenilisoaxazol con 3- ó 4-hidroxipiperidina.

5 3^a.- Un procedimiento según la reivindicación 1^a, en el que el compuesto de partida es 3-(1-hidroxi-2-etilo sustituido por grupo activo)-5-fenilisoaxazol con 3- ó 4-hidroxipiperidina.

10 4^a.- Un procedimiento según la reivindicación 2^a, en el que el compuesto de partida es 3-(1,2-epoxietil)-5-fenilisoaxazol con 4-hidroxipiperidina, y el producto es 3-[1-hidroxi-2-(4-hidroxipiperidino)etil]-5-fenilisoaxazol.

15 5^a.- Un procedimiento según la reivindicación 3^a, en el que el compuesto de partida es 3-(1-hidroxi-2-etilo sustituido por grupo activo)-5-fenilisoaxazol con 4-hidroxipiperidina, y el producto es 3-[1-hidroxi-2-(4-hidroxipiperidino)etil]-5-fenilisoaxazol.

20 6^a.- Un procedimiento para preparar 3-[1-hidroxi-2-(3- ó 4-hidroxipiperidino)etil]-5-fenilisoaxazol.

26-12-75



15 ENE 1976

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

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

5

Madrid,

P.A.

15 ENE. 1976

Alberto de Eizaburu
Por Poder.

26-12-75

fb.

- 14 -