

A1

**DEMANDE  
DE BREVET D'INVENTION**

⑫

**N° 81 05378**

---

⑤4 Nouveaux dérivés d'isoxazole, leur procédé de préparation et compositions pharmaceutiques les contenant.

⑤1 Classification internationale (Int. Cl.<sup>3</sup>). C 07 D 261/10; A 61 K 31/42.

⑫2 Date de dépôt..... 18 mars 1981.

③③ ③② ③① Priorité revendiquée : *Hongrie, 637/80, n° 19/3/1980.*

④1 Date de la mise à la disposition du  
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 39 du 25-9-1981.

---

⑦1 Déposant : Société dite : EGYT GYOGYSZERVEGYESZETI GYAR, résidant en Hongrie.

⑦2 Invention de : Rezsó Bognár, István Pelyvás Ferenczik, Ferenc Sztaricskai, Zoltán Györgydeák et József Szegi.

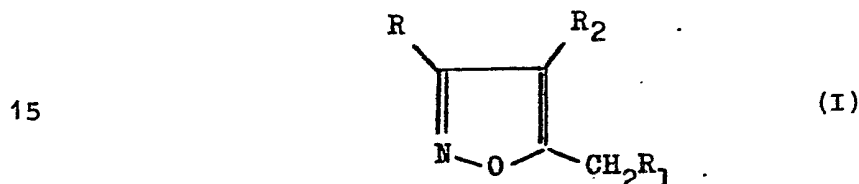
⑦3 Titulaire : *Idem* ⑦1

⑦4 Mandataire : Cabinet Ores,  
6, av. de Messine, 75008 Paris.

La présente invention est relative à des nouveaux dérivés d'isoxazole, à des compositions pharmaceutiques les contenant, ainsi qu'à un procédé pour la préparation de ces composés.

Il est connu que le 3-hydroxy-5-méthylisoxazole peut être utilisé en tant qu'agent de protection de plantes [Merck Index 9 (1961) page 123]. Les dérivés d'isoxazole partiellement saturés utilisés en tant qu'agents d'inhibition de tumeurs, sont décrits dans "TETRAHEDRON LETTERS" [2594 (1973)] et dans J. ANTIB. [28A, 91, (1975)].

La présente invention a pour objet de nouveaux dérivés d'isoxazole de formule générale (I) ci-après :



dans laquelle :

- R représente un alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe phényle,
- 20 R<sub>2</sub> représente un atome d'halogène ou un groupe alcoxy-carbonyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- R<sub>1</sub> représente un groupe de formule -CH(NH<sub>2</sub>)-COOH, ou un des groupes suivants : guanyl-thio, bis-[C<sub>1-4</sub> alcoxy-carbonyle-C<sub>1-4</sub> alcanoylamido]-méthyle, amino-oxy,
- 25 carbamoyl-amino-oxy, guanidino-oxy, phtalimido-oxy, ou un groupe de formule générale -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> dans laquelle R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe ω-halogène-(C<sub>1-4</sub> alkyle), ou un
- 30 groupe di-[C<sub>1-4</sub> alkyle]-amino-[C<sub>1-4</sub> alkyle], ou un groupe 2,6-dihalogénobenzyle ou un groupe p-amino-phényl-sulfonyl pouvant éventuellement être N- substitués par un alcanoyl contenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 35 et
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle

contenant de 1 à 4 atomes de carbone,  
R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> pouvant former, en outre, ensemble le groupe 2,6-  
dihalogéno-benzylidène ou encore ils peuvent former  
avec un atome d'azote adjacent un hétérocycle hexagonal  
5 pouvant éventuellement contenir l'oxygène en tant  
qu'autre hétéroatome,

sous réserve que si R représente le groupe méthyle et R<sub>1</sub>  
le groupe guanyle-thio-, R<sub>2</sub> représente exclusivement un atome  
de chlore.

10 Le terme "alkyle inférieur" représente les groupes  
des hydrocarbures aliphatiques saturés à chaîne droite  
ou ramifiée contenant de 1 à 4 atomes de carbone, tels que  
le méthyle, l'éthyle, le n-propyle, l'isopropyle, le n-  
butyle etc... Le groupe alcoxy des alcoxycarbonyles infé-  
rieurs peut être à chaîne droite ou ramifiée et il contient  
15 de 1 à 4 atomes de carbone. (Par exemple les groupes  
méthoxy, éthoxy, n-propoxy, isopropoxy-etc...). Le terme  
atome d'"halogène" se réfère à tous les quatre atomes  
d'halogène, c'est-à-dire au fluor, au chlore au brome et  
20 à l'iode. Le terme "le groupe cycloalkyle contenant de 3  
à 6 atomes de carbone" peut représenter le cyclopropyle,  
le cyclobutyle, le cyclopentyle ou le cyclohexyle. Le  
terme "groupe aryle" désigne les hydrocarbures aromatiques  
de préférence substitués, monocycliques ou bicycliques.  
25 Le terme le "groupe alcanoyle en C<sub>1-4</sub>" se réfère à des  
radicaux acyle des acides alcane-carboxyliques inférieurs,  
comme par exemple acétyle, propionyle, butyryle etc...  
Le noyau hétérocyclique formé par R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> et l'atome  
d'azote adjacent est, de préférence, le noyau pipéridino-  
30 ou morpholino.

Les dérivés préférés des nouveaux composés re-  
présentés par la formule générale (I) sont ceux dans les-  
quels R représente le groupe méthyle et R<sub>2</sub> l'atome de  
chlore.

35 Parmi les nouveaux composés représentés par la  
formule générale (I), particulièrement préférés sont les

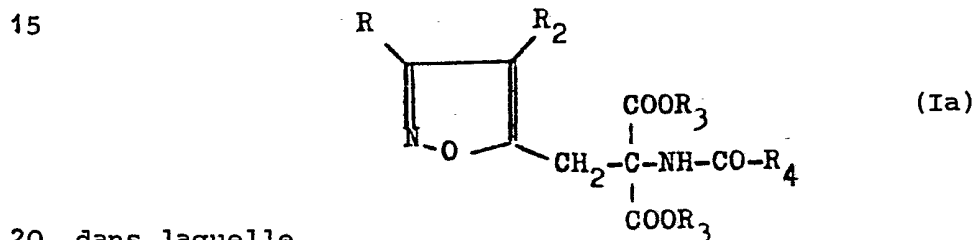
suivants :

le 3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylèneoxy-guanidine,  
le 3-méthyl-4-chloro-5-(bromoéthylamino-méthyl)isoxazole  
et leurs sels et notamment les chlorhydrates.

- 5 Les sels d'addition d'acides de ces nouveaux  
composés de formule générale (I) peuvent être formés avec  
des acides minéraux ou organiques pharmaceutiquement com-  
patibles (comme par exemple les acides chlorhydrique,  
bromhydrique, sulfurique, phosphorique, tartrique, fumari-  
10 que, maléique, citrique etc...).

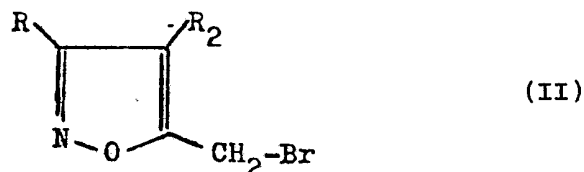
La présente invention a également pour objet un  
procédé de préparation des composés de formule générale  
(I) caractérisé en ce que :

a) on prépare un composé de formule générale (Ia) ci-après:



- 20 dans laquelle

R et R<sub>2</sub> ont la même signification qui ci-dessus et  
R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un groupe alkyle contenant de 1 à  
4 atomes de carbone,  
par réaction d'un composé correspondant à la formule générale  
25 (II) ci-après :

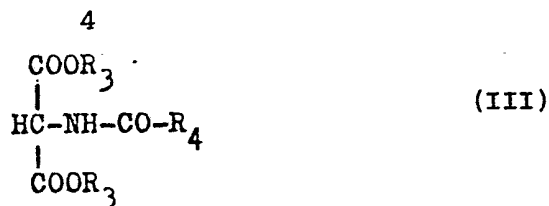


- 30

dans laquelle

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus  
avec un malonate de dialkyl-[C<sub>1-4</sub> alcanoyl-amido] de for-  
mule générale (III) ci-après :

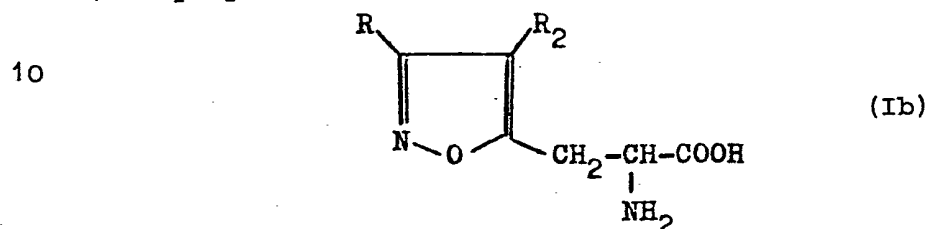
---



5 dans laquelle

$R_3$  et  $R_4$  ont la même signification que ci-dessus,  
ou bien

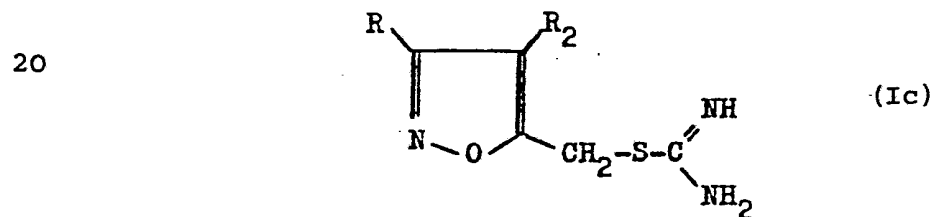
b) on prépare un composé de formule générale (Ib) ci-après :



dans laquelle

15  $R$  et  $R_2$  ont la même signification que ci-dessus, par hydro-  
lyse d'un composé de formule générale (Ia),  
ou bien

c) on prépare un composé de formule générale (Ic) ci-après :

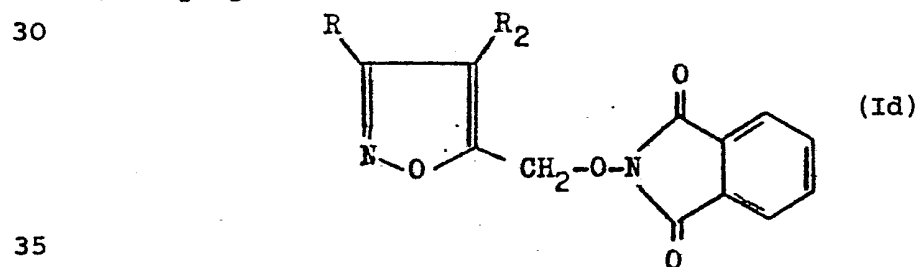


dans laquelle

25  $R$  et  $R_2$  ont la même signification que ci-dessus, par réaction  
d'un composé de formule générale (II) avec le thio-  
carbamide,

ou bien

d) on prépare un composé de formule générale (Id) ci-après :

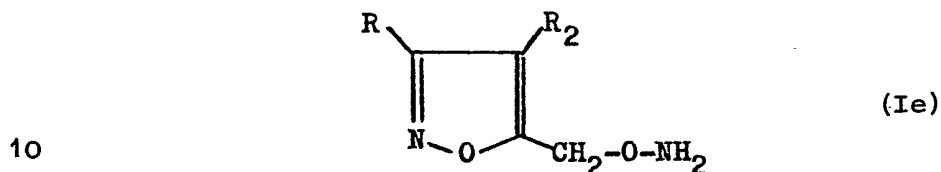


dans laquelle

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, par réaction d'un composé de formule générale (II) avec le N-hydroxy-phtalimide,

5 ou bien

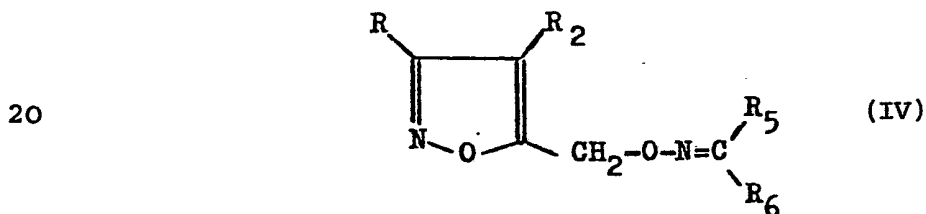
e) on prépare un composé de formule générale (Ie) ci-après :



dans laquelle R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus par :

15 e<sub>1</sub> réaction d'un composé de formule générale (Id) avec l'hydrazine, ou

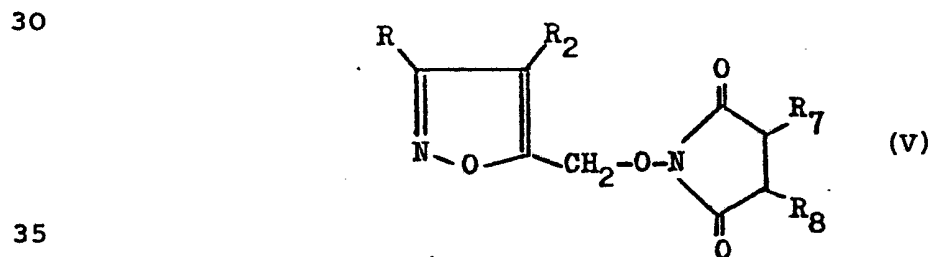
e<sub>2</sub> hydrolyse en milieu acide d'un composé de formule générale (IV) ci-après :



dans laquelle

25 R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub> représentent un groupe alkyle inférieur ou aryle ou encore R<sub>5</sub> représente un groupe aryle et R<sub>6</sub> un atome d'hydrogène, ou

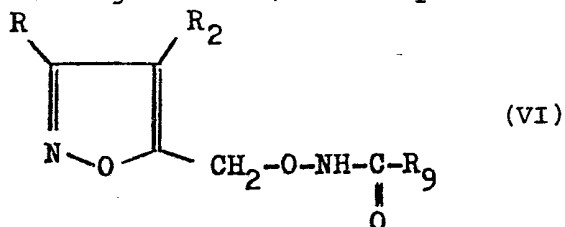
e<sub>3</sub> par réaction d'un composé de formule générale (V) ci-après :



6

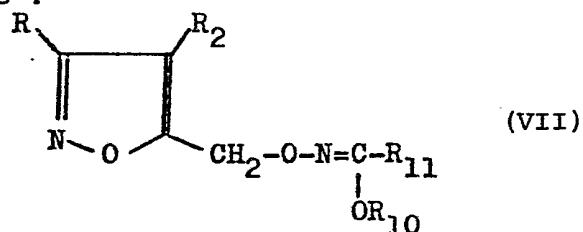
dans laquelle R et R<sub>2</sub> ont la même signification  
que ci-dessus et R<sub>7</sub> et R<sub>8</sub> représentent un atome  
d'hydrogène ou un groupe phényle  
avec l'hydrazine ou (alkyl-inf.)-hydrazine et  
l'acide chlorhydrique,

e<sub>4</sub> par l'hydrolyse en milieu acide d'un composé  
de formule générale (VI) ci-après :



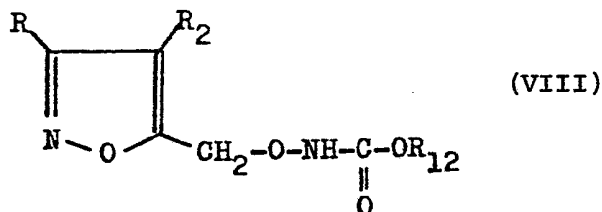
dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-  
dessus et R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène  
ou un groupe phényle  
ou d'un composé de formule générale (VII) ci-  
après :



dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-  
dessus et R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> représentent un groupe  
alkyle inférieur ou un groupe phényle, ou  
e<sub>5</sub> par l'hydrolyse en milieu acide d'un composé  
de formule générale (VIII) ci-après :



7

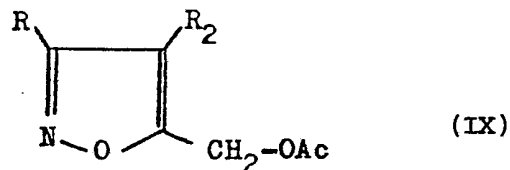
dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et R<sub>12</sub> représente le groupe t-butyle ou benzyle ou éthyle, ou .

5

e<sub>6</sub> par réaction (après une éventuelle désacylation) du composé de formule générale (IX) ci-après :

10



dans laquelle :

15

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et Ac désigne un groupe alcanoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, avec une amine de formule générale (X) ci-après :



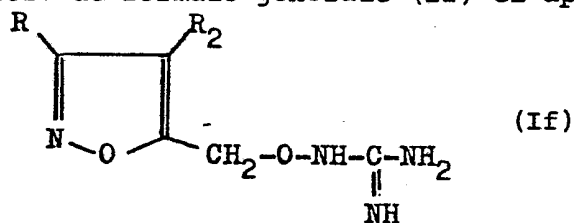
dans laquelle :

20

X représente un atome d'halogène ou un groupe sulfoxyl-oxy, ou bien

f) on prépare le composé de formule générale (If) ci-après :

25



dans laquelle R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus

30

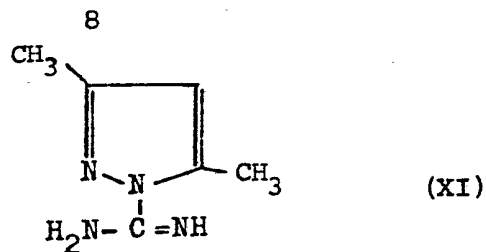
f<sub>1</sub> par réaction du composé de formule générale (Ie) avec le cyanamide,

ou

f<sub>2</sub> par chauffage d'un composé de formule (XI) ci-après :

35

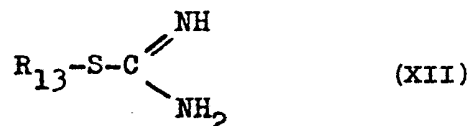




en présence d'un composé de formule générale (Ie),

ou

f<sub>3</sub> par réaction du composé de formule générale (Ie) avec un composé de formule générale (XII) ci-après :

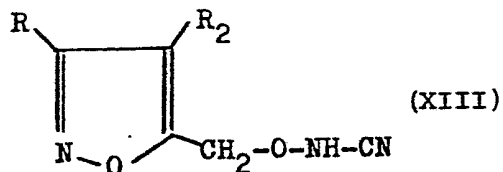


dans laquelle :

R<sub>13</sub> représente un groupe alkyle inférieur ou d'un sel de ce composé,

ou

f<sub>4</sub> par chauffage en présence d'halogénure d'ammonium d'un composé de formule générale (XIII) ci-après :



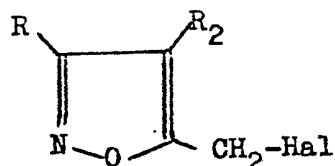
dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus,

ou

f<sub>5</sub> par réaction d'un composé de formule générale (XIV) ci-après :

9



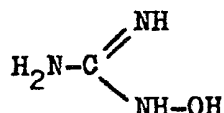
(XIV)

5

dans laquelle :

R, R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, avec le composé de formule générale (XV) ci-après :

10

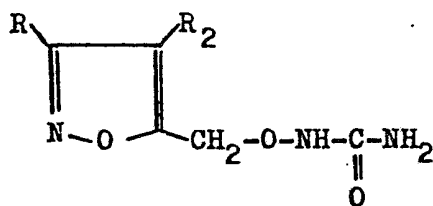


(XV)

ou bien,

g) on prépare un composé de formule générale (Ig) ci-après :

15



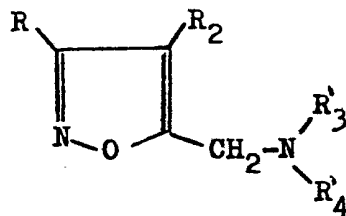
(Ig)

20 dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, par réaction d'un composé de formule générale (Ie) avec un cyanate alcalin,

ou bien

25 h) on prépare un composé de formule générale (Ih) ci-après :



(Ih)

30

dans laquelle :

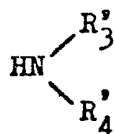
R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, R'<sub>3</sub> représente un groupe alkyle en C<sub>1-4</sub> ou un groupe cycloalkyle en C<sub>3-6</sub> et R'<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1-4</sub>, ou bien R'<sub>3</sub> et R'<sub>4</sub> peuvent former avec un atome d'azote adjacent un hétérocycle hexagonal pouvant

35

10

éventuellement contenir l'oxygène en tant qu'un autre hétéro-atome, par réaction d'un composé de formule générale (II) avec une amine de formule générale (XVI) ci-après :

5



(XVI)

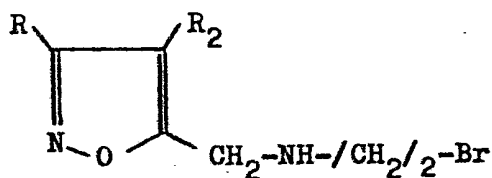
dans laquelle :

$\text{R}_3'$  et  $\text{R}_4'$  ont la même signification que ci-dessus,

10 ou bien

i) on prépare un composé de formule générale (Ii) ci-après :

15



(Ii)

dans laquelle :

$\text{R}$  et  $\text{R}_2$  ont la même signification que ci-dessus

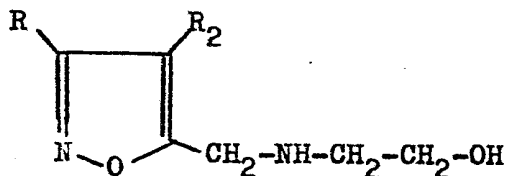
20

$i_1$  par réaction d'un composé de formule générale (II) avec l'éthylène imine,

ou

$i_2$  par bromuration d'un composé de formule générale (XVII) ci-après :

25



(XVII)

dans laquelle :

30

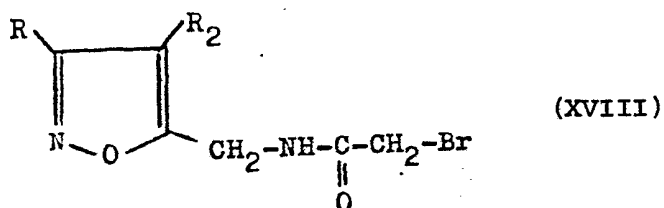
$\text{R}$  et  $\text{R}_2$  ont la même signification que ci-dessus,

ou

$i_3$  par réduction d'un composé de formule générale (XVIII) ci-après :

35

11



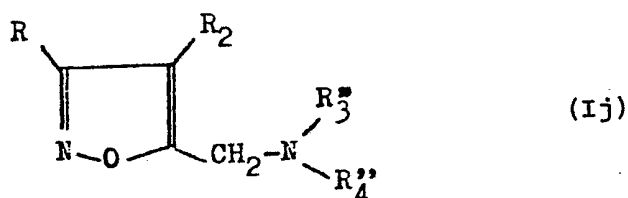
55

dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus,

ou bien

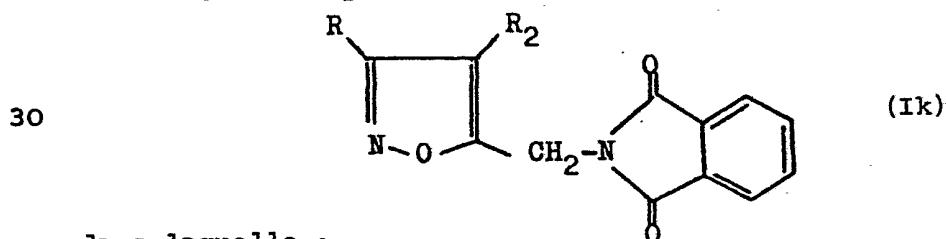
10 j) on prépare un composé de formule générale (Ij) ci-après



15

dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe di-(C<sub>1-4</sub>alkyle)-amino-(C<sub>1-4</sub>alkyle), un  
 20 groupe 2,6-dihalogénobenzyle ou p-amino-phényl-sulfonyl éventuellement N-substitué par un groupe alcanoyl en C<sub>1-4</sub> ; R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent former, en outre, ensemble le groupe 2,6-dihalogénobenzylidène ou encore il peuvent former avec un atome d'azote adjacent un groupe phthalimido,  
 25 par réaction d'un composé de formule générale (II) avec un phthalimide alcalin pour obtenir le composé de formule générale (Ik) ci-après :

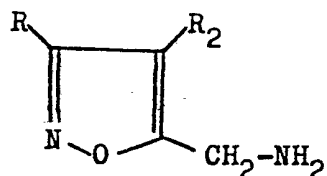


30

dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, lequel  
 35 composé (Ik), par réaction avec l'hydrazine (de préférence), donne un composé de formule générale (Il) ci-après :

12



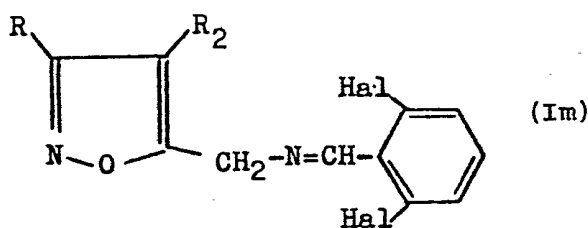
(II)

5

dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, lequel composé II condensé (de préférence) avec le 2,6-dihalogènobenzaldéhyde donne le composé de formule générale

10 (Im) ci-après :



(Im)

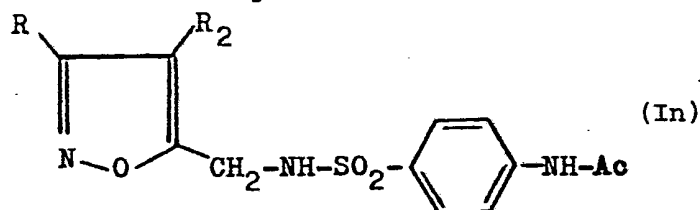
15

dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, que l'on réduit par un agent de réduction de préférence ;

le composé Ij peut encore être préparé, si on le désire, par réduction d'un composé de formule générale (II) avec le chlorure p-(C<sub>1-4</sub>alcanoyl)aminobenzensulfonique pour obtenir un produit de formule générale (In) ci-après :

25



(In)

30 dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et Ac désigne le groupe alcanoyl contenant 1 à 4 atomes de carbone,

lequel composé In est ensuite, de préférence, hydrolysé ;

35 le composé Ij peut, en outre, - si on le désire - être préparé,

par réaction d'un composé de formule générale (II) avec l'halogénure de di-(C<sub>1-4</sub> alkyle)-amino-(C<sub>1-4</sub> alkyle) et ensuite - si on le désire - le composé I ainsi obtenu est converti en son sel d'addition d'acide.

5 Conformément à l'invention la méthode a) du procédé est effectuée, de préférence, en présence d'un hydrure alcalin (de préférence l'hydrure de sodium) dans le diméthylformamide. Comme milieu réactionnel, on peut utiliser également le diéthyléther, le tétrahydrofurane, le diméthylsulfoxyde ou le benzène. La réaction peut se dérouler entre  
10 20°C et la température d'ébullition du mélange. Les matières utilisées - à savoir le composé de formule générale (II) et le dialkyl-alcanoyl-amido-malonate - le sont en quantité équimoléculaire.

15 Suivant un mode de réalisation avantageux du procédé conforme à la présente invention, l'hydrolyse et, conformément à la méthode b, l'hydrolyse du composé de formule générale (Ia) est effectuée en présence d'un acide minéral et, de préférence, en présence de l'acide chlorhydrique ou sulfurique. L'acide nitrique est à déconseiller  
20 par suite des risques de nitration. La réaction peut être effectuée à chaud, de préférence aux environs de 100°C.

Conformément à la méthode c) du procédé conforme à la présente invention, le composé de formule générale  
25 (II) réagit avec le thiocarbamide dans un alcanol, et de préférence dans l'éthanol, dans un intervalle de température compris entre la température ambiante et le point d'ébullition du mélange réactionnel, de préférence à chaud.

30 La réaction décrite dans la méthode d) est effectuée, de préférence, en présence d'un agent fixant les acides. Des bases organiques, et de préférence la triéthylamine, constituent des agents convenables fixant les acides. La réaction peut avoir lieu dans un solvant organique convenable, par exemple dans une cétone, telle que  
35 l'acétone ou dans le triamide de l'acide hexométhyl-

phosphorique ou dans le diméthylformamide, etc... On opérera, de préférence, à chaud, par exemple aux environs de 100°C.

Suivant la méthode  $e_1$ ) du procédé conforme à la présente invention, on fait réagir un composé de formule générale (Id) avec l'hydrazine. Cette réaction a lieu dans un solvant organique. Des hydrocarbures chlorés (tels que le dichlorométhane, le dichloroéthane ou le chloroforme) sont, de préférence, utilisés. La température de la réaction peut varier de 20°C à la température d'ébullition du mélange réactionnel. Le produit fini obtenu peut être converti, de préférence, en chlorhydrate à l'aide d'acide chlorhydrique.

Suivant la méthode  $e_2$ ) du procédé conforme à la présente invention, le composé de formule générale (IV) est hydrolysé dans un milieu acide. La réaction a lieu, de préférence, en présence de l'acide chlorhydrique, sous chauffage, éventuellement aux environs de 100°C.

Selon la méthode  $e_3$ ) du procédé conforme à la présente invention, le composé de formule générale (V) est traité avec l'hydrazine ou l'alkyl-hydrazine (de préférence avec la n-butyl-hydrazine) et avec l'acide chlorhydrique. La réaction peut être effectuée dans un milieu réactionnel constitué par un hydrocarbure chloré ou un alcanol. On procédera, de préférence, sous chauffage à la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Conformément à la méthode  $e_4$ ) un composé de formule générale (VI) ou (VII) est soumis à une hydrolyse acide. La réaction peut avoir lieu en présence d'acide chlorhydrique, sous chauffage, de préférence aux environs de 100°C.

La réaction suivant la méthode  $e_5$ ), c'est-à-dire l'hydrolyse du composé de formule générale (VIII) dans laquelle  $R_{12}$  représente le t-butyle, à l'aide de l'acide trifluoroacétique est effectuée entre environ 0°C et environ 20°C, et de préférence autour de 10°C. Dans le cas

où on part du composé de formule générale (VIII) dans laquelle  $R_{12}$  représente le groupe benzyle, on hydrolyse de préférence avec un mélange d'acide acétique et d'acide bromhydrique en refroidissant aux environs de 0°C. Le mélange réactionnel est traité d'abord par un alcali, puis par l'acide chlorhydrique. L'hydrolyse du produit de départ de formule générale (VIII) dans laquelle  $R_{12}$  représente l'éthyle, est effectuée à la température ambiante à l'aide d'acide chlorhydrique.

- 10            Selon la méthode  $e_6$ ) du procédé conforme à la présente invention, on fait réagir un composé de formule générale (IX) - et de préférence après désacylation - avec un composé de formule générale (X), dans laquelle X représente un atome d'halogène - de préférence le chlore - ou
- 15 un groupe sulfonyloxy (de préférence les groupes méthanesulfonyloxy ou toluènesulfonyloxy). En utilisant les composés de formule générale (X) dans laquelle X représente un atome de chlore, on opérera de préférence dans le tétrahydrofuranne en présence de méthylate de sodium et à la
- 20 température d'environ 0°C. En utilisant un composé de formule générale (X) dans laquelle X représente le groupe sulfonyloxy, on opérera, de préférence, en présence de méthylate de sodium à la température ambiante.

- La réaction selon la méthode  $f_1$ ) du procédé
- 25 conforme à la présente invention, est effectuée de préférence dans l'eau, dans un mélange eau-alcanol, dans le tétrahydrofuranne ou dans le dioxane. L'intervalle de température peut varier de 20° à 100°C.

- Suivant la méthode  $f_2$ ) du procédé conforme à la
- 30 présente invention, on chauffe un composé de formule (XI) avec un composé de formule générale (Ie). La réaction est effectuée dans un milieu réactionnel composé de préférence de méthanol, au point d'ébullition du mélange réactionnel.

- 35            Selon la méthode  $f_3$ ) on fait réagir un composé de formule générale (Ie) avec un composé de formule générale



rale (XII). On utilisera de préférence comme produit de départ des composés de formule générale (XII) dans lesquels  $R_{13}$  représente le groupe méthyle. La réaction est effectuée de préférence dans un milieu aqueux à la température ambiante.

Suivant la méthode  $f_4$ ) du procédé conforme à la présente invention, on fait réagir un composé de formule générale (XIII) avec un halogénure d'ammonium, de préférence avec le chlorure d'ammonium. La réaction est effectuée de préférence en chauffant et de préférence dans la masse fondue aux environs de 120-140°C.

Suivant la méthode  $f_5$ ) du procédé conforme à la présente invention, on fait réagir un composé de formule générale (XIV) avec une hydroxy-guanidine de formule générale (XV). La réaction a lieu, de préférence, en présence d'un alcoolate alcalin (de préférence le méthylate de sodium) dans un milieu constitué par l'alcool correspondant (de préférence le méthanol) et en chauffant.

Conformément à la méthode g) on fait réagir un composé de formule générale (Ie) avec un cyanate alcalin. Pour cela, on utilisera de préférence le cyanate de potassium. Comme milieu réactionnel, on utilise, de préférence, le milieu aqueux ou le mélange eau-alcool. La réaction a lieu dans un intervalle de température compris entre 20°C et le point d'ébullition du mélange réactionnel.

La réaction selon la méthode h) est effectuée de préférence en présence d'un agent fixant les acides. Des bases organiques (telle que, par exemple, la triéthylamine) sont utilisées, de préférence, dans ce but. La réaction a lieu, de préférence, dans un solvant organique (comme, par exemple, un alcool tel que l'éthanol, etc..., en chauffant à la température d'ébullition du mélange réactionnel.

Suivant la méthode  $i_1$ ) du procédé conforme à la présente invention, on fait réagir un composé de formule générale (II) avec une éthylèneimine. La réaction a lieu,

de préférence, dans un solvant organique (tel que l'acétone). Il est préférable d'ajouter l'éthylèneimine au produit de départ (de formule générale II) à une température comprise entre  $-5^{\circ}\text{C}$  et  $-10^{\circ}\text{C}$ , puis de chauffer la réaction jusqu'à l'ébullition. Le produit fini obtenu est converti, de préférence, en chlorhydrate correspondant par précipitation à l'aide d'acide chlorhydrique.

Suivant la méthode  $i_2$ ) du procédé conforme à la présente invention, on procède à la bromuration du composé de formule générale (XVII). Pour cela, on utilise, de préférence, l'acide bromhydrique, le tribromure de phosphore, le bromure de thionyle ou le bromure de sulfuryle. La réaction a lieu dans un solvant approprié (par exemple le diméthylsulfoxyde) à une température comprise entre 0 et  $20^{\circ}\text{C}$ .

Conformément à la méthode  $i_3$ ) la réduction d'un composé de formule générale (XVIII) peut être effectuée à l'aide d'hydrure de bore, de préférence en ajoutant l'hydrure de bore dans le tétrahydrofuranne. Il est préférable d'effectuer cette opération dans un solvant convenable, particulièrement dans le tétrahydrofuranne. La température de la réaction est comprise entre 0 et  $20^{\circ}\text{C}$ .

Suivant la méthode j) du procédé conforme à la présente invention, on fait réagir un composé de formule générale (II) avec un phtalimide alcalin, de préférence avec un phtalimide de potassium. La réaction a lieu, de préférence, dans un solvant (par exemple le diméthylformamide ou l'acétone) en chauffant à une température voisine de la température d'ébullition du solvant.

Le composé de formule générale (Ik) ainsi obtenu peut être converti en un composé correspondant de formule générale (Il) par réduction à l'aide d'hydrazine. La réaction a lieu, de préférence, dans un solvant organique, par exemple les hydrocarbures chlorés (tels que le dichlorométhane, le dichloroéthane, le chloroforme).

Le composé de formule générale (Il) peut être

converti en un composé correspondant de formule générale (Im) par réaction avec un 2,6-dihalogéno-benzaldéhyde. La réaction a lieu, de préférence, en présence d'une base organique (par exemple la triéthylamine) dans un solvant organique (par exemple un alcool comme l'éthanol, etc...).  
5 On opère en chauffant, et de préférence au point d'ébullition du mélange réactionnel.

Le composé de formule générale (Im) ainsi obtenu peut être réduit en dérivé 2,6-dihalogénobenzyle correspondant.  
10

Comme agents réducteurs, on utilise, de préférence, des hydrures métalliques complexes (par exemple l'hydrure mixte de bore et de sodium). La réaction a éventuellement lieu dans un solvant organique approprié tel que l'alcool (par exemple méthanol) anhydre. Il est préférable  
15 d'ajouter l'hydrure métallique complexe à froid, puis de chauffer le mélange réactionnel jusqu'à l'ébullition.

Le composé de formule générale (Il) peut être converti en un composé correspondant de formule générale (In) à l'aide de chlorure p-alcanoyl-amido-benzensulfonique. La réaction est effectuée en présence d'un agent fixant les acides (par exemple les bases organiques telles que la triéthylamine). On utilise comme milieux réactionnels des solvants organiques appropriés, de préférence des hydrocarbures chlorés (tels que le dichlorométhane, le dichloro-  
25 éthane, le chloroforme etc...). Il est préférable d'opérer à la température ambiante.

Le composé de formule générale (In) ainsi obtenu est hydrolysé en dérivé p-aminophénylesulfonyle correspondant. L'hydrolyse a lieu de préférence sous chauffage dans un milieu acide, de préférence constitué d'un acide minéral, par exemple l'acide chlorhydrique. L'acide nitrique ne peut pas être utilisé par suite des risques de nitr-  
30

On fait réagir un composé de formule générale (Il) avec un halogénure, (de préférence chlorure) de  
35

dialkyl-amino-alkyle. Cette réaction aboutit à un composé de formule générale (Ij), dans laquelle  $R_3'$  représente un atome d'hydrogène et  $R_4''$  représente un groupe dialkylamino-alkyle. Cette réaction a lieu, de préférence, en présence  
5 d'un agent fixant les acides (par exemple les bases organiques comme la triéthylamine) dans un solvant organique approprié (par exemple les alcanols, tel que l'éthanol), sous chauffage.

Les composés de formule générale (I) peuvent être  
10 convertis -par des méthodes connues- en leurs sels d'addition d'acides, par exemple en les faisant agir avec environ 1 équivalent molaire d'un acide dans un solvant approprié : les composés ainsi obtenus peuvent être isolés par des méthodes connues en elles-même.

15 Les composés de formule générale (II) sont très réactifs - par suite de la présence de l'atome de brome très réactif en position allyle - et peuvent être utilisés pour la préparation des différents dérivés d'isoxazole.

Les dérivés 3-substitués 4-halogène-5-bromométhyle  
20 de formule générale (II) peuvent être préparés de la manière suivante :

on fait réagir l'acétylacétone avec le chlorure de sulfuryle et la 3-chloroacétylacétone ainsi obtenue est transformée en 3,5-diméthyl-4-chloroisoxazole par réaction avec l'hydro-  
25 xylamine. Les dérivés bromo et iodo correspondants sont préparés par bromuration ou ioduration du 3,5-diméthylisoxazole en présence de l'acide nitrique. En faisant réagir le 3,5-diméthyl-4-halogénisoxazole avec le N-bromo-succinimide, on obtient pratiquement exclusivement le  
30 3-méthyl-4-halogène-5-bromométhyl-isoxazole correspondant.

Les composés de formule générale (III) sont connus et peuvent être préparés par des méthodes connues.

Les produits de départ de formule générale (IV) peuvent être préparés par réaction d'un composé de formule  
35 le générale (II) avec un composé de formule générale (XIX) ci-après:

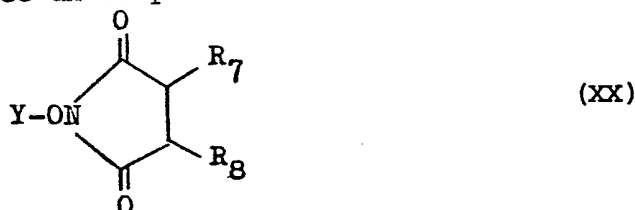
20



5 dans laquelle  $\text{R}_5$  et  $\text{R}_6$  ont la même signification que ci-dessus.

La réaction peut être effectuée en présence d'un alcoolate alcalin (de préférence le méthylate de sodium) dans l'alcanol correspondant (de préférence le méthanol), sous  
10 chauffage.

Les produits de départ de formule générale (V) peuvent être préparés en faisant agir un composé de formule générale (II) avec un composé de formule générale (XX)  
15 ci-après :

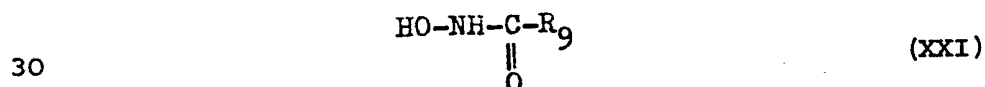


dans laquelle

$\text{R}_7$  et  $\text{R}_8$  ont la même signification que ci-dessus et Y représente un atome d'hydrogène ou un métal alcalin.  
20

La réaction peut être effectuée en présence d'un solvant organique approprié comme le tétrahydrofuranne ou le diméthylformamide entre  $20^\circ$  et  $100^\circ\text{C}$  et de préférence en présence de triphénylphosphine.

25 Les produits de départ de formule générale (VI) peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule générale (II) avec un composé de formule générale (XXI)  
ci-après :

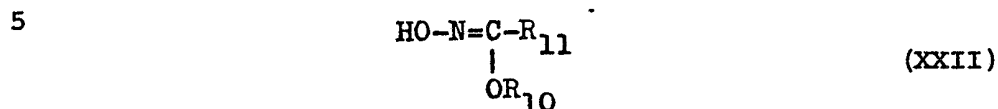


dans laquelle :

$\text{R}_9$  a la même signification que ci-dessus.

La réaction a lieu, de préférence, dans un alca-  
35 nol aqueux en présence d'environ un équivalent molaire d'un hydroxyde alcalin, sous chauffage.

Les produits de départ de formule générale (VII) peuvent être préparés en faisant agir un composé de formule générale (II) avec un composé de formule générale (XXII) ci-après :

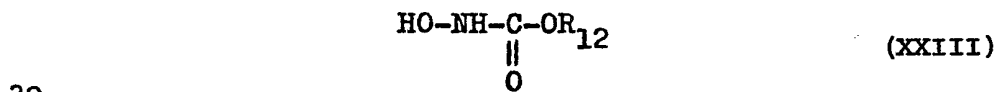


dans laquelle :

10  $\text{R}_{10}$  et  $\text{R}_{11}$  ont la même signification que ci-dessus.

La réaction a lieu, de préférence, en présence d'un alcali (par l'exemple l'hydroxyde de sodium ou de potassium).

15 Les produits de départ de formule générale (VIII) peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule générale (II) avec un composé de formule générale (XXIII) ci-après :



20 dans laquelle :

$\text{R}_{12}$  à la même signification que ci-dessus.

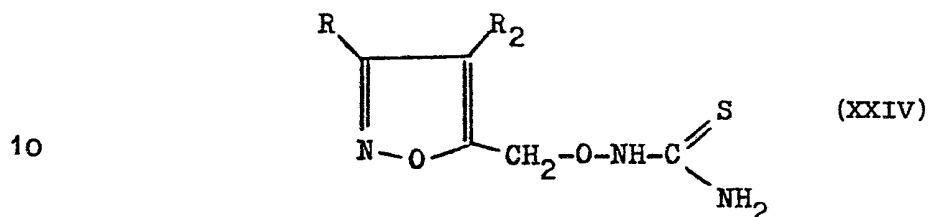
La réaction a lieu - de préférence- en présence d'un agent fixant les acides. Pour cela, on peut utiliser  
25 d'une manière préférentielle les bases organiques, comme par exemple la triéthylamine. Des solvants appropriés (comme par exemple le diméthylamide) peuvent être utilisés comme milieu réactionnel. On opérera sous chauffage, de préférence entre environ 40 à 80°C, plus particulièrement  
30 aux environs de 60°C.

Les produits de départ de formule générale (IX) peuvent être préparés en faisant réagir un composé de formule générale (II) avec un alcoolate alcalin - par exemple le méthylate de potassium - dans un solvant approprié - par  
35 exemple le diméthylformamide - en chauffant aux environs de 60°C.

Les composés de formule générale (XII) sont connus et peuvent être préparés par des méthodes connues.

Les produits de départ de formule générale (XIII) peuvent être préparés de la manière suivante :

5 on transforme un composé de formule générale (Ie) en composé de formule générale (XXIV) ci-après :



dans laquelle :

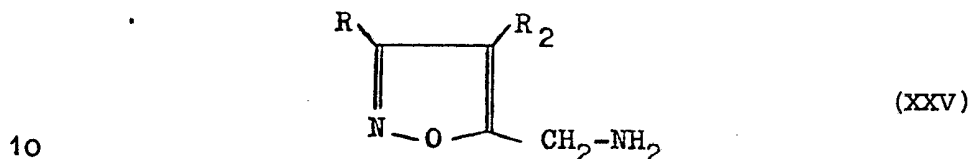
R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, par réaction avec un cyanate alcalin (par exemple le cyanate de potassium) dans un milieu acide (par exemple dans l'acide chlorhydrique) et en chauffant (par exemple entre environ 90-95°C). Ces composés de formule générale (XXIV) peuvent également être préparés en faisant réagir un composé de formule générale (Ie) tout d'abord avec le benzoylthiocyanate puis avec un alcali. La première étape de cette réaction a lieu préférentiellement dans un solvant organique approprié (par exemple l'acétone) et à la température ambiante. La seconde étape est effectuée avec un hydroxyde alcalin (par exemple l'hydroxyde de potassium) et en chauffant (aux environs de 100°C). Le composé de formule générale (XXIV) ainsi obtenu peut être transformé en composé correspondant de formule générale (XIII) à l'aide d'oxyde de mercure dans un solvant approprié (par exemple le mélange chloroforme-eau) et à la température ambiante.

30 Les produits de départ de formule générale (XVII) peuvent être préparés en faisant agir un composé de formule générale (II) avec un  $\beta$ -amino-éthanol. Cette réaction peut être effectuée dans un solvant approprié et en présence d'un agent fixant les acides (par exemple dans l'acétone ou dans l'eau en présence d'un carbonate alcalin, dans le diméthylformamide ou dans l'hexaméthyl-triamide-

35

phosphoreux en présence de la triéthylamine). La température peut varier entre 20°C et le point d'ébullition du solvant.

Les produits de départ de formule générale (XVIII) peuvent être préparés en transformant un composé de formule générale (II) en un composé de formule générale (XXV) ci-après :



dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus.

Cette réaction peut être effectuée soit en chauffant avec  
 15 l'hexaméthylènetétramine dans un solvant approprié (par exemple l'éthanol) puis en hydrolysant par un acide, soit en chauffant (aux environs de 100°C par exemple) avec un phtalimide alcalin dans un solvant approprié (par exemple le diméthylformamide), soit avec l'hydrazine dans un sol-  
 20 vant approprié (par exemple le dichlorométhane) aux environs de 20°C. Le composé de formule générale (XXV) ainsi obtenu peut être transformé en composé correspondant de formule générale (XVIII) à l'aide de bromure de bromo-  
 acétyle. Cette réaction peut être effectuée dans un solvant  
 25 approprié (par exemple un mélange acétone-eau) en présence d'un agent fixant les acides (par exemple bases inorganiques comme le bicarbonate de sodium) à la température ambiante.

Outre les dispositions qui précèdent, l'invention  
 30 comprend encore d'autres dispositions, qui ressortiront de la description qui va suivre.

L'invention sera mieux comprise à l'aide du complément de description qui va suivre, qui se réfère à un compte-rendu d'expérimentation pharmacologique ainsi  
 35 qu'à des exemples de mise en oeuvre des procédés de préparation.



Les nouveaux composés conformes à la présente invention possèdent un effet hypotenseur fort et relativement prolongé et certains dérivés exercent même également des effets antiphlogistiques et antipyrétiques. Des expériences effectuées sur des chats et des lapins ont démontré que la plus forte diminution de la pression sanguine était obtenue avec la 3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylèneoxy-guanidine et le chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro-5-(bromométhylaminométhyl)isoxazole. Administrée aux chats la 40<sup>e</sup> partie de la dose  $DL_{50}$  (déterminée par voie intraveineuse sur la souris) de 3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylèneoxy-guanidine a pour résultat une diminution de 40 % de la pression sanguine et la 1/20 partie de la dose  $DL_{50}$  déterminée par voie intraveineuse sur la souris, de chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro-5-(bromométhylaminométhyl)-isoxazole administrée aux chats a pour résultat une diminution de 44 % de la pression sanguine.

En administrant 1/10 partie de la dose  $DL_{50}$  déterminée par voie entérale sur des lapins anesthésiés de ces mêmes produits, on a observé une diminution forte et permanente de la pression sanguine. 30 minutes après l'administration la pression sanguine était inférieure de 25 et 18 % respectivement, et 90 minutes après administration, elle était inférieure de 33 et 48 % respectivement que précédemment. Aucun de ces composés n'a une influence propre sur la fréquence cardiaque. En ce qui concerne le L- $\alpha$ -métyldopa, la 1/10 partie de la dose  $DL_{50}$  (i.v.) administrée par voie entérale diminue la pression sanguine des lapins de 14 % 30 minutes après l'administration et de 37 % 90 minutes après l'administration. C'est dire que la force de l'effet hypotenseur de la 3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylèneoxy-guanidine et du chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro-5-(bromométhylamino-méthyl)isoxazole sont du même ordre de grandeur que celle du L- $\alpha$ -métyldopa. L'avantage des nouveaux composés conformes à la présente invention réside dans le fait qu'ils peuvent être administrés soit oralement,

soit par la voie intraveineuse, tandis que le L- $\alpha$ -méthyl-dopa n'est actif que s'il est administré par voie intraveineuse.

- Une dixième (1/10) partie de la DL<sub>50</sub> (déterminée par voie i.v. sur la souris) administrée par voie i.v. à des chats anesthésiés, des produits suivants donne un effet hypotenseur fort, mais de courte durée :
- le 3-méthyl-4-chloro-5-aminométhyl-isoxazole
  - le 3-méthyl-4-bromo-5-aminooxy-méthyl-isoxazole
  - 10 le N-(3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylèneoxy)carbamide
  - le chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro-5-(N,N-diéthylamino-méthyl)isoxazole
  - le chlorhydrate de 3-méthyl-4-bromo-5-(N,N-diéthylamino-méthyl)isoxazole
  - 15 le chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro-5-(N-cyclohexylamino-méthyl)isoxazole
  - le chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro-5-(N-morpholino-méthyl)isoxazole.

- L'effet diurétique du N-(3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylèneoxy)carbamide dépasse de manière significative celui de la théophylline. Le chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylamine possède également un effet hypotenseur prolongé mais il induit un effet bradycardique. Le très fort effet antifièvre du chlorhydrate de 3-méthyl-4-bromo-5-(N-morpholino-méthyl)isoxazole est remarquable.
- 25 La 1/10 partie de la dose DL<sub>50</sub> de ce produit fait baisser la fièvre induite par les pyrogènes de manière identique que la dose de 20 mg/kg d'amidazophène.

- On a également déterminé l'effet anti-inflammatoire de ces nouveaux composés conformes à la présente invention. Une dixième partie de la dose DL<sub>50</sub> (i.v. sur la souris) était administrée aux rats puis on a déterminé l'inhibition de l'œdème induit par l'administration locale de 0,05 ml/3mg de dextrane. Les résultats obtenus
- 35 sont résumés dans le tableau ci-dessous :

Composé		Inhibition de l'oedème
n° de l'exemple		(%)
7.	(dérivé chloré)	38
15.	(dérivé chloré)	36
5 16.		34
9.		32
13.		29

La présente invention a également pour objet  
 10 une composition pharmaceutique contenant, ou constituée  
 par au moins un composé de formule générale (I) ou un sel  
 d'addition d'acide pharmaceutiquement compatible associé  
 à des véhicules pharmaceutiques appropriés non-toxiques  
 solides ou liquides.

15 Ces véhicules peuvent être ceux généralement  
 utilisés en pharmacie (comme le carbonate de calcium, le  
 stéarate de magnésium, l'eau, le polyalkylène-glycol,  
 l'amidon, etc...).

Lesdites compositions pharmaceutiques peuvent  
 20 être préparées par des méthodes connues, soit sous forme  
 solide (tablettes, capsules, dragées, suppositoires etc...)  
 soit sous forme liquide (solutions, suspensions, émulsions,  
 etc...)

La dose journalière des produits de formule géné-  
 25 rale (I) dépend de plusieurs facteurs, comme l'activité  
 du dérivé lui-même, de la condition du malade etc... et doit  
 toujours être déterminée par la prescription du médecin.

L'invention sera à présent complétée par des  
 exemples donnés uniquement à titre d'illustration de l'ob-  
 30 jet de l'invention, dont ils ne constituent en aucune ma-  
 nière une limitation.

Les exemples 1 et 2 décrivent la préparation  
 des composés de formule générale (II) utilisés en tant  
 que produits de départ.

EXEMPLE 1Préparation de 3-méthyl-4-halogène-5-bromométhyl isoxazoles

On dissout 0,1 mole de 3,5-diméthyl-4-halogène isoxazole correspondant dans 150 ml de tétrachlorure de carbone anhydre, puis on ajoute 0,5 g de benzoylpéroxyde. La solution est chauffée jusqu'à ébullition. On ajoute ensuite 0,12 mole de N-bromosuccinimide par petites quantités en une heure et demie, puis on laisse bouillir le mélange pendant 4-5 heures. Après le refroidissement de la solution, le succinimide est séparé par filtration et le filtrat est évaporé. Le sirop résiduel est constitué par le 3-méthyl-4-halogène-5-bromométhyl isoxazole (90-100 % de rendement), lequel produit peut être utilisé sans autre purification supplémentaire.

15 EXEMPLE 2Préparation de 3-phényl-4-éthoxycarbonyl-5-bromométhyl isoxazole

Le produit de départ est constitué par l'ester éthylique de l'acide 3-phényl-5-méthylisoxazole-4-carboxylique, puis l'on procède comme décrit dans l'exemple 1.

EXEMPLE 3Préparation de 3-méthyl-4-halogène-5-(2',2'-diéthoxycarbonyl-2'-acétamidoéthyl) isoxazoles

On met en suspension 0,1 mole d'hydrure de Na dans 25 ml de N,N-diméthylformamide anhydre. On ajoute ensuite à cette suspension sous agitation et par petites portions, une solution de 0,1 mole de diéthyl-acétamidomalonate dans 45 ml de N,N-diméthylformamide anhydre. On laisse ce mélange sous agitation pendant 12 heures à la température ambiante, puis on ajoute une solution de 3-méthyl-4-halogène-5-bromométhyl-isoxazole dans 15 ml de N,N-diméthylformamide anhydre. On laisse ensuite sous agitation pendant encore 12-14 heures. Le mélange est ensuite versé sur de la glace pilée. La substance huileuse obtenue se solidifie lentement. On procède ensuite à la

filtration et le gâteau de filtration est lavé avec un mélange éther-éther de pétrole 1:1. Le 3-méthyl-4-halogène-(2',2'-diéthoxycarbonyl-2'-acétamidoéthyl)isoxazole brut obtenu est ensuite recristallisé.

5 Dérivé chloro :

Rendement : 50 %

p.f. : 111-112°C

Recristallisation : à partir d'un mélange éthanol-eau

analyse : calculé C%=48,49, H%=5,52, N%=8,08, Cl%=10,22

10            trouvé C%=48,13, H%=5,47, N%=8,05, Cl%=10,35

Dérivé bromo

Rendement : 48 %

p.f. : 118-119°C

Recristallisation : à partir d'éthanol

15 Analyse : calculé C%= 42,99, H%= 4,89, N%=7,16

          trouvé C%= 42,95, H%= 4,99, N%= 7,14

Dérivé iodo

Rendement : 15 %

p.f. : 97-99°C

20 Recristallisation : à partir d'un mélange éthanol-eau

analyse : calculé : C%= 28,37, H%= 4,37, N%= 6,38

          trouvé : C%= 38,38, H%= 4,42, H%= 6,38

EXEMPLE 4

Préparation du chlorhydrate de DL-3-méthyl-4-halogénisoxazol-

25 5-yl-alanine

On hydrolyse 0,1 mole de 3-méthyl-4-halogène-(2',

2',-diéthoxycarbonyl-2',acétamidoéthyl)isoxazole par

220 ml d'acide chlorhydrique concentré pendant 8-12 heures

à 100°C. On clarifie la solution par le charbon actif puis

30 on la concentre au 1/5 du volume initial. Le précipité

cristallin obtenu est séparé par filtration, séché sous vi-

de dans un exsiccateur sous chlorure de calcium et hydroxyde

de potassium, puis recristallisé.

Dérivé chloro

35 Rendement : 75 %

p.f. 187-189°C (décomp.)

29

Recristallisation : à partir de 6N HCl

Analyse : Calculé : C%=34,87, H%=4,18, N%=11,62, Cl%=14,7,  
Cl<sup>-</sup>% = 14,7trouvé : C%=34,79, H%=4,16, N%=11,52, Cl%=14,57  
Cl<sup>-</sup>% = 14,9

5

Dérivé bromo

Rendement : 63 %

p.f. : 206-207°C (décomp.)

Recristallisation : à partir de 6N HCl

10 Analyse : Calculé : C%=29,44, H%=3,53, N%=9,81, Cl<sup>-</sup> = 12,41,  
Br%=27,99trouvé : C%=29,53, H%=3,60, N%=9,82, Cl<sup>-</sup>=12,40,  
Br%= 27,98Dérivé iodo

15 Rendement : 10 %

p.f. : 202-204°C (décomp.)

Analyse : Calculé : C%=25,28, H%=3,03

trouvé : C % = 23,32, H% = 3,13

EXEMPLE 520 Préparation de bromhydrate de S-(3-méthyl-4-halogénisoxazol-5-yl)-méthyl-isothiocarbamide ou de bromhydrate de S-(3-phényl-4-éthoxycarbonyl-isoxazol-5-yl)-méthyl-isothio-  
carbamide25 On fait bouillir pendant 2 à 3 heures dans 30 ml  
d'alcool éthylique anhydre 0,11 mole de thiocarbamide avec  
0,1 mole de 3-méthyl-4-halogène-5-bromométhyl isoxazole  
ou avec 0,1 mole de 3-phényl-4-éthoxycarbonyl-5-bromo-  
méthyl isoxazole. La solution est refroidie, clarifiée  
par le charbon actif, puis diluée par 60-100 ml d'éther  
30 anhydre. Les cristaux blancs obtenus sont séparés par  
filtration, lavés à l'éther anhydre et recristallisés à  
partir d'éthanol anhydre.Dérivé 3-méthyl-4-bromo

Rendement : 49 %

35 p.f. : 173-174°C

30

analyse : Calculé : C%=21,77, H%=2,74, N%=12,68, S%=9,68  
trouvé : C%=21,52, H%=2,71, N%=12,60, S%=9,85

Dérivé 3-méthyl-4-iodo

Rendement : 40 %

5 p.f. : 168-171°C

Analyse : Calculé : C%=19,06, H%=2,40, N%=11,11, S%=8,48  
trouvé : C%=18,86, H%=2,3, N%=11,30, S%=8,50

Dérivé 3-phényl-4-éthoxycarbonyle

Rendement : 50 %

10 p.f. : 200-202°C (décomp.)

Analyse : Calculé : C%=43,52, H%=4,17, N%=10,87, S%=8,29  
trouvé : C%=43,21, H%=4,12, N%=10,87, S%=8,37

EXEMPLE 6

Préparation de 3-méthyl-4-chloro(bromo)-5-(phtalimido-

15 oxyméthyl)isoxazole

On dissout 0,1 mole de 3-méthyl-4-chloro(bromo)-5-bromométhyl isoxazole dans 120 ml de N,N-diméthylformamide anhydre puis on ajoute 0,11 mole de N-hydroxy-phtalimide et 0,11 mole de triéthylamine. Le mélange réactionnel est maintenu dans un bain-marie à 100°C. On refroidit ensuite, puis on dilue par l'eau et on sépare les cristaux formés par filtration, on lave à l'eau froide et on recristallise.

Dérivé chloro

Rendement : 89 %

25 p.f. : 152-153°C

Recristallisation : à partir d'éthanol

Analyse : calculé : C%=53,54, H%=3,10, N%=9,57, Cl%=12,11  
trouvé : C%=53,08, H%=2,99, N%=9,58, Cl%=12,15

Dérivé bromo

30 Rendement : 90 %

p.f. : 154-156°C

Recristallisation : à partir d'éthanol/eau

Analyse : Calculé : C%=46,31, H%=2,59, N%=8,31, Br%=23,7  
trouvé : C%=47,0, H%=2,59, N%=8,25, Br%=23,67

35



EXEMPLE 7Préparation de chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro(bromo)-5-aminooxyméthyl isoxazole

- On dissout dans 500 ml de dichlorométhane ou de  
 5 dichloroéthane anhydre 0,14 mole de 3-méthyl-4-chloro(bromo)-5-(phtalimidooxyméthyl)isoxazole. On ajoute ensuite 60g d'hydrate d'hydrazine à 98 % et la solution est laissée sous agitation pendant 16-20 heures à la température ambiante. Le phtaloyl-hydrazide après séparation est dissous, lavé  
 10 avec le dichloroéthane et le filtrat combiné avec les eaux de lavage est évaporé. Le résidu est dissous dans 200 ml de l'éther anhydre, la solution est séchée sur du sulfate de magnésium, puis concentrée au 1/3 du volume initial et saturée par Hcl anhydre. Le précipité obtenu est filtré,  
 15 lavé à l'éther anhydre et recristallisé.

Dérivé chloro

Rendement : 87 %

p.f. : 198-200°C

Recristallisation : à partir d'éthanol anhydre

- 20 Analyse : Calculé : C%=30,17, H%=4,05, N%=14,08, Cl%=17,81, Cl<sup>-</sup>%=17,81  
                   trouvé : C%=30,02, H%=3,99, N%=14,06, Cl%=17,77, Cl<sup>-</sup>%=17,78

Dérivé bromo

- 25 Rendement : 83 %

p.f. : 180-182°C

Recristallisation : à partir d'éthanol anhydre

- Analyse : Calculé : C%=24,66, H%=3,11, N%=11,5, Cl<sup>-</sup>%=14,56, Br%=32,80  
 30                   trouvé : C%=25,11, H%=3,08, N%=11,37, Cl<sup>-</sup>%=14,50, Br%=32,72

EXEMPLE 8Préparation de N-(3-méthyl-4-chloro(bromo)isoxazol-5-yl-méthylèneoxy)-carbamide

- 35 On dissout, en chauffant, dans 35 ml d'eau, 0,05 mole de chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro(bromo)-5-amino-



oxyméthyl-isoxazole. On ajoute ensuite une solution de 0,055 mole de cyanate de potassium dans 45 ml d'eau chaude. On laisse bouillir le mélange pendant une demi-heure, on clarifie avec du charbon actif, puis on filtre à chaud.

- 5 Le filtrat est refroidi et les cristaux obtenus sont séparés par filtration puis lavés à l'eau glacée.

Dérivé chloro

Rendement : 85 %

p.f. : 157-158°C

- 10 Recristallisation : à partir d'eau

Analyse : Calculé : C%=35,04, H%=3,92, N%=20,43, Cl%=17,24

trouvé : C%=34,83, H%=3,87, N%=20,59, Cl%=17,18

Dérivé bromo

Rendement : 60 %

- 15 p.f. : 163°C

Recristallisation : à partir d'eau

Analyse : Calculé : C%=28,82, H%=3,22, N%=16,8, Br%=31,95

trouvé : C%=29,11, H%=3,16, N%=16,78, Br%=31,82.

EXEMPLE 9

- 20 Préparation de 3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylène-oxyguanidine

On dissout dans 40 ml d'eau 0,04 mole de 3-méthyl-4-chloro-5-aminooxy-méthyl isoxazole et on ajoute 1,8 g de cyanamide. Le mélange est laissé au repos pendant 12-14

- 25 heures à la température ambiante. On chauffe ensuite le mélange à 100°C pendant 40 minutes, puis on évapore sous vide. La masse cristalline ainsi obtenue est recristallisée à partir d'un mélange éthanol et diéther.

Rendement : 75 %

- 30 p.f. : 176-178°C

Analyse : Calculé : C%=29,89, H%=4,18, N%=23,24, Cl%=14,70,  
Cl<sup>-</sup>%=14,70

trouvé : C%=29,91, H%=4,68, N%=23,40, Cl%=14,62,  
Cl<sup>-</sup>%=14,59

EXEMPLE 10Préparation de 3-méthyl-4-chloro-5-(phtalimido-méthyl)-isoxazole

On dissout dans 50 ml de N,N-diméthylformamide  
5 ou de l'acétone anhydre 0,1 mole de 3-méthyl-4-chloro-5-bromométhyl isoxazole. On ajoute ensuite 0,15 mole de phtalimide de potassium et le mélange est chauffé et maintenu à 100°C pendant 5 heures. On refroidit ensuite le mélange et on le verse sur 0,5 kg de glace pilée. Le précipité cristallin obtenu est filtré et lavé par l'éthanol  
10 glacé. Après séchage, le produit brut est recristallisé à partir d'éthanol.

Rendement : 60 %

p.f : 124-126°C

15 Analyse : Calculé : C%=56,43, H%=3,28, N%=10,12, Cl%=12,81  
trouvé : C%=56,29, H%=3,28, N%=12,12, Cl%=12,86

EXEMPLE 11Préparation de chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylamine

On dissout 0,1 mole de 3-méthyl-4-chloro-5-(phtalimido-méthyl)-isoxazole dans 250 ml de dichlorométhane anhydre puis on ajoute 52 g d'hydrate d'hydrazine à 98 %. Le mélange est agité à la température ambiante pendant 24 heures. La 3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylamine  
25 est séparée du mélange réactionnel, puis on prépare son sel d'acide chlorhydrique. Le produit pur peut être obtenu par recristallisation à partir d'éthanol anhydre.

Rendement : 82 %

p.f. : 178-180°C (décomp.)

30 Analyse : Calculé : C%=32,80, H%=4,40, N%=15,30, Cl%=19,23,  
Cl<sup>-</sup>%=19,23

Trouvé : C%=32,68, H%=4,36, N%=15,47, Cl%=19,25,  
Cl<sup>-</sup>%=19,40

EXEMPLE 12Préparation du chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro(bromo)-5-(N,N-diéthylaminométhyl)isoxazole

- On dissout 0,1 mole de 3-méthyl-4-chloro(bromo)-  
 5 5-bromométhyl-isoxazole dans 80 ml d'éthanol anhydre, puis  
 on ajoute 0,22 mole de diéthylamine et la solution est por-  
 tée à ébullition pendant deux heures. On évapore ensuite la  
 solution au 1/3 du volume initial et on la dilue avec  
 120 ml d'eau. On extrait ensuite en trois fois avec 45 ml  
 10 d'éther, on lave et sèche sur du sulfate de magnésium,  
 puis on sature par HCl anhydre. Le produit séparé est  
 filtré, lavé à l'éther anhydre et recristallisé.

Dérivé chloro

Rendement : 82 %

- 15 p.f. : 190-192°C

Analyse : Calculé : C%=45,19, H%=6,74, N%=11,71, Cl%=14,82,  
 Cl<sup>-</sup>%=14,82

trouvé : C%=45,62, H%=6,68, N%=11,70, Cl%=14,68,  
 Cl<sup>-</sup>%=14,81

- 20
- Dérivé bromo

Rendement : 85 %

p.f. : 198-200°C

Recristallisation : à partir d'éthanol anhydre

Analyse : Calculé : C%=38,00, H%=5,67, N%=9,85, Cl<sup>-</sup>%=12,46,

- 25 Br%=28,09

Trouvé : C%=37,68, H%=5,62, N%=9,60, Cl<sup>-</sup>%=12,43,  
 Br%=28,00

EXEMPLE 13

- Préparation du chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro-5-(N-  
 30 cyclohexylaminométhyl)isoxazole

- On dissout 0,1 mole de 3-méthyl-4-chloro-5-  
 bromométhyl isoxazole dans 75 ml d'éthanol anhydre, puis  
 on ajoute 0,11 mole de cyclohexylamine et 0,11 mole de  
 triéthylamine. La solution est ensuite portée à ébullition  
 35 pendant 2 heures. Le produit désiré est ensuite obtenu en  
 procédant de la même manière que décrite dans l'exemple

12.

Rendement : 55 %

p.f. : 225-227°C

Recristallisation : à partir d'éthanol anhydre

5 Analyse : Calculé : C%=50,0, H%=6,49, N%=10,60, Cl%=13,42,  
Cl<sup>-</sup>%=13,42

Trouvé : C%=49,52, H%=6,38, N%=10,59, Cl%=13,50,  
Cl<sup>-</sup>%=13,69

EXEMPLE 14

10 Préparation du chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro-5-(N-pipéridino-méthyl)-isoxazole

On dissout 0,04 mole de 3-méthyl-4-chloro-5-bromométhyl isoxazole dans 25 ml d'éthanol anhydre, puis on ajoute 0,44 mole de pipéridine et 0,44 mole de triéthylamine. La solution est portée à ébullition pendant 2 heures. Le produit désiré est ensuite obtenu en procédant de la même manière que décrite dans l'exemple 12.

Rendement : 60 %

p.f. : 213-214°C (décomp.)

20 Recristallisation : à partir d'éthanol anhydre

Analyse : Calculé : C%=47,82, H%=6,42, N%=11,15, Cl%=14,11,  
Cl<sup>-</sup>%=14,11

Trouvé : C%=48,05, H%=6,43, N%=11,15, Cl%=14,00,  
Cl<sup>-</sup>%=13,97.

25 EXEMPLE 15

Préparation du chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro(bromo)-5-(N-morpholinométhyl)isoxazole

On dissout dans 80 ml d'éthanol anhydre 0,1 mole de 3-méthyl-4-chloro(bromo)-5-bromométhyl isoxazole. On ajoute ensuite 0,11 mole de morpholine et 0,11 mole de triéthylamine et on porte à ébullition pendant 2 heures. Le produit désiré est obtenu en procédant comme indiqué dans l'Exemple 12.

Dérivé Chloro

35 Rendement : 62 %

p.f. : 215-216°C

36

Recristallisation : à partir d'éthanol anhydre

Analyse : Calculé : C%=42,56, H%=5,55, N%=11,03, Cl%=13,96,  
Cl<sup>-</sup>%=13,96

Trouvé : C%=42,96, H%=5,94, N%=11,02, Cl%=13,89,  
Cl<sup>-</sup>%=13,90

5

Dérivé bromo

Rendement : 65 %

p.f. : 216-218°C

Recristallisation : à partir d'éthanol anhydre

10 analyse : Calculé : C%=36,22, H%=4,73, N%=9,45, Cl<sup>-</sup>%=11,88,  
Br%=26,77

Trouvé : C%=36,63, H%=4,70, N%=9,52, Cl<sup>-</sup>%=11,89,  
Br%=26,79

EXEMPLE 16

15 Préparation du chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro-5-(bromo-  
éthylamino-méthyl)isoxazole

On dissout 0,35 mole de 3-méthyl-4-chloro-5-bromométhyl isoxazole dans 390 ml d'acétone anhydre, la solution est refroidie entre -5°C à -10°C et on y ajoute, sous agitation, une solution de 19,6 ml d'éthylèneimine dans 80 ml d'acétone anhydre. On laisse la solution sous agitation pendant 2 heures, puis on la verse dans 1 litre d'eau glacée. Le précipité gluant obtenu est séparé et extrait tout d'abord avec 200 ml puis avec deux fois 100 ml d'éther. La phase organique (l'éther) est séparée du précipité (8,2 g; p.f. 138-141°C), lavée deux fois avec 400 ml d'eau, séchée sur du sulfate de magnésium, concentrée au 1/3 de son volume initial et saturée avec HCl anhydre. Le précipité obtenu est séparé par filtration et recrist-

20

25

30

Rendement : 25 %

p.f. : 164-166°C

35

37

Analyse : Calculé : C%=33,03, H%=4,35, N%=9,66, Cl%=12,22,  
 Cl<sup>-</sup>%=12,22, Br% = 27,55  
 Trouvé : C%=37,87, H%=4,31, N%=10,05, Cl%=12,28  
 Cl<sup>-</sup>%=12,34, Br%=27,44

5 EXEMPLE 17

Préparation de 3 méthyl-4-chloro-5-(2',6'-dichlorobenzal-  
 amino-méthyl)isoxazole

On dissout 0,065 mole du chlorhydrate de 3-méthyl-  
 4-chloroisoxazol-5-yl-méthylamine dans 50 ml d'éthanol  
 10 anhydre, puis on y ajoute 0,07 mole de triéthylamine et  
 0,07 mole de 2,6-dichlorobenzaldéhyde. Le mélange réaction-  
 nel est porté à ébullition pendant 1 heure, clarifié par le  
 charbon actif, puis filtré, encore chaud. La solution est  
 alors refroidie et les cristaux précipités sont séparés  
 15 par filtration et recristallisés à partir d'éthanol.  
 Rendement : 60 %

p.f. : 86,5-87,5°C

Analyse : Calculé : C%=47,47, H%=2,99, N%=9,23, Cl%=35,04

Trouvé : C%=48,01, H%=3,00, N%=9,22, Cl%=35,11

20 EXEMPLE 18

Préparation du chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro-5-(2',  
 6'-dichlorobenzylamino-méthyl)isoxazole

On dissout dans 50 ml de méthanol anhydre 0,01  
 mole de 3-méthyl-4-chloro-5-(2',6'-dichlorobenzalamino-  
 25 méthyl) isoxazole, puis on ajoute par petites portions  
 et en refroidissant 0,5 g d'hydruure de bore et de sodium.  
 On fait bouillir la solution pendant 20 minutes, puis on  
 refroidit et évapore. Le résidu obtenu est dissous dans  
 l'éther et la solution obtenue est lavée à l'eau et séchée  
 30 sur du sulfate de magnésium. Le sel du produit fini désiré  
 est séparé par HCl anhydre et recristallisé à partir  
 d'éthanol anhydre.

Rendement : 70 %

p.f. : 192-194°C (Décomp.)

35

38

Analyse : Calculé : C%=42,13, H%=3,54, N%=8,19, Cl%=31,10,  
Cl<sup>-</sup>%=10,36

Trouvé : C%=41,90, H%=3,31, N%=8,00, Cl%=30,93,  
Cl<sup>-</sup>%=10,47

5 EXEMPLE 19

Préparation de 3-méthyl-4-chloro-5-[N-(p-acétamido-benzène-sulfonamido)-méthyl]isoxazole

On ajoute à 0,06 mole du chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylamine, 90 ml de dichlorométhane,  
10 16,2 ml de triéthylamine et 16,2 g de chlorure p-acétamido-benzènesulfonique, puis le mélange est laissé sous agitation pendant 16 heures à la température ambiante. On ajoute ensuite 90 ml d'eau distillée, on agite très fortement et le produit précipite. Il est filtré, lavé à l'eau froide  
15 et recristallisé à partir d'éthanol.

Rendement : 73 %

p.f. : 183-184°C

Analyse : Calculé : C%=45,41, H%=4,10, N%=12,22, S%=9,32

Trouvé : C%=45,01, H%=4,06, N%=11,97, S%=9,33

20 EXEMPLE 20

Préparation de 3-méthyl-4-chloro-5-[N-(p-aminobenzène-sulfonamido)-méthyl]isoxazole

0,02 mole de 3-méthyl-4-chloro-5-[N-(p-acétamido-benzènesulfonamido)-méthyl]isoxazole sont hydrolysés par  
25 60 ml d'acide chlorhydrique N à 100°C pendant 5 heures. La solution chaude est clarifiée par le charbon actif et filtrée. Le filtrat est refroidi et les cristaux précipités sont séparés par filtration et recristallisés à partir de HCl N.

30 Rendement : 94 %

p.f. : 183-184°C

Analyse : Calculé : C%=43,78, H%=4,01, N%=13,92, Cl%=11,75,  
S%=10,62

Trouvé : C%=44,14, H%=3,98, N%=13,50, Cl%=11,67,  
35 S%=10,61

EXEMPLE 21Préparation de bis-chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro-5-(diméthylamino-éthylaminométhyl)isoxazole

Une solution de chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylamine, 0,1 mole de chlorhydrate de diméthylamino-éthyl chlorure et 43 ml de triéthylamine dans 200 ml d'acétone anhydre est portée à ébullition pendant 6 heures, puis laissée au repos à la température ambiante pendant 12 heures. Le chlorhydrate de triéthylamine précipité est filtré et le filtrat est évaporé. Le résidu d'évaporation est dissous dans 35 ml d'éthanol anhydre, puis de nouveau évaporé. Le sirop jaune pâle résiduel est redissous dans l'éther anhydre et la solution est saturée avec l'acide chlorhydrique. Le bis-chlorhydrate de 3-méthyl-4-chloro-5-(diméthylamino-éthylaminométhyl)isoxazole précipité est séparé par filtration et séché sur du KOH.

Rendement : 44 %

p.f. : 150-160°C (décomp.)

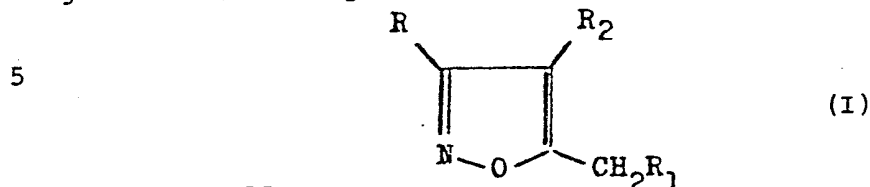
20 Analyse : Calculé : C%=37,19, H%=6,24, N%=14,46  
trouvé : C%=37,76, H%=6,18, N%=14,57.

Ainsi que cela ressort de ce qui précède, l'invention ne se limite nullement à ceux de ses modes de mise en oeuvre, de réalisation et d'application qui viennent d'être décrits de façon plus explicite ; elle embrasse, au contraire, toutes les variantes qui peuvent venir à l'esprit du technicien en la matière, sans s'écarter du cadre, ni de la portée, de la présente invention.



REVENDICATIONS

1°) Nouveaux dérivés d'isoxazole de formule générale (I) ci-après ou leurs sels d'addition d'acides



dans laquelle :

- R représente un alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou un groupe phényle,
- 10 R<sub>2</sub> représente un atome d'halogène ou un groupe alcoxy-carbonyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- R<sub>1</sub> représente un groupe de formule -CH(NH<sub>2</sub>)-COOH, ou un des groupes suivants : guanyl-thio, bis-[C<sub>1-4</sub>alcoxy-carbonyle-C<sub>1-4</sub>alcanoylamido]-méthyle, amino-oxy,
- 15 carbamoyl-amino-oxy, guanidino-oxy, phtalimido-oxy, ou un groupe de formule générale -NR<sub>3</sub>R<sub>4</sub> dans laquelle R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone ou un
- 20 groupe cycloalkyle contenant de 3 à 6 atomes de carbone ou un groupe ω-halogène-(C<sub>1-4</sub>alkyle), ou un groupe di-[C<sub>1-4</sub>alkyle]-amino-[C<sub>1-4</sub>alkyle], ou un groupe 2,6-dihalogénobenzyle ou un groupe p-amino-phényl-sulfonyl pouvant éventuellement être N- substitués
- 25 par un alcanoyl contenant de 1 à 4 atomes de carbone, et
- R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,
- 30 R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> pouvant former, en outre, ensemble le groupe 2,6-dihalogéno-benzylidène ou encore ils peuvent former avec un atome d'azote adjacent un hétérocycle hexagonal pouvant éventuellement contenir l'oxygène en tant qu'un autre hétéroatome,
- sous réserve que si R représente le groupe méthyle et R<sub>1</sub>
- 35 le groupe guanyl-thio-, R<sub>2</sub> représente exclusivement un atome de chlore.

2°) Composés selon la Revendication 1, caractérisés en ce que R, dans la formule générale (I), représente le groupe méthyle.

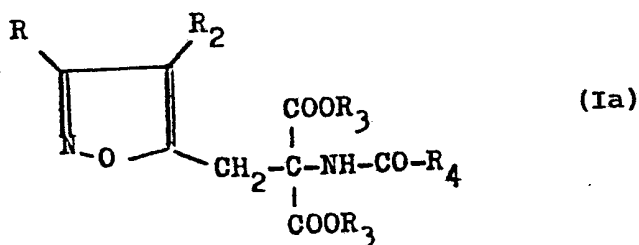
3°) Composés selon l'une quelconque des Revendications 1 et 2, caractérisés en ce que R<sub>2</sub>, dans la formule générale (I), représente l'atome de chlore.

4°) Composés selon la Revendication 1, caractérisés en ce qu'ils sont pris dans le groupe constitué par la 3-méthyl-4-chloriosoxazol-5-yl-méthylèneoxy-guanidine, le 3-méthyl-4-chloro-5-(bromoéthylamino-méthyl)isoxazole, le 3-méthyl-4-chloro-5-amino-oxy-méthyl isoxazole, et leurs sels d'addition d'acides, et de préférence chlorohydrates.

5°) Composition pharmaceutique caractérisée en ce qu'elle contient comme principe actif au moins un composé de formule générale (I), selon la Revendication 1, ou son sel d'addition avec un acide pharmaceutiquement compatible, ainsi qu'un véhicule approprié, inerte, non toxique, solide ou liquide.

6°) Composition pharmaceutique selon la Revendication 5, caractérisée en ce que le principe actif est pris dans le groupe qui comprend la 3-méthyl-4-chloroisoxazol-5-yl-méthylèneoxy-guanidine, le 3-méthyl-4-chloro-5-(bromoéthylamino-méthyl)isoxazole, le 3-méthyl-4-chloro-5-amino-oxy-méthyl isoxazole.

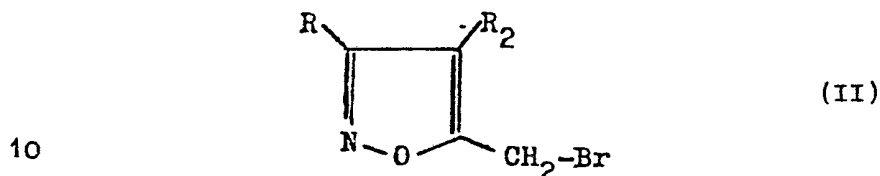
7°) Procédé de préparation des dérivés d'isoxazole ou de leurs sels d'addition d'acides de formule générale (I) selon la Revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare un composé de formule générale (Ia) ci-après :



dans laquelle :

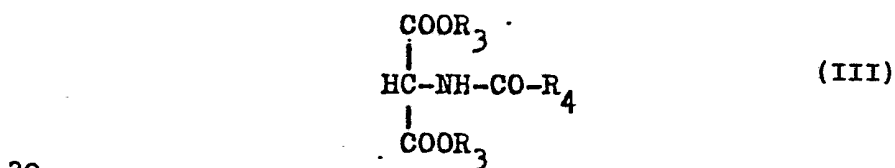
R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> représentent un groupe alkyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone,

- 5 par réaction d'un composé correspondant à la formule générale (II) ci-après :



dans laquelle :

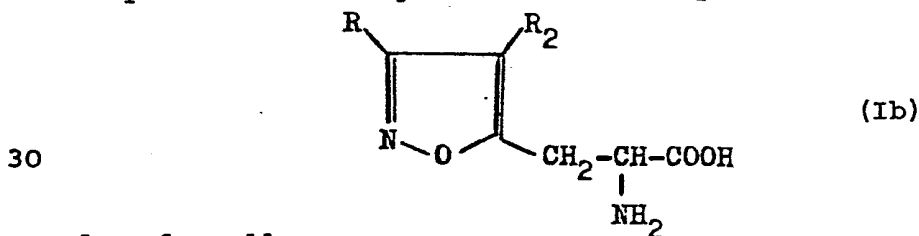
- R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus,  
avec un malonate de dialkyl-[C<sub>1-4</sub> alcanoyl-amido] de  
15 formule générale (III) ci-après :



dans laquelle :

R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> ont la même signification que ci-dessus.

- 8°) Procédé de préparation des dérivés  
d'isoxazole ou de leurs sels d'addition d'acides selon  
25 la Revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare un  
composé de formule générale (Ib) ci-après :

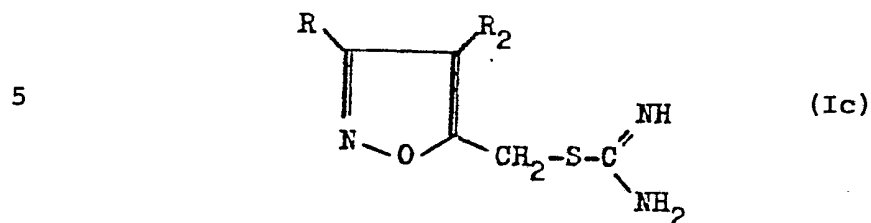


dans laquelle :

- R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus,  
par hydrolyse d'un composé de formule générale (Ia).  
35 9°) Procédé de préparation des dérivés  
d'isoxazole ou de leurs sels d'addition d'acides selon

43

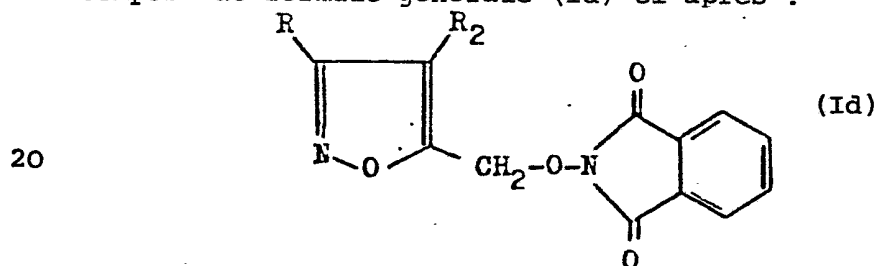
la Revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare un composé de formule générale (Ic) ci-après :



dans laquelle :

- 10 R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus,  
par réaction d'un composé de formule générale (II) avec  
le thiocarbamide.

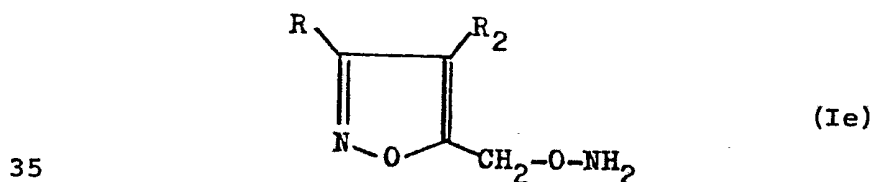
- 10°) Procédé de préparation des dérivés  
d'isoxazole ou de leurs sels d'addition d'acides selon  
15 la Revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare un  
composé de formule générale (Id) ci-après :



dans laquelle :

- R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus,  
25 par réaction d'un composé de formule générale (II) avec  
le N-hydroxy-phthalimide.

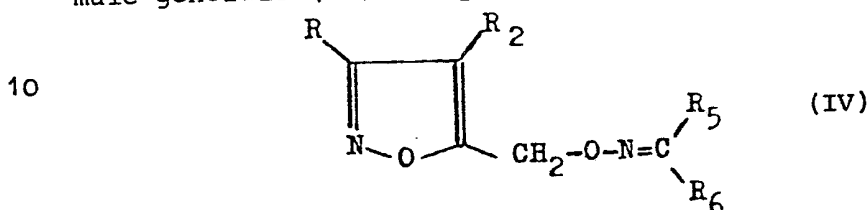
- 11°) Procédé de préparation des dérivés  
d'isoxazole ou de leurs sels d'addition d'acides selon  
la Revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare un  
30 composé de formule générale (Ie) ci-après :



dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus,  
par réaction d'un composé de formule générale (Id) avec  
l'hydrazine.

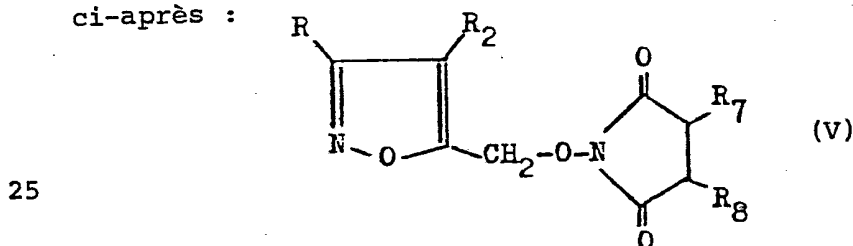
- 5 12°) Procédé selon la Revendication 11, caracté-  
risé en ce que l'on prépare un composé de formule générale  
(Ie), par hydrolyse en milieu acide d'un composé de for-  
mule générale (IV) ci-après :



dans laquelle :

- 15 R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, R<sub>5</sub> et R<sub>6</sub>  
représentent un groupe alkyle inférieur ou aryle ou encore  
R<sub>5</sub> représente un groupe aryle et R<sub>6</sub> un atome d'hydrogène.

- 20 13°) Procédé selon la Revendication 11, caracté-  
risé en ce que l'on prépare un composé de formule générale  
(Ie), par réaction d'un composé de formule générale (V)  
ci-après :

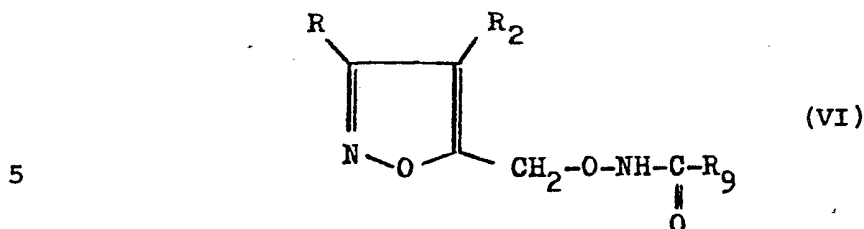


dans laquelle :

- 30 R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et R<sub>7</sub> et  
R<sub>8</sub> représentent un atome d'hydrogène ou un groupe phényle,  
avec l'hydrazine ou une (alkyl-inf.)-hydrazine et l'acide  
chlorhydrique.

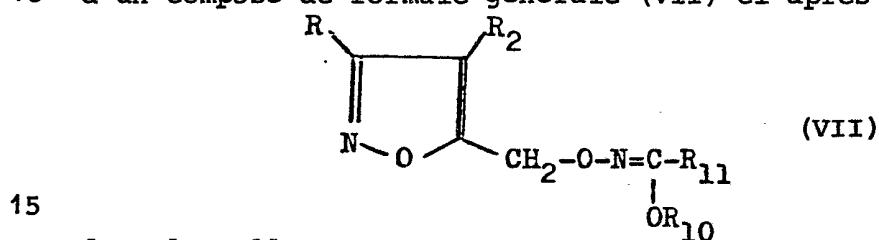
- 35 14°) Procédé selon la Revendication 11, carac-  
térisé en ce que l'on prépare un composé de formule géné-  
rale (Ie) par l'hydrolyse en milieu acide d'un composé  
de formule générale (VI) ci-après :

45



dans laquelle :

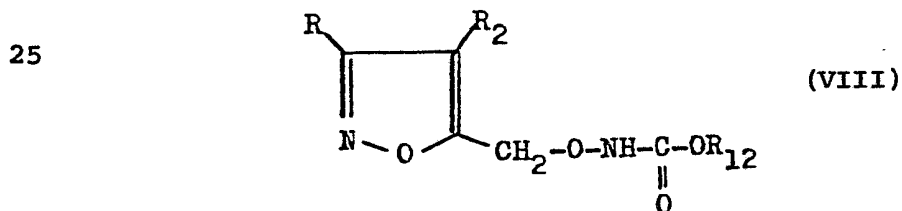
R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et R<sub>9</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe phényle, ou  
 10 d'un composé de formule générale (VII) ci-après :



dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et R<sub>10</sub> et R<sub>11</sub> représentent un groupe alkyle inférieur ou un groupe phényle.

20 15°) Procédé selon la Revendication 11, caractérisé en ce que l'on prépare un composé de formule générale (Ie) par l'hydrolyse en milieu acide d'un composé de formule générale (VIII) ci-après :

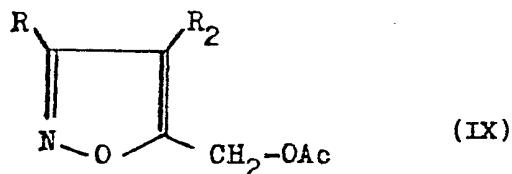


dans laquelle :

30 R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et R<sub>12</sub> représente le groupe t-butyle ou benzyle ou éthyle.

16°) Procédé selon la Revendication 11, caractérisé en ce que l'on prépare un composé de formule générale (Ie), par réaction (après une éventuelle désacylation)  
 35 du composé de formule générale (IX) ci-après :

46



5

dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et Ac désigne un groupe alcanoyle contenant de 1 à 4 atomes de carbone, avec une amine de formule générale (X) ci-

10 après :



15

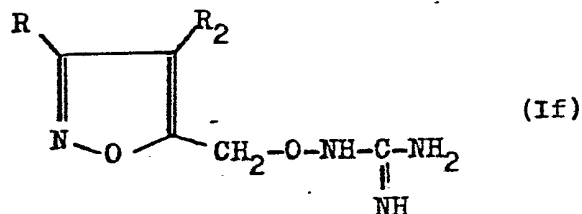
dans laquelle :

X représente un atome d'halogène ou un groupe sulfonyloxy.

17°) Procédé de préparation des dérivés

d'isoxazole ou de leurs sels d'addition d'acides, selon

20 la Revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare le composé de formule générale (If) ci-après :



25

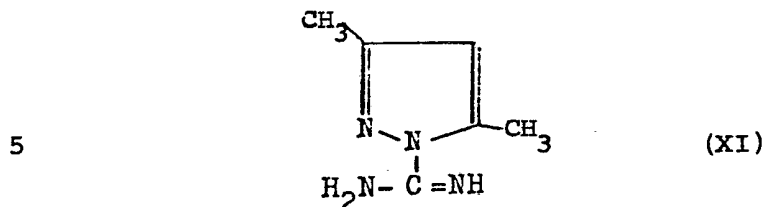
dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, par réaction du composé de formule générale (Ie) avec le cyanamide.

30

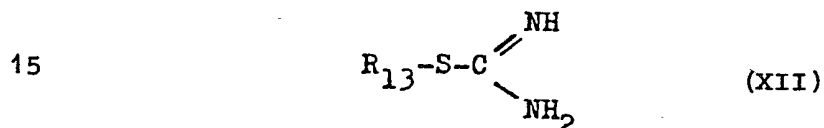
18°) Procédé selon la Revendication 17, caractérisé en ce que l'on prépare un composé de formule générale (If) par chauffage d'un composé de formule (XI) ci-après :

35



en présence d'un composé de formule générale (Ie).

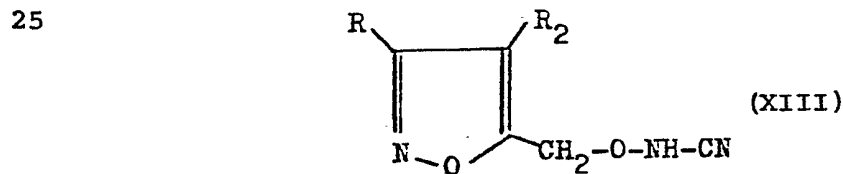
19°) Procédé selon la Revendication 17, caracté-  
 10 risé en ce que l'on prépare un composé de formule générale  
 (If) par réaction du composé de formule générale (Ie) avec  
 un composé de formule générale (XII) ci-après :



dans laquelle :

20  $R_{13}$  représente un groupe alkyle inférieur ou d'un sel de  
 ce composé.

20°) Procédé selon la Revendication 17, caracté-  
 risé en ce que l'on prépare un composé de formule générale  
 (If) par chauffage en présence d'halogénure d'ammonium d'un  
 composé de formule générale (XIII) ci-après :



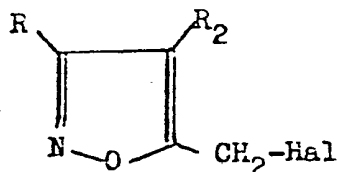
30 dans laquelle :

R et  $R_2$  ont la même signification que ci-dessus.

21°) Procédé selon la Revendication 17, caracté-  
 risé en ce que l'on prépare un composé de formule générale  
 (If) par réaction d'un composé de formule générale (XIV)  
 35 ci-après :



48



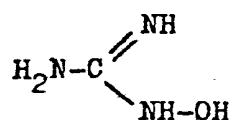
(XIV)

5

dans laquelle :

R, R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, avec le composé de formule générale (XV) ci-après :

10

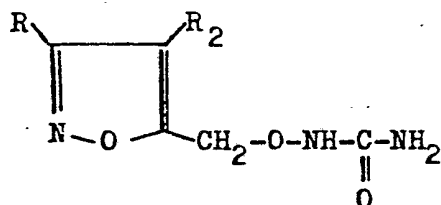


(XV)

15

22°) Procédé de préparation des dérivés d'isoxazole ou de leurs sels d'addition d'acides, selon la Revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare un composé de formule générale (Ig) ci-après :

20



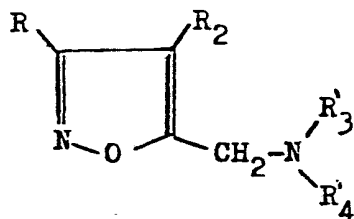
(Ig)

dans laquelle :

25 R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, par réaction d'un composé de formule générale (Ie) avec un cyanate alcalin.

23°) Procédé de préparation des dérivés d'isoxazole ou de leurs sels d'addition d'acides, selon la Revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare un composé de formule générale (Ih) ci-après :

35



(Ih)

dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, R<sub>3</sub>' représente un groupe alkyle en C<sub>1-4</sub> ou un groupe cycloalkyle en C<sub>3-6</sub> et R<sub>4</sub>' représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle en C<sub>1-4</sub>, ou bien R<sub>3</sub>' et R<sub>4</sub>' peuvent former avec un atome d'azote adjacent un hétérocycle hexagonal pouvant éventuellement contenir l'oxygène en tant qu'un autre hétéroatome,  
par réaction d'un composé de formule générale (II) avec  
une amine de formule générale (XVI) ci-après :

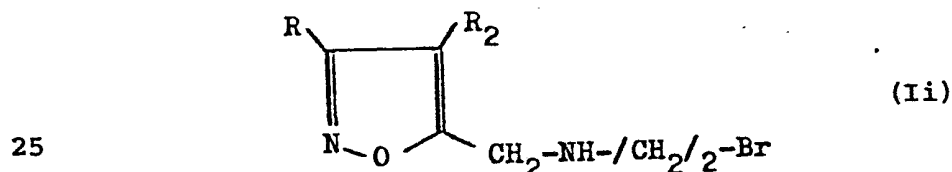


15

dans laquelle :

R<sub>3</sub>' et R<sub>4</sub>' ont la même signification que ci-dessus.

24°) Procédé de préparation des dérivés d'isoxazole ou de leurs sels d'addition d'acides, selon la Revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare un composé de formule générale (Ii) ci-après :



25

dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus,  
par réaction d'un composé de formule générale (II) avec l'éthylène imine.

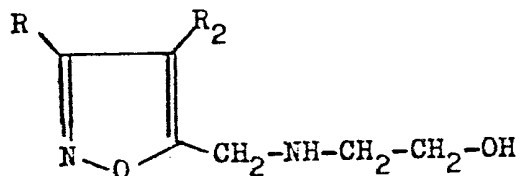
30

25°) Procédé selon la Revendication 24, caractérisé en ce que l'on prépare le composé de formule générale (Ii) par bromuration d'un composé de formule générale (XVII) ci-après :

35

---

5



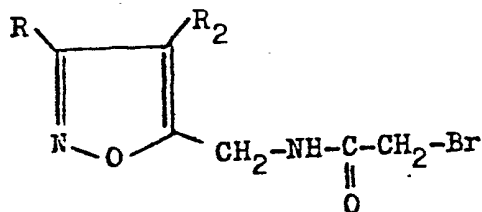
(XVII)

dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus.

- 26°) Procédé selon la Revendication 24, caractérisé en ce que l'on prépare le composé de formule générale (Ii) par réduction d'un composé de formule générale (XVIII) ci-après :

15



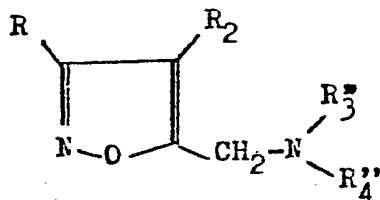
(XVIII)

dans laquelle

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus.

- 27°) Procédé de préparation des dérivés d'isoxazole ou de leurs sels d'addition d'acides, selon la Revendication 1, caractérisé en ce qu'on prépare un composé de formule générale (Ij) ci-après :

25



(Ij)

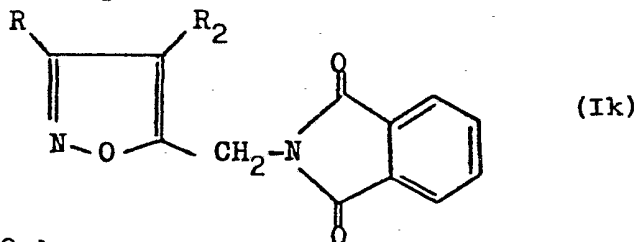
dans laquelle :

- R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, R<sub>3</sub> représente un atome d'hydrogène et R<sub>4</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe di-(C<sub>1-4</sub> alkyle)-amino-(C<sub>1-4</sub> alkyle), un groupe 2,6-dihalogénobenzyle ou p-amino-phényl-sulfonyl éventuellement N-substitué par un groupe alcanoyl en C<sub>1-4</sub> ; R<sub>3</sub> et R<sub>4</sub> peuvent former, en outre, ensemble le groupe 2,6-dihalogéno-benzylidène ou encore

ils peuvent former avec un atome d'azote adjacent un groupe phtalimido,

par réaction d'un composé de formule générale (II) avec un phtalimide alcalin pour obtenir le composé de formule

5 générale (Ik) ci-après :

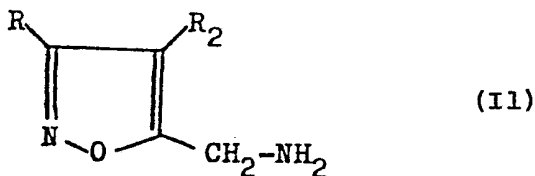


10

dans laquelle :

R et R<sub>1</sub> ont la même signification que ci-dessus, lequel composé (Ik), par réaction avec l'hydrazine (de préférence), donne un composé de formule générale (II) ci-

15 après :

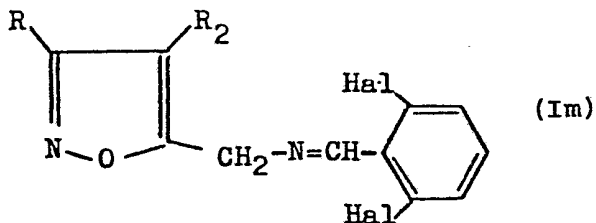


20

dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, lequel composé (II) condensé (de préférence) avec le 2,6-dihalogéno-benzaldéhyde donne le composé de formule

25 générale (Im) ci-après :



30

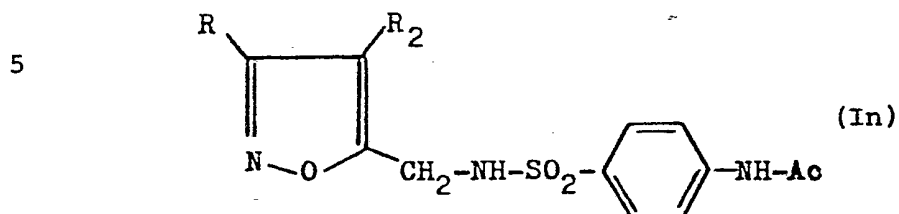
dans laquelle :

R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus et Hal représente un atome d'halogène, que l'on réduit par un agent de réduction de préférence.

35

28°) Procédé selon la Revendication 27, caractérisé en ce que l'on prépare le composé (Ij) par réaction

d'un composé de formule générale (II) avec le chlorure p-(C<sub>1-4</sub>alcanoyl)amino-benzensulfonique pour obtenir un produit de formule générale (In) ci-après :



dans laquelle :

- 10 R et R<sub>2</sub> ont la même signification que ci-dessus, et Ac désigne le groupe alcanoyl contenant 1 à 4 atomes de carbone, lequel composé (In) est ensuite, de préférence, hydrolysé.
- 29°) Procédé selon la Revendication 27, caractérisé en ce que l'on prépare le composé de formule générale (Ij) par réaction d'un composé de formule générale (II) avec l'halogénure de di-(C<sub>1-4</sub>alkyle)-amino-(C<sub>1-4</sub>alkyle).
- 15