

ESPAÑA

ES	NUMERO	A2
	<b>464552</b>	
	FECHA DE PRESENTACION	
	29-11-77	

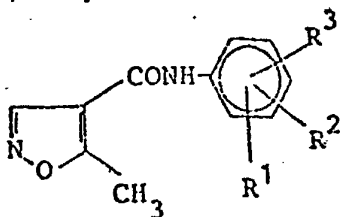
Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**CERTIFICADO DE ADICION**

50 PRIORIDADES:		
51 NUMERO	52 FECHA	53 PAIS
P 26 55 009.4	4-12-76	Rep. Fed. Alemana
47 FECHA DE PUBLICIDAD	54 CLASIFICACION INTERNACIONAL	61 PATENTE A LA CUAL SE ADICIONA
	C07D, A61K	Nº 448.386
54 TITULO DE LA INVENCIÓN		
"MEJORAS INTRODUCIDAS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 448.386", solicitada el 31 de Mayo de 1.976, por: "Procedimiento para la preparación de anilidas de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico"		
71 SOLICITANTE (S)		
HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT		HOE 76/F 294
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
D-6230 Frankfurt/Main 80, República Federal Alemana		
72 INVENTOR (ES)		
Dr. Friedrich-Johannes Kämmerer, Dr. Rudolf Schleyerbach y Dr. Günther Heubach		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 67.399)

1 Objeto de la solicitud española principal número  
448.386 son anilidas de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxíli  
co de la fórmula

5



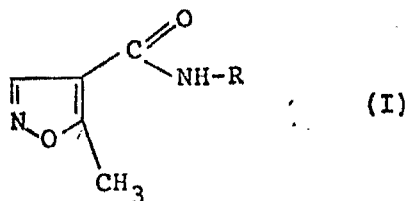
10 en que  $R^1$ ,  $R^2$  y  $R^3$  pueden ser iguales o diferentes y signi-  
fican alcoholo con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, alcoxi con  
1, 2 ó 3 átomos de carbono, alcoholitio con 1, 2 ó 3 átomos  
de carbono, los cuales grupos pueden estar sustituidos en  
cada caso total o parcialmente con átomos de halógeno igua-  
les o diferentes, tales como flúor, cloro, bromo o yodo, o  
15 significan halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo,  
nitro, ciano, carbalcoxi, con 1, 2 ó 3 átomos de carbono en  
el grupo alcoholo, en que  $R^1$  y  $R^2$  significan además hidró-  
geno, en cuyo caso, no obstante,  $R^3$  no puede ser metilo,  
pero en cuyo caso  $R^3$  significa adicionalmente fenilo, que  
20 eventualmente puede estar sustituido en cada caso una vez  
o dos veces con flúor, cloro, bromo, yodo, alcoholo con 1,  
2 ó 3 átomos de carbono, o alcoxi con 1, 2 ó 3 átomos de  
carbono, o fenoxi, que puede estar sustituido eventualmen-  
te en cada caso una vez o dos veces con flúor, cloro, bro-  
mo, yodo, alcoholo con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, o alco-  
xi con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, o en que  $R^1$  significa  
25 hidrógeno y  $R^2$  y  $R^3$  significan conjuntamente un grupo meti-  
lendioxi o conjuntamente con el anillo fenilo que las lle-  
va significan un anillo de naftaleno.

30

En una forma de realización adicional del objeto de

1 la solicitud principal se encontraron ahora nuevas amidas  
de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico farmacológicamen-  
te activas de la fórmula I

5



10

en la R significa un radical heterocíclico insaturado, de uno, dos, o tres núcleos, con 3 a 13 átomos de carbono y con uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del grupo de oxígeno, azufre y nitrógeno, de los que a lo sumo uno es diferente de nitrógeno, en el sistema de anillo, que está sustituido eventualmente de modo preferible una, dos o tres veces con alcoholo o alcoxi en cada caso con 1, 2 ó 3 átomos de carbono, halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo, nitro, hidroxilo, carboxilo, carbamilo o el grupo oxo, así como las sales por adición de estos compuestos con un ácido fisiológicamente compatible.

15

20

Radicales R adecuados son, por ejemplo, tienilo, piridilo, pirimidinilo, pirazinilo, piridazinilo, imidazolilo, tiazolilo, tiazolinilo, oxazolilo, tiadiazolilo, benzotiazolilo, benzoxazolilo, bencimidazolilo, quinoleilo, pirazolilo, acridinilo, tetrazolilo, que están sustituidos eventualmente con los grupos arriba mencionados.

25

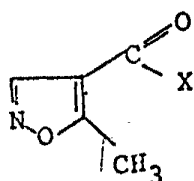
Son preferidos compuestos de la fórmula I, en que R representa un radical piridilo eventualmente sustituido una, dos o tres veces con halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo; un radical pirimidinilo eventualmente sustituido una, dos o tres veces con alcoholo de 1 a 3 átomos de

30

05117

1 carbono y/o el grupo oxo; o un radical tiazolilo eventual-  
mente sustituido con un grupo nitro.

El procedimiento para la preparación de los compues-  
tos de la fórmula I se caracteriza por el hecho de que se  
5 hace reaccionar un derivado de ácido 5-metilisoxazol-4-car-  
boxílico de la fórmula II



(II)

10

en la que X significa un átomo de halógeno, preferentemen-  
te cloro o bromo, un grupo YO- o ZO-CO-O-, representando Y  
fenilo eventualmente sustituido una vez, dos veces o tres  
veces con flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, metoxi,  
15 etoxi, trifluorometilo, nitro o ciano; o el radical acilo  
correspondientemente a la fórmula II y representando Z al-  
cohilo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o fenilo, con  
una amina heterocíclica insaturada de la fórmula III



(III)

20

en la que R tiene el significado indicado con respecto a  
la fórmula I.

25

La reacción se realiza convenientemente en un agen-  
te de reparto o disolvente, que se comporta de manera indi-  
ferente frente a los participantes en la reacción. Para ello  
entran en consideración disolventes polares, por ejemplo  
nitrilos, tales como acetonitrilo, éteres, tales como die-  
tiléter, tetrahidrofurano o dioxano y alcoholes, tales co-  
mo metanol, etanol, propanol o isopropanol, así como disol-  
ventes no polares tales como benceno, tolueno y ciclohexa-  
no.

30

05117

1 Un procedimiento de preparación preferido es la  
reacción del cloruro de ácido carboxílico de la fórmula II  
con una amina de la fórmula III. En este caso es ventajoso  
realizar la reacción en presencia de agentes fijadores de  
5 ácidos tales como carbonato de potasio o de sodio, hidró-  
xidos o alcoholatos de metales alcalinos o alcalinotérreos,  
bases orgánicas, por ejemplo trietilamina, piridina, picro-  
lina o quinoleína o la correspondiente amina utilizada en  
exceso, a temperaturas comprendidas entre 0 y 160°C, prefe-  
10 rentemente entre 20 y 80°C. Los tiempos de reacción pueden  
ascender a desde unos pocos minutos hasta 2 horas.

Los derivados de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxí-  
lico, necesarios como sustancias de partida, de la fórmula  
II se obtienen de modo correspondiente a la patente alemana  
15 634 286 mediante reacción de un éster de ácido etoximetilide  
nacetocético con hidroxilamina para formar el éster de áci-  
do 5-metil-isoxazol-4-carboxílico, mediante saponificación  
ácida del éster obtenido de esta manera, preferentemente  
con una mezcla de ácido acético glacial y ácido clorhídrico  
20 concentrado en la proporción de 1 : 1, para formar ácido  
5-metil-isoxazol-4-carboxílico, y transformación de este  
ácido carboxílico según métodos usuales en los halogenuros,  
ésteres o anhídridos mixtos de ácido carboxílico.

Como derivados de ácido carboxílico de la fórmula  
25 II entran en consideración por ejemplo éster fenílico de  
ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico, especialmente éster  
2,4-diclorofenílico y éster 2,4,6-triclorofenílico, además  
anhídridos de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico, espe-  
cialmente aquéllos en los que X significa el radical meto-  
30 xicarboniloxi, el radical etoxicarboniloxi, el radical fe-

1 noxicarboniloxi o el radical benciloxicarboniloxi.

Los compuestos de acuerdo con la invención según la fórmula I son en general sustancias bien cristalizables. Pueden transformarse en sales por adición de ácidos con ácidos fisiológicamente compatibles. Para esto entran en consideración especialmente ácidos fuertes tales como hidrácidos halogenados, especialmente ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido para-toluenosulfónico, ácido metanosulfónico y ácido ciclohexilamidossulfónico.

10 Las amidas de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico de la fórmula I tienen valiosas propiedades farmacológicas. Especialmente manifiestan propiedades antiflogísticas, antipiréticas y analgésicas. Su toxicidad es pequeña, y la compatibilidad estomacal es buena.

15 Ejemplos de preparación

1. N-(5-bromo-2-piridil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I

a) 0,1 moles de 2-amino-5-bromopiridina de la fórmula III (17,3 g), disueltos en 200 ml de tetrahydrofurano, se mezclan con agitación a temperatura ambiente, gota a gota, con una solución de 0,05 moles de cloruro de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico de la fórmula II (7,3 g) en 20 ml de tetrahydrofurano. Al cabo de otros 10 minutos de agitación se aísla por filtración el precipitado separado y se concentra el filtrado hasta sequedad por evaporación a presión reducida. Se obtienen 13,6 g (96% de la teoría) de un producto cristalino incoloro; punto de fusión en etanol : 168-169°C.

b) 0,1 moles de 2-amino-5-bromopiridina de la fórmula III (17,3 g) y 0,1 moles de 5-metilisoxazol-4-carboxilato de

1 (2,4-dicloro)-fenilo de la fórmula II (27,2 g) disueltos  
en 150 ml de tetrahidrofurano, se calientan a reflujo du-  
rante 75 minutos. A continuación se lleva la solución hasta  
5 sequedad a presión reducida y se digiere el residuo oleoso  
con ciclohexano.

Tras decantación se disuelve el residuo en 300 ml  
de cloroformo y se agita con 200 ml de ácido clorhídrico  
2 n.

La fase en cloroformo se lava a neutralidad con  
10 agua, se seca y se lleva a sequedad a presión reducida. Se  
obtienen 21,4 g (76% de la teoría) de un producto crista-  
lino; punto de fusión tras recristalización en etanol : 168-  
a 169°C.

c) 0,1 moles de 2-amino-5-bromopiridina de la fórmula II  
15 (17,3 g) y 0,1 moles de 5-metilisoxazol-4-carboxilato de  
benciloxicarbonilo de la fórmula II (26,1 g), disueltos en  
200 ml de tetrahidrofurano, se calientan durante 90 minu-  
tos a reflujo. Se lleva la mezcla a presión reducida hasta  
sequedad y se digiere el residuo con ciclohexano. Tras de-  
cantación, el residuo se disuelve en 300 ml de cloroformo  
y se agita con 200 ml de ácido clorhídrico 2n. La fase en  
cloroformo se lava a neutralidad con agua, se seca y se  
lleva hasta sequedad a presión reducida. Se obtienen de  
esta manera 20,6 g (73% de la teoría) de un producto cris-  
25 talino; punto de fusión tras recristalización en etanol,  
168 a 169°C.

Según el procedimiento indicado anteriormente, me-  
diante reacción de  
cloruro de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico de la fór-  
mula II con la 3-aminopiridina de la fórmula III se obtie-  
30

- 1 ne el clorhidrato de N-(3-piridil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,  
cloruro de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico de la fórmula II con el 2-amino-4-metiltiazol de la fórmula III se obtiene el clorhidrato de N-(4-metil-2-tiazolil-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,  
5 5-metilisoxazol-4-carboxilato de (2,4-dicloro)-fenilo de la fórmula II con la 2-amino-4-piridina de la fórmula III se obtiene el clorhidrato de N-(4-piridil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,  
10 cloruro de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico de la fórmula II con la 4-aminoantipirina de la fórmula III se obtiene el clorhidrato de N-(4-antipirinil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,  
15 5-metilisoxazol-4-carboxilato de (2,4-dicloro)-fenilo de la fórmula II con el 2-amino-4-clorobenzotiazol de la fórmula III se obtiene la N-(4-cloro-2-benzotiazolil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,  
20 5-metilisoxazol-4-carboxilato de (2,4-dicloro)-fenilo de la fórmula II con la 2-aminopiridina de la fórmula III se obtiene el clorhidrato de N-(2-piridil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,  
cloruro de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico de la fórmula II con la 2-amino-5-bromopiridina de la fórmula III se obtiene la N-(5-bromo-2-piridil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,  
25 cloruro de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico de la fórmula II con la 6-amino-1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidropirimidina de la fórmula III se obtiene la N-(1,3-dimetil-2,4-dioxo-1,2,3,4-tetrahidro-6-pirimidinil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,  
30

1 cloruro de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico de la fórmula II con el 2-amino-5-nitrotiazol de la fórmula III se obtiene el clorhidrato de N-(5-nitro-2-tiazolil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,

5 5-metilisoxazol-4-carboxilato de (2,4-dicloro)-fenilo de la fórmula II con la 2-amino-2-tiazolina de la fórmula III se obtiene el clorhidrato de N-(2-tiazolin-2-il)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,

10 5-metilisoxazol-4-carboxilato de benciloxicarbonilo de la fórmula II con el 2-amino-5-(para-nitrofenil)-sulfonil-tiazol de la fórmula III se obtiene la N-(5-(para-nitrofenil)-sulfonil-2-tiazolil)-4-carboxamida de la fórmula I,

15 5-metilisoxazol-4-carboxilato de benciloxicarbonilo de la fórmula II con el 2-aminobenzotiazol de la fórmula III se obtiene el clorhidrato de N-(2-benzotiazolil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,

20 5-metilisoxazol-4-carboxilato de (2,4-dicloro)-fenilo de la fórmula II con el 2-amino-bencimidazol de la fórmula III se obtiene el clorhidrato de N-(2-bencimidazolil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,

5-metilisoxazol-4-carboxilato de benciloxicarbonilo de la fórmula II con el 2-amino-5-clorobenzoxazol de la fórmula III se obtiene la N-(5-cloro-2-benzoxazolil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,

25 5-metilisoxazol-4-carboxilato de (2,4-dicloro)-fenilo de la fórmula II con la 2-amino-5-nitropiridina de la fórmula III se obtiene la N-(5-nitro-2-piridil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,

30 5-metilisoxazol-4-carboxilato de benciloxicarbonilo de la fórmula II con la 2-amino-3,5-dibromopiridina de la fórmula

- 1 III se obtiene la N-(3,5-dibromo-2-piridil)-5-metiliso-  
zol-4-carboxamida de la fórmula I,  
cloruro de ácido 5-metilisoaxazol-4-carboxílico de la fórmu-  
la II con la 2-amino-5-cloropiridina de la fórmula III se  
5 obtiene la N-(5-cloro-2-piridil)-5-metilisoaxazol-4-carbo-  
xamida de la fórmula I,  
cloruro de ácido 5-metilisoaxazol-4-carboxílico de la fórmu-  
la II con la 3-amino-2-cloropiridina de la fórmula III se  
obtiene la N-(2-cloro-3-piridil)-5-metilisoaxazol-4-carboxa-  
10 mida de la fórmula I,  
cloruro de ácido 5-metilisoaxazol-4-carboxílico de la fórmu-  
la II con el 3-amino-4-metiltiofeno de la fórmula III se  
obtiene la N-(4-metil-3-tienil)-5-metilisoaxazol-4-carboxa-  
mida de la fórmula I,  
15 5-metilisoaxazol-4-carboxilato de (2,4-dicloro)-fenilo de la  
fórmula II con el 2-amino-6-metoxibenzotiazol de la fórmu-  
la III se obtiene la N-(6-metoxi-2-benzotiazolil)-5-metil-  
isoxazol-4-carboxamida de la fórmula I,  
5-metilisoaxazol-4-carboxilato de (2,4-dicloro)-fenilo de la  
20 fórmula II con el 2-amino-5-clorotiazol de la fórmula III  
se obtiene la N-(5-cloro-2-tiazolil)-5-metilisoaxazol-4-car-  
boxamida de la fórmula I,  
cloruro de ácido 5-metilisoaxazol-4-carboxílico de la fórmu-  
la II con la 5-amino-2-metoxipiridina de la fórmula III se  
25 obtiene la N-(2-metoxi-5-piridil)-5-metilisoaxazol-4-carbo-  
xamida de la fórmula I,  
5-metilisoaxazol-4-carboxilato de benciloxicarbonilo de la  
fórmula II con el 6-etoxi-2-aminobenzotiazol de la fórmula  
III se obtiene la N-(6-etoxi-2-benzotiazolil)-5-metilisoax-  
30 zol-4-carboxamida de la fórmula I,

1 cloruro de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico de la fórmula II con el 2-amino-5-bromotiazol de la fórmula III se obtiene la N-(5-bromo-2-tiazolil)-5-metilisoxazol-4-carboxamida de la fórmula I.

5

10

15

20

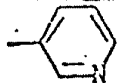
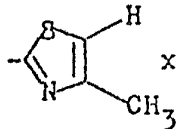
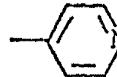
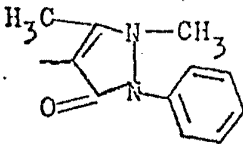
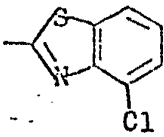

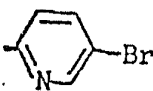
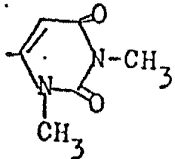
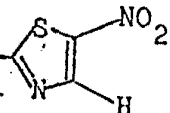

25

30

05117

1

Tabla 1: Amidas de ácido 5-metilisoxazol-4-carboxílico de la fórmula I

Nº	R	Punto de fusión °C
1	 x HCl	250-252 (descomposición)
2	 x HCl	221-223
3	 x HCl	210-215 (descomposición)
4	 x HCl	172-174
5		218-220
6	 x HCl	239-242
7	 Br	168-169
8		192-194
9	 NO <sub>2</sub> x HCl	151-154
10	 x HCl	260-265 (descomposición)

10

15

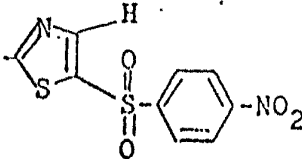
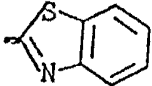
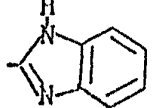
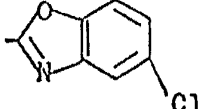
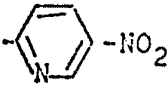
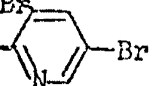
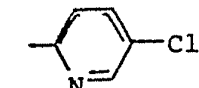
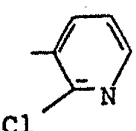
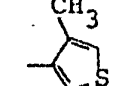
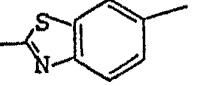
20

25

30

05117

## 1 Continuuación de Tabla 1

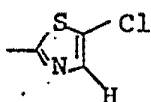
Nº	R	Punto de fusión °C
11		185-187 (descomposición)
5		
12	 <span data-bbox="756 456 842 486">x HCl</span>	234-237 (descomposición)
13	 <span data-bbox="756 591 842 620">x HCl</span>	230-235 (descomposición)
10		
14		170-175 (descomposición)
15		202-203
15		
16		165-167
17		165-168
20		
18		112-114 (descomposición)
19		113-115
25		
20	 <span data-bbox="794 1648 858 1677">xHCl</span>	215-219 (descomposición)

1

## Continuación Tabla 1

Nº R Punto de fusión °C

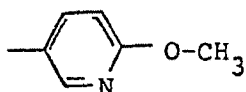
21



210-220 (descomposición)

5

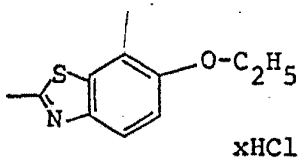
22



154-156 (descomposición)

10

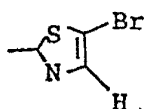
23



216-221 (descomposición)

15

24



203-211 (descomposición)

20

25

1

REIVINDICACIONES

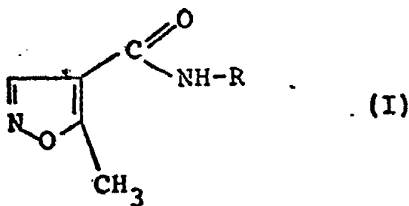
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Certificado de Adición en España, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal número 448.386, solicitada el 31 de Mayo de 1976, por: "Procedimiento para la preparación de anilidas de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico" para la obtención de las amidas de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico de la fórmula I

15



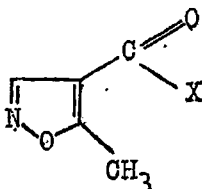
20

en que R significa un radical heterocíclico insaturado de uno, dos o tres núcleos, con 3 a 13 átomos de carbono y uno, dos, tres o cuatro heteroátomos del grupo de oxígeno, azufre y nitrógeno, de los que a lo sumo uno es diferente de nitrógeno, en el sistema de anillo, que está eventualmente sustituido preferentemente una, dos o tres veces con alcohol o alcoxi en cada caso con uno, dos ó tres átomos de carbono, halógeno, tal como flúor, cloro, bromo o yodo, nitro, hidroxilo, carboxi, carbamilo o el grupo oxo, así como las sales por adición de estos compuestos con un ácido fisiológicamente compatible; dichas mejoras se caracterizan por

30

1 el hecho de que se hace reaccionar un derivado de ácido  
5-metilisoxazol-4-carboxílico de la fórmula II

5



(II)

10

en que X significa un átomo de halógeno, preferentemente cloro o bromo, un grupo YO- o ZO-CO-O-, representando Y fenilo eventualmente sustituido una, dos o tres veces con flúor, cloro, bromo, yodo, metilo, etilo, metoxi, etoxi, trifluorometilo, nitro o ciano o el radical acilo correspondientemente a la fórmula II y representando Z alcoholo de 1 a 4 átomos de carbono, bencilo o fenilo, con una amina heterocíclica, insaturada, de la fórmula III

15



(III)

en que R tiene el significado indicado con respecto a la fórmula I.

20

2ª.- Mejoras según la reivindicación 1ª, que se caracterizan porque para obtener sales de los compuestos I se hace reaccionar un compuesto de la fórmula I con un ácido fisiológicamente compatible.

25

3ª.- Mejoras introducidas en el objeto de la Patente principal número 448.386 solicitada el 31 de Mayo de 1976, por: "Procedimiento para la preparación de anilidas de ácido 5-metil-isoxazol-4-carboxílico".

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

30

1

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

Madrid,

06.FEB.1978

P.A.

**Fernando de Elizaburu**  
Por Poder.

5

10

15

20

25

30

300178

VAL