

414863



Int. Cl.º: C07D//A61K

F.P. 6-6-75

414863

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LILLY INDUSTRIES LIMITED

RESIDENCIA: Henrietta House, Henrietta Place,
LONDON, W. 1, Inglaterra.

ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION
DE NUEVOS DERIVADOS DE BENZOAZOL.

Prioridad: Patente BRITANICA n.º 23409/72 del 18-5-73

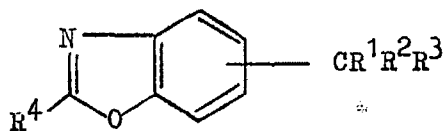


414863

1 Esta invención se refiere a ciertos derivados nue-
vos de benzoxazol que poseen valiosa actividad farmacológica
o son útiles como intermediarios en la preparación de estos
compuestos activos y a un procedimiento mediante el cual pue-
5 den prepararse dichos compuestos. La invención también com-
prende las composiciones farmacéuticas que contienen dichos
compuestos farmacológicamente activos y un método de trata-
miento de los animales, incluido el hombre, que consiste en
administrarles una dosis efectiva de dichos compuestos o com-
10 posiciones. La invención también proporciona nuevos produc-
tos intermedios a partir de los cuales pueden prepararse los
derivados de benzoxazol de la misma.

 Por lo tanto, de acuerdo con esta invención, se pro-
porcionan nuevos derivados de benzoxazol de fórmula:

15



20

25

30

donde el grupo $-CR^1R^2R^3$ se encuentra en las posiciones 5 o
6 del núcleo de benzoxazol, R^1 y R^2 son independientemente
hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^3 es un grupo nitrilo, carboxi o
una sal, éster, amida o ácido hidroxámico, derivado de este
último o hidroximetilo o un éster del mismo y R^4 es hidróge-
no, hidroxilo, amino, acil(C_{2-7})amino, alquilo C_{1-6} , ciclohe-
xilo o un grupo heteroarilo o fenilo opcionalmente sustitui-
dos en cualquier posición disponible con uno o más grupos al-
quil(C_{1-6})sulfonilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , ha-
loalquilo (C_{1-6}), nitro, acilo C_{2-7} , hidroxilo, amino, alquil-
(C_{1-6})amino o acil(C_{2-7})amino u opcionalmente sustituidos en
dos posiciones adyacentes por un grupo metilendioxi o etilen



414863

1 dioxo.

5 El término "alquilo C₁₋₆" en el sentido utilizado aquí significa un grupo alquilo de cadena lineal o ramificada, conteniendo de 1 a 6 átomos de carbono, como metilo, etilo, isopropilo, n-butilo, s-butilo, terc-butilo, n-amilo, s-amilo, n-hexilo, 2-etilbutilo y 4-metilamilo. Análogamente, los términos "alcoxi C₁₋₆", "alquil-(C₁₋₆)sulfonilo", "alquil-(C₁₋₆)amino", "acilo C₂₋₇" y "acil(C₂₋₇)amino" se refieren a los grupos alquilo C₁₋₆ antes mencionados unidos a través de un átomo de oxígeno o un grupo -SO₂-, -NH-, -CO- o -CONH-, respectivamente. El término "haloalquilo C₁₋₆" en el sentido utilizado aquí significa los grupos alquilo C₁₋₆ antes mencionados sustituidos con uno o más átomos de halógeno, como, por ejemplo, clorometilo, bromometilo, trifluormetilo, 2-cloroetilo, pentafluoretilo, 3-bromopropilo, 2-clorobutilo, 4-bromobutilo, 2-(2-cloroetil)-3-cloropropilo y 6-clorohexilo. El término "heteroarilo" en el sentido utilizado aquí significa un grupo aromático heterocíclico conteniendo como mínimo un átomo en el anillo que no es carbono, siendo ejemplos preferidos de éstos los anillos aromáticos heterocíclicos de 5 o 6 miembros conteniendo en el anillo 1 o 2 átomos seleccionados entre oxígeno, azufre y nitrógeno.

25 Dentro del grupo mencionado de compuestos de fórmula I, hay un subgrupo preferido por la fácil asequibilidad de los materiales de partida necesarios, subgrupo que comprende compuestos donde el grupo -CR¹R²R³ se encuentra en las posiciones 5 o 6 del núcleo de benzoxazol, R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, ciclohexilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazinilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible por uno o dos grupos selecciona

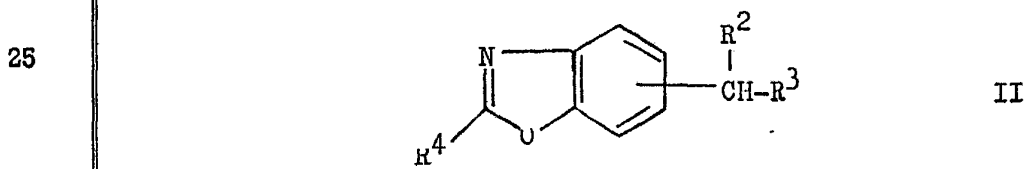


414863

1 dos entre halógeno, nitro, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, al-
 coxi C₁₋₄, acilo C₂₋₄, alquil(C₁₋₄)sulfonilo, trifluormetilo,
 pentafluoretilo, monohaloalquilo C₁₋₄ u opcionalmente susti-
 tuido en dos posiciones adyacentes por metilendioxi o etilen
 5 dioxi, R¹ y R² son independientemente hidrógeno, metilo o eti-
 lo y R³ es:

- (i) el grupo -COOR⁵, donde R⁵ es alquilo C₁₋₄, aminoalquilo C₁₋₄, alquil(C₁₋₄)amino-alquilo(C₁₋₄) o dialquil(C₁₋₄)amino-alquilo(C₁₋₄);
- 10 (ii) el grupo -CO-R⁶, donde R⁶ es NHOH o -NR⁷R⁸ donde R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- (iii) el grupo -CH₂OR⁹, donde R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- (iv) el grupo -COOH o una sal del mismo de metal alcalino o alcalino-térreo, de aluminio o de amonio o
- 15 (v) un grupo nitrilo.

Utilizando procedimientos experimentales normales con animales, se ha determinado la actividad farmacológica y la ausencia de toxicidad en los compuestos del tipo anterior. Estos ensayos han revelado un nuevo grupo de compuestos en los que la combinación de elevada actividad, actividad espe-
 20 cialmente anti-inflamatoria y baja toxicidad es muy marcada. Este grupo especialmente útil de compuestos responde a la fórmula general:



30 donde el grupo $\begin{matrix} R^2 \\ | \\ -CH-R^3 \end{matrix}$ se encuentra en las posiciones 5 ó 6 del núcleo de benzoxazol, R⁴ es un grupo fenilo opcionalmen-



1 te sustituido por uno o dos grupos seleccionados entre haló-
geno, trifluormetilo, metilo, metoxi, acetilo, metilsulfoni-
lo, nitro o hidroxilo, R^2 es hidrógeno o todavía mejor metilo
y R^3 es el definido en las partes (i) a (iv) anteriormente,
5 especialmente en las partes (i) y (iv).

Como ejemplos de los compuestos de esta invención
podemos citar los siguientes:

- ácido 5-benzoxazolilacético
- 5-benzoxazolilacetonitrilo
- 10 ácido 2-(5-benzoxazolil)propiónico
- 2-(5-benzoxazolil)propionitrilo
- ácido 2-(5-benzoxazolil)butírico
- ácido 2-metil-2-(5-benzoxazolil)propiónico
- ácido 2-(6-benzoxazolil)propiónico
- 15 2-(6-benzoxazolil)propionitrilo
- ácido 2-(6-benzoxazolil)butírico
- ácido 2-(6-benzoxazolil)isobutírico
- 2-(6-benzoxazolil)propionato sódico
- 6-benzoxazolilacetato de etilo
- 20 2-(5-benzoxazolil)propionato de dietilaminoetilo
- 5-benzoxazolilacetamida
- N,N-dimetil-6-benzoxazolilpropionamida
- ácido 2-(5-benzoxazolil)propionilhidroxámico
- ácido 2-hidroxi-5-benzoxazolilacético
- 25 ácido 2-(2-hidroxi-6-benzoxazolil)propiónico
- ácido 2-(2-metil-6-benzoxazolil)butírico
- 2-(2-terc-butil-5-benzoxazolil)propionato de etilo
- 2-(2-isopropil-5-benzoxazolil)propionamida
- alcohol 2-(5-benzoxazolil)propílico
- 30 ácido 2-(2-n-butil-6-benzoxazolil)propiónico

414863

17



- 1 ácido 2-ciclohexil-5-benzoxazolil-acético
- 2-ciclohexil- 5-benzoxazolil-acetonitrilo
- ácido 2-ciclohexil- 6-benzoxazolil-acético
- 2-(2-ciclohexil-5-benzoxazolil)propionato de metilo
- 5 2-ciclohexil-5-benzoxazolil-acetato de dimetilaminoetilo
- 2-(2-ciclohexil-5-benzoxazolil)butirato ácido potásico
- alcohol 2-(2-amino-6-benzoxazolil)propílico
- ácido 2-(2-amino-5-benzoxazolil)propiónico
- ácido 2-amino-5-benzoxazolil-acetohidroxámico
- 10 ácido 2-[2-(fur-2-il)-5-benzoxazolil]-2-metilpropiónico
- ácido 2-[2-(fur-2-il)-6-benzoxazolil]propiónico
- 2-(fur-2-il)-5-benzoxazolil-acetato de terc-butilo
- 2-[2-(fur-3-il)-5-benzoxazolil]etanol
- 2-[2-(fur-2-il)-5-benzoxazolil]propionitrilo
- 15 alcohol 2-[2-(tien-2-il)-5-benzoxazolil]propílico
- ácido 2-[2-(tien-2-il)-6-benzoxazolil]-2-etilpropiónico
- 2-(tien-3-il)-5-benzoxazolil-acetato de etilo
- ácido 2-(tien-3-il)-5-benzoxazolil-acetohidroxámico
- ácido 2-(pirid-4-il)-5-benzoxazolil-acético
- 20 2-(pirid-2-il)-6-benzoxazolil-acetonitrilo
- ácido 2-[2-(pirid-2-il)-5-benzoxazolil]propiónico
- 2-[2-(pirid-2-il)-6-benzoxazolil]propionato de isopropilo
- alcohol 2-[2-(pirid-2-il)-6-benzoxazolil]propílico
- ácido 2-(pirazin-2-il)-6-benzoxazolil-acético
- 25 alcohol 2-(pirazin-2-il)-6-benzoxazolil-etílico
- ácido 2-[2-(pirazin-2-il)-5-benzoxazolil]propiónico
- 2-[2-(pirazin-2-il)-5-benzoxazolil]propionato de etilo
- 2-[2-(4-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionitrilo
- ácido 2-(4-nitrofenil)-5-benzoxazolil-acético
- 30 ácido 2-(4-aminofenil)-6-benzoxazolil-acético

414863



- 1 2-[2-(3,4-metilendioxfenil)-5-benzoxazolil]propionato de etilo
- ácido 2-[2-(4-β-cloroetilfenil)-6-benzoxazolil]propiónico
- ácido 2-[2-(3,4-dietilfenil)-5-benzoxazolil]propiónico
- 5 ácido 2-(3-etoxifenil)-5-benzoxazolil-acetohidroxámico
- 2-(4-hidroxifenil)-6-benzoxazolil-etanol
- 2-(4-dimetilaminofenil)-5-benzoxazolil-acetato de etilo
- ácido 2-(3,4-dihidroxifenil)-5-benzoxazolil-acético
- ácido 2-[2-(4-terc-butoxifenil)-6-benzoxazolil]butírico
- 10 2-[2-(4-clorofenil)-5-benzoxazolil]butironitrilo
- 2-(2-metoxifenil)-5-benzoxazolil-acetato de dietilaminoetilo
- alcohol 2-[2-(3,4-dinitrofenil)-5-benzoxazolil]propílico
- ácido 2-[2-(4-aminofenil)-6-benzoxazolil]propionilhidroxámico
- 15 2-(4-n-butilfenil)-5-benzoxazolil-acetato sódico.
- Como ejemplos de compuestos preferidos de esta invención citaremos los siguientes:
- A (i) ácido 2-fenil-5 y 6-benzoxazolil-acético
- ácido 2-(4-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
- 20 ácido 2-(4-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
- ácido 2-(4-trifluormetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
- ácido 2-(4-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
- ácido 2-(4-bromofenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
- 25 ácido 2-(4-fluorfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
- ácido 2-(3-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
- ácido 2-(3-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
- ácido 2-(3-trifluormetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
- 30 ácido 2-(3,4-diclorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético

4148637



- 1 ácido 2-(2-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
 ácido 2-(2-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
 ácido 2-(2-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
 ácido 2-(3,4-dimetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acético
- 5 A(ii) las sales de sodio, potasio, aluminio y amonio de los
 ácidos de A (i) anteriores,
- A(iii) los ésteres alquílicos C_{1-4} , aminoalquílicos C_{1-4} , di-
 metilamino-alquílicos C_{1-4} y dietilamino-alquílicos C_{1-4}
 de los ácidos de A (i) anteriores.
- 10 B. 2-fenil-5 y 6-benzoxazolil-acetamida
 ácido 2-fenil-5 y 6-benzoxazolil-acetohidroxámico
 ácido 2-(4-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetohidroxámico
 2-(4-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetamida
 2-(4-bromofenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetamida
- 15 2-(4-fluorfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetamida
 2-(4-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetamida
 2-(4-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetamida
 2-(2-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetamida
 2-(2-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetamida
- 20 2-(3,4-diclorofenil)-5 y 6 -benzoxazolil-acetamida
 2-(3-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetamida
 2-(3-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetamida
 2-(4-trifluormetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetamida
- ácido 2-(4-trifluormetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetohi-
- 25 droxámico
 ácido 2-(4-bromofenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetohidroxámico
 ácido 2-(4-fluorfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetohidroxámico
 ácido 2-(3,4-dimetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetohidro-
- xámico
- 30 ácido 2-(4-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetohidroxámico

414863

17



- 1 ácido 2-(4-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetohidroxámico
ácido 2-(3-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-acetohidroxámico
ácido 2-[2-(3-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionilhidro
xámico
- 5 ácido 2-[2-(4-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionilhidro
xámico
ácido 2-[2-(2-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionilhidro
xámico
ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionil
hidroxámico
- 10 ácido 2-[2-(4-trifluormetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propio
nilhidroxámico
ácido 2-[2-(4-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionilhidro
xámico
- 15 ácido 2-[2-(4-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionilhidro
xámico
2-[2-(3-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionamida
2-[2-(4-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionamida
2-[2-(4-trifluormetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionamida
- 20 2-[2-(4-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionamida
2-[2-(4-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionamida
2-[2-(4-bromofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionamida
2-[2-(4-fluorfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propionamida
- 25 C(i) 2-fenil-5 y 6-benzoxazolil-etanol
2-(4-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-etanol
2-(4-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-etanol
2-(4-trifluormetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-etanol
2-(4-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil-etanol
- 30 2-(4-bromofenil)-5 y 6-benzoxazolil-etanol
2-(4-fluorfenil)-5 y 6-benzoxazolil-etanol



414863

- 2-(3-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-etanol
- 2-(3-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-etanol
- 2-(3,4-diclorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-etanol
- 2-(2-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil-etanol
- 2-(2-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil-etanol
- 2-(2-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil-etanol
- alcohol 2-[2-(2-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico
- alcohol 2-[2-(3-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico
- alcohol 2-[2-(4-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico
- alcohol 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico
- alcohol 2-[2-(3,4-dimetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico
- alcohol 2-[2-(3-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico
- alcohol 2-[2-(4-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico
- alcohol 2-[2-(4-trifluormetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico
- alcohol 2-[2-(4-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico
- alcohol 2-[2-(4-bromofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico
- alcohol 2-[2-(4-fluorfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico
- alcohol 2-[2-(2-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico
- alcohol 2-[2-(2-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil]propílico

C(ii) los ésteres alquílicos C₁₋₄ de los alcoholes de C(i) anteriores.

Son ejemplos de los compuestos preferidos de esta invención los siguientes:

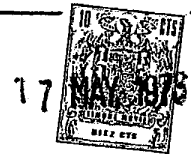
- D (i) ácido 2-[2-fenil-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
- ácido 2-[2-(3,4-dimetoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
- ácido 2-[2-(3,4-metilendioxfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
- ácido 2-[2-(2-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico

414863



- 1 ácido 2-[2-(2-fluorfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
ácido 2-[2-(2-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
ácido 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]pro-
piónico
- 5 ácido 2-[2-(3,5-diclorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]pro-
piónico
ácido 2-[2-(2,4-diclorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]pro-
piónico
- 10 ácido 2-[2-(3-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
ácido 2-[2-(3-trifluormetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]pro-
piónico
ácido 2-[2-(3-fluorfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
ácido 2-[2-(3-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
- 15 ácido 2-[2-(4-yodofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
ácido 2-[2-(4-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
ácido 2-[2-(2-hidroxi-4-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]
propiónico
ácido 2-[2-(4-bromofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
ácido 2-[2-(4-nitrofenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
- 20 ácido 2-[2-(4-fluorfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
ácido 2-[2-(3-nitro-4-clorofenil)-5 y 6-benzoxazolil]
propiónico
ácido 2-[2-(4-metilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
- 25 ácido 2-[2-(2-acetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico
ácido 2-[2-(4-trifluormetilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]
propiónico
ácido 2-[2-(4-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil]propió-
nico
- 30 ácido 2-[2-(4-metilsulfonilfenil)-5 y 6-benzoxazolil]
propiónico

414863



ácido 2-[2-(2-metoxifenil)-5 y 6-benzoxazolil]propiónico

1

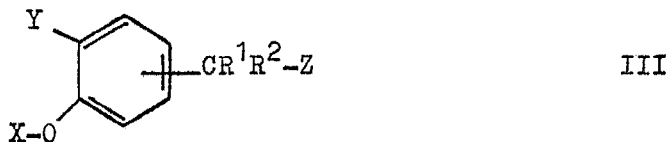
D (ii) las sales de sodio, potasio, aluminio y amonio de los ácidos de D(i) anteriores y

5

D(iii) los ésteres alquílicos C₁₋₄, aminoalquílicos C₁₋₄, dimetilamino-alquílicos C₁₋₄ y dietilamino-alquílicos C₁₋₄ de los ácidos de D(i) anteriores.

Esta invención también proporciona un procedimiento para la preparación de los compuestos citados de fórmula I que consiste en ciclar un compuesto de fórmula:

10



15

donde Z es el grupo R³ o un grupo convertido en R³ y X es hidrógeno o el grupo R¹⁰CO- e Y es H₂N- o bien X es hidrógeno e Y es el grupo R¹⁰CO-NH- o R¹⁰CH=N-, siendo R¹⁰ el mismo que R⁴ a excepción de hidroxilo, amino o acil(C₂₋₇)amino, realizándose la ciclación, cuando X es hidrógeno e Y es H₂N-, en presencia de un agente de ciclación capaz de donar el grupo R⁴ requerido (distinto de acil(C₂₋₇)amino), y, después cuando Z en el compuesto resultante no es igual al grupo R³, convertirlo en el grupo R³ por un método convencional y, si se desea, el compuesto resultante en el que R⁴ es amino es acilado para producir un compuesto de fórmula I donde R⁴ es acil(C₂₋₇)amino.

20

25

30

En la puesta en práctica de la ciclación citada utilizando un compuesto de fórmula III donde X es hidrógeno e Y es H₂N-, se observará que, si el grupo Z también es capaz de reaccionar con el agente de ciclación utilizado, la reacción puede producir una mezcla de productos en lugar del

414863



1 compuesto deseado de fórmula I solo. Aunque los productos in-
deseados pueden ser separados de la mezcla de reacción, eviden-
temente es conveniente utilizar un compuesto de fórmula III y
que el grupo Z sea un grupo incapaz de reacción con el agente
5 de ciclación. Así, en el caso de que Z sea un grupo converti-
ble en R³, Z es preferiblemente hidrógeno o halógeno y cuando
Z es uno de los grupos definidos por R³, es preferiblemente
un grupo nitrilo o un grupo carboxi esterificado, hidroximetilo
esterificado, carboxiamida o carboxi salificado.

10 La ciclación de un compuesto de fórmula III en el
que X es hidrógeno e Y es R¹⁰CO-NH- o en el que X es R¹⁰CO-
e Y es H₂N-, puede realizarse bajo la influencia del calor
y/o bajo condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de áci-
do clorhídrico o ácido polifosfórico. Cuando X es hidrógeno
15 e Y es R¹⁰CH=N-, la ciclación se realiza fácilmente por tra-
tamiento con un agente oxidante como tetraacetato de plomo
o peróxido de níquel.

20 Cuando se utilizan compuestos de fórmula III donde
X es hidrógeno e Y es H₂N-, la ciclación se realiza normalmente
mezclando el agente de ciclación con el compuesto de fórmula III,
habitualmente en un disolvente adecuado que puede ser agua
o un disolvente orgánico como piridina, a temperatura ambien-
te o más baja, seguida de aplicación de calor para completar
la reacción. Son ejemplos de agentes de ciclación adecuados
25 que pueden ser utilizados los compuestos de fórmulas R¹⁰COOH,
(R¹⁰CO)₂O, R¹⁰COCl, R¹⁰CONH₂, R¹⁰CONHNH₂, R¹⁰CN, R¹⁰C(OR')=NH
y R¹⁰CCL=NR' donde R' es alquilo C₁₋₄ o el agente de cicla-
ción puede ser un haluro de cianógeno, preferiblemente bromu-
ro de cianógeno, cuando es necesario que R⁴ sea NH₂ o fosgeno
30 cuando es necesario que R⁴ sea OH.

414863



1 Como ya se ha indicado, cuando Z no es el grupo
R³, la etapa de ciclación debe ir seguida por la conversión
del grupo Z en el grupo R³ deseado. Como es sabido, muchos ti-
pos diferentes de grupos pueden ser convertidos en las funcio-
5 nes R³ de los compuestos deseados de esta invención. Sin embar-
go, para los fines de esta invención se prefiere que, cuando
Z no es el grupo R³, sea hidrógeno o halógeno. Cuando Z es hi-
drógeno, el compuesto resultante de la reacción de ciclación
puede ser halogenado en la forma convencional, por ejemplo
10 usando cloro, cloruro de sulfurilo, bromo o N-bromosuccinimi-
da, preferiblemente en presencia de un disolvente adecuado co-
mo tetracloruro de carbono, para producir el correspondiente
compuesto en el que Z es halógeno. Este compuesto, o el mismo
compuesto obtenido directamente de la reacción de ciclación
15 anterior, puede reaccionar después con un cianuro de metal al-
calino en un diluyente o disolvente adecuado, habitualmente
bajo la influencia del calor, para producir un compuesto de
fórmula I en el que R³ es CN.

 Este último compuesto, o el mismo compuesto obteni-
20 do directamente de la reacción de ciclación anterior, puede
ser tratado después por diversos métodos para conseguir su con-
versión en otro compuesto de fórmula I. Por ejemplo, el nitrilo
puede reaccionar con un alcohol apropiado bajo condiciones
ácidas para producir un compuesto de fórmula I donde R³ es un
25 grupo carboxi esterificado. Alternativamente, el nitrilo pue-
de ser hidrolizado, por ejemplo usando ácido sulfúrico, para
producir un compuesto de fórmula I donde R³ es un grupo carbo-
xiamida. La hidrólisis del nitrilo o la carboxiamida menciona-
da en último lugar con una base fuerte o con un ácido como el
30 ácido clorhídrico concentrado da lugar a la formación de un

414863



1 compuesto de fórmula I donde R^3 es un grupo carboxi. Un com-
puesto resultante de fórmula I donde R^3 es carboxi esterifi-
cado puede ser convertido en el derivado de ácido hidroxámi-
co por reacción con hidroxilamina. Un ácido resultante de
5 fórmula I, es decir donde R^3 es un grupo carboxi o un éster
del mismo, puede ser reducido fácilmente, por ejemplo usando
diborano o un hidruro metálico complejo, para dar el corres-
pondiente compuesto de fórmula I donde R^3 es hidroximetilo y
después el alcohol resultante puede ser esterificado por un
10 método convencional, por ejemplo por reacción con un ácido
carboxílico apropiado como un ácido alcanoico C_{2-4} .

Un ácido de fórmula I puede ser salificado por tra-
tamiento con una base apropiada como un hidróxido de amonio,
alquilamonio, aralquilamonio, aluminio, metal alcalino o me-
15 tal alcalino-térreo y naturalmente una sal de fórmula I puede
ser fácilmente convertida en el ácido libre por tratamiento
con un ácido como el clorhídrico o el sulfúrico. Un ácido de
fórmula I o una sal del mismo pueden ser convertidos en un és-
ter por tratamiento con un alcohol apropiado o por tratamien-
20 to con un haluro del radical de éster apropiado o con una sal
de ese haluro si el radical éster contiene un átomo de nitró-
geno básico. Naturalmente, un éster de fórmula I puede ser
hidrolizado al correspondiente ácido o alcohol de fórmula I
por tratamiento con un agente hidrolítico adecuado tal como
25 una base o ácido inorgánicos. Un ácido de fórmula I o un és-
ter del mismo también pueden ser convertidos en una amida de
fórmula I por reacción con amoníaco o con una amina primaria
o secundaria apropiada.

30 Un compuesto resultante de fórmula I donde R^1 y/o
 R^2 es hidrógeno puede ser alquilado para producir el corres-



1 pondiente compuesto de fórmula I donde R^1 y/o R^2 es alquilo
C₁₋₆. La alquilación puede llevarse a cabo por interacción
de un derivado de metal alcalino del derivado de benzoxazol
apropiado con un haluro de alquilo como, por ejemplo, yoduro
5 de metilo o de etilo.

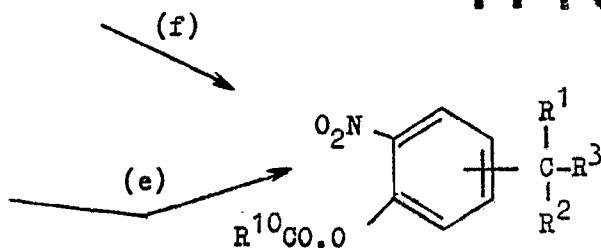
Finalmente, en una situación en que puede resultar
difícil por la vía anterior producir un compuesto de fórmula
I en el que tanto el grupo R^4 como el grupo $-CR^1R^2R^3$ tengan
los significados deseados, puede prepararse un compuesto de
10 fórmula I en el que el grupo R^4 no sea el grupo deseado, des-
pués puede escindirse el anillo de oxazol en el compuesto re-
sultante de tal manera que se regenere un compuesto de fórmu-
la III en el que X es hidrógeno e Y es H_2N- , por ejemplo por
escisión con ácido clorhídrico concentrado a una temperatura
15 de unos $150^\circ C$ y el compuesto resultante de fórmula III puede
ser reciclado en presencia de un agente de ciclación que done
el grupo R^4 requerido.

Los compuestos de fórmula III anteriores en los
que Z es el grupo R^3 y X e Y son los definidos anteriormente
20 son compuestos nuevos. Estos compuestos nuevos forman parte
de esta invención y pueden ser preparados por reducción de
los correspondientes compuestos nitro en el caso en el que
se requiera un compuesto de fórmula III en el que Y represen-
te H_2N- , seguido de acilación del compuesto resultante en el
25 que X es hidrógeno e Y es H_2N- o tratamiento de este último
compuesto con el aldehído $R^{10}CHO$ para producir un compuesto
de fórmula III en el que Y es el grupo $R^{10}.CO-NH-$ o $R^{10}CH=N-$,
respectivamente.

30 El siguiente esquema de reacción muestra la prepa-
ración de los intermediarios nitro antes mencionados a partir



1



5

10

15

20

25

30

En el esquema anterior, la etapa (a) se realiza por diazotación seguida de tratamiento del compuesto de diazona resultante con ácido sulfúrico diluído. La etapa (b) se lleva a cabo por nitración, por ejemplo por adición de ácido nítrico a una solución del nitrilo en ácido acético glacial. Las etapas (c), (d) y (e) son iguales a las descritas anteriormente en relación con la conversión de $Z = H \rightarrow Z = \text{halógeno} \rightarrow Z = CN \rightarrow Z = R^3$. La etapa (f) se realiza por acilación convencional usando un agente acilante apropiado tal como un haluro de acetilo o un anhídrido de ácido.

Los compuestos de fórmula I anterior en los que R^3 es un grupo nitrilo, como puede observarse en la descripción anterior, pueden ser útiles como intermediarios para la conversión en otros compuestos de fórmula I. Estos otros compuestos, es decir donde R^3 es carboxi o una sal, éster, amida o derivado de ácido hidroxámico de los mismos, o es hidroximetilo o un éster del mismo, son útiles por su actividad farmacológica. En especial estos compuestos han demostrado poseer una baja toxicidad y actividades analgésica, antipirética y/o anti-inflamatoria así como, en algunos casos, la posibilidad de inhibir la síntesis o liberación de prostaglandina.

Las actividades citadas han sido demostradas en experimentos realizados en animales, habitualmente a dosis de 0,1 a 250 mg/kg. En el tratamiento de seres humanos, la dosis administrada puede ser, por ejemplo, entre 0,1 y 25 mg/kg pe-

414863



1 ro, naturalmente, pueden usarse dosis fuera de este interva-
lo a discreción del médico que trata al paciente. Los com-
puestos farmacológicamente activos de fórmula I pueden ser
5 administrados por vías enteral o parenteral y para este fin
normalmente serán formulados en composiciones farmacéuticas
que comprenden el ingrediente activo en asociación con por
lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable del mismo.
Estas composiciones forman parte de esta invención y normal-
mente están constituidas por el ingrediente activo mezclado
10 con un vehículo o diluido por un vehículo o encerrado o encap-
sulado en un vehículo en forma de cápsula, sello, sobre u
otro envase. El vehículo puede ser un material sólido, semi-
sólido o líquido que sirve como portador, excipiente, agen-
te de recubrimiento o medio para el ingrediente activo. Algu-
15 nos ejemplos de los vehículos que pueden ser utilizados son
la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol, almidón,
goma arábiga, fosfato cálcico, parafina líquida, manteca de
cacao, aceite de teobroma, alginatos, tragacanto, gelatina,
metilcelulosa, monolaurato de polioxietilensorbitano, hidro-
20 xibenzoato de metilo o de propilo, acetato-ftalato de etil-
celulosa, acetato de acetilcelulosa de baja viscosidad, pa-
rafina, cera mineral, cera vegetal, goma vegetal, cauchos de
silicona como caucho líquido de polidimetilsiloxano, cloruro
de polivinilo plastificado o no plastificado, tereftalato de
25 polietileno plastificado, colágeno modificado, un gel de po-
liéter hidrofílico reticulado, un alcohol polivinílico reti-
culado o un acetato de polivinilo reticulado o parcialmente
hidrolizado.

30 Ventajosamente, las composiciones de la invención
son formuladas en dosis unitarias que contienen de 1 a 1000mg

414863



1 (preferiblemente de 25 a 500 mg) del ingrediente activo. Son
ejemplos de dosis unitarias adecuadas las tabletas, las cápsulas de gelatina duras o blandas, las microcápsulas y los
5 supositorios, así como los sistemas dispensadores de drogas
que comprenden el ingrediente activo contenido en un material
polimérico flexible e imperforado a través del cual puede
ser liberada la droga lentamente por difusión. Más general-
mente, el término "dosis unitaria" en el sentido utilizado
aquí significa un unidad físicamente discreta que contiene el
10 ingrediente activo, generalmente en mezcla con un vehículo
farmacéutico y/o encerrado en el mismo, siendo la cantidad de
ingrediente activo tal que normalmente se requiere una o más
unidades para una sola administración terapéutica.

15 Además del ingrediente activo de fórmula I, las
composiciones de esta invención también pueden contener uno
o más ingredientes farmacológicamente activos, por ejemplo
ácido acetilsalicílico y sus sales, cafeína, fosfato de co-
deína, fenilbutazona, paracetamol, dextropropoxifeno e indo-
metacina.

20 Las composiciones de esta invención serán adapta-
das naturalmente a la vía particular de administración. Así,
para administración oral se emplearán tabletas, píldoras,
cápsulas, soluciones o suspensiones; para la administración
parenteral, pueden utilizarse soluciones o suspensiones inyec-
25 tables estériles; para la administración rectal, pueden uti-
lizarse supositorios y para la administración tópica, pueden
utilizarse cremas, lociones o ungüentos. Naturalmente, cual-
quiera de las composiciones anteriores puede ser formulada
en forma de liberación retardada o mantenida, muy conocida en
30 la técnica.

414863



1 Los siguientes ejemplos ilustrarán la preparación de los nuevos productos intermedios y de los nuevos productos finales de fórmula I.

EJEMPLO 1

5 Acido 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propiónico

(a) 2-(4-Hidroxifenil)propionitrilo

Se suspenden 73 g (0,5 moles) de 2-(4-aminofenil)propionitrilo finamente dividido en 125 ml de ácido clorhídrico concentrado. La suspensión agitada se diazota a 0-5°C mediante la adición gota a gota de una solución de 36,23 g (0,525 moles) de nitrito sódico en 60 ml de agua, durante una a dos horas. La solución casi transparente se agita durante 20 minutos más a 5-10°C, después se vierte sobre una solución agitada y a ebullición de 250 ml de ácido sulfúrico concentrado en 2,5 l de agua. Al cabo de 6 minutos se enfría en un baño de hielo y después se extrae cuatro veces con éter. Los extractos etéreos combinados se extraen seis veces con solución 2 N de hidróxido sódico. Los extractos alcalinos combinados se enfrían en un baño de hielo, se acidulan con ácido clorhídrico concentrado y se extraen tres veces con éter. Los extractos etéreos combinados se lavan tres veces con solución saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan para dar 66,7 g de un aceite pardo oscuro que por destilación da 59,58 g de 2-(4-hidroxifenil)propionitrilo p.a. 112-122°C/0,125 mm, p.f. 41-46°C.

Análisis:

Calculado : C, 73,44; H, 6,16; N, 9,51

Encontrado: C, 73,19; H, 5,91; N, 9,31

30 (b) 2-(3-Nitro-4-hidroxifenil)propionitrilo

Una solución de 7,79 g (0,053 moles) de 2-(4-hidro

414863¹⁷ MAY 1970



1 xifenil)propionitrilo en 10 ml de ácido acético glacial se
agrega a 7-10°C, con agitación, sobre 8 ml de ácido nítrico
12 N, durante 45 minutos. Durante este periodo se añaden
10 ml más de ácido acético glacial. La suspensión amarilla
5 resultante se agita durante otros 30 minutos a 7-10°C y
después durante 30 minutos entre -10 y -15°C. La suspensión
se diluye con unos 90 ml de agua. Por filtración se obtienen
8,43 g de 2-(3-nitro-4-hidroxifenil)propionitrilo en forma
de sólido amarillo, p.f. 78-81°C.

10 Análisis: Calculado : C, 56,24; H, 4,19; N, 14,57

Encontrado: C, 56,29; H, 4,24; N, 14,47

(c) (i) 2-(3-Amino-4-hidroxifenil)propionitrilo

Se suspenden 123,8 g (0,64 moles) de 2-(3-nitro-
4-hidroxifenil)propionitrilo en 950 ml de etanol absoluto y
15 se añaden a lo largo de 20 minutos, con enfriamiento, a una
solución de 437,8 g (1,94 moles) de dihidrato de cloruro
estannoso en 591 ml (7 moles) de ácido clorhídrico concentra-
do. La adición se realiza a una velocidad tal que la tempera-
tura de la mezcla de reacción no pasa de 20°C. Se continúa
20 agitando la mezcla durante 19 horas más a la temperatura
ambiente. La solución resultante, junto con 1,75 kg de hielo,
se agrega a lo largo de una hora sobre una solución enfriada
de 650 g de hidróxido sódico en 600 ml de agua. La tempera-
tura de la mezcla de reacción se mantiene a 15-20°C durante
25 la adición. La mezcla se agita durante una hora más y des-
pués el pH se ajusta a 6 por adición de ácido clorhídrico
concentrado. Se filtra la suspensión resultante y el filtra-
do se satura con cloruro sódico y después se extrae seis ve-
ces con éter. Los extractos etéreos combinados se secan so-
30 bre sulfato sódico y se evaporan dejando 69,15 g de un só-

414863



1 lido que se suspende en cloroformo y se extrae seis veces con
ácido clorhídrico 2 N. Los extractos ácidos combinados se
neutralizan a pH 7-8 por adición de bicarbonato sódico. La
suspensión resultante se extrae cuatro veces con éter. Los
5 extractos etéreos combinados se lavan dos veces con agua, se
secan sobre sulfato sódico y se evaporan para dar 62,85 g de
2-(3-amino-4-hidroxifenil)propionitrilo en forma de sólido
pardo claro, p.f. 110-112°C.

Análisis: Calculado : C, 66,64; H, 6,21; N, 17,27

10 Encontrado: C, 66,45; H, 6,09; N, 16,99

(c) (ii) 2-(3-Amino-4-hidroxifenil)propionitrilo

Este compuesto se prepara también por el siguiente
método: se suspenden 38,4 g (0,2 moles) de 2-(3-nitro-4-
hidroxifenil)propionitrilo en 250 ml de etanol absoluto y se
15 hidrogena a 4 atmósferas de presión y a la temperatura ambien
te sobre paladio al 10 % en carbón. La hidrogenación es com-
pleta en 3,8 horas. El catalizador se separa por filtración.
Por evaporación del filtrado se obtienen 17 g de 2-(3-amino-
4-hidroxifenil)propionitrilo, p.f. 110°C.

20 (d) 2-(3-Benzamido-4-hidroxifenil)propionitrilo

A lo largo de 20 minutos y mientras se enfría,
se añaden 27,09 g (0,19 moles) de cloruro de benzoílo a una
solución agitada de 28,35 g (0,175 moles) de 2-(3-amino-4-
hidroxifenil)propionitrilo en 200 ml de piridina seca a 0-
25 3°C. Una vez completada la adición, la mezcla se calienta a
100°C durante una hora. Después se evapora a presión reduci-
da dando 2-(3-benzamido-4-hidroxifenil)propionitrilo crudo
en forma de aceite.

30 (e) 2-(2-Fenil-5-benzoxazolil)propionitrilo

El aceite procedente de (d) se hierve durante 30

414863¹⁷



1 minutos, durante los cuales la temperatura del vapor por encima del aceite asciende a 130°C. Al enfriar solidifica el residuo. Por recristalización del sólido de metanol se obtienen 27,65 g de 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propionitrilo, p.f. 118-120°C.

Análisis: Calculado : C, 77,39; H, 4,87; N, 11,28

Encontrado: C, 77,33; H, 5,11; N, 11,34

(f) Acido 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propiónico

10 Se calienta a reflujo durante dos horas y media una solución de 24 g (0,096 moles) de 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propionitrilo en 220 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se vierte en 1 l de agua de hielo. El ácido 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propiónico precipitado se separa por filtración y se lava bien con agua. El ácido seco pesa 23 g y tiene un punto de fusión de 177-179°C.

Análisis: Calculado : C, 71,89; H, 4,90; N, 5,24

Encontrado: C, 72,13; H, 4,95; N, 5,39

EJEMPLO 2

20 De forma similar a la del Ejemplo 1, se sintetizan los siguientes compuestos:

(a) Acido 2-(2-p-fluorfenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f. 162-164°C

Análisis: Calculado : C, 67,36; H, 4,24; N, 4,91

Encontrado: C, 67,58; H, 4,45; N, 5,07

25 (b) Acido 2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f. 188-191°C

Análisis: Calculado : C, 63,68; H, 4,00; N, 4,64

Encontrado: C, 63,50; H, 4,16; N, 4,72

30 (c) Acido 2-(2-m-clorofenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f. 173-175°C

414863 17



- 1 Análisis: Calculado : C, 63,68; H, 4,00; N, 4,64
Encontrado: C, 63,50; H, 4,01; N, 4,75
(d) Acido 2-(2-p-metilfenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.
166-168°C
- 5 Análisis: Calculado : C, 72,58; H, 5,37; N, 4,97
Encontrado: C, 72,36; H, 5,46; N, 5,4
(e) Acido 2-(2-m-metilfenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.
155-157°C
- 10 Análisis: Calculado : C, 72,58; H, 5,37; N, 4,97
Encontrado: C, 72,39; H, 5,61; N, 5,14
(f) Acido 2-(2-o-metilfenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.
107-110°C
- 15 Análisis: Calculado : C, 72,58; H, 5,37; N, 4,97
Encontrado: C, 72,54; H, 5,59; N, 4,77
(g) Acido 2-(2-p-metoxifenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.
189-191°C
- 20 Análisis: Calculado : C, 68,67; H, 5,08; N, 4,71
Encontrado: C, 68,42; H, 5,36; N, 4,72
(h) 2-(2-o-Hidroxi-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propionitrilo,
p.f. 143-145°C (con ablandamiento previo)
- 25 Análisis: Calculado : C, 64,3; H, 3,7; N, 9,4
Encontrado: C, 64,1; H, 3,5; N, 9,5
(i) Acido 2-(2-o-hidroxi-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propió-
nico, p.f. 197-200°C
- 30 Análisis: Calculado : C, 60,5; H, 3,8; N, 4,4
Encontrado: C, 60,65; H, 4,06; N, 4,5
(j) 2-(2-p-Clorofenil-5-benzoxazolil)propionitrilo, p.f.
150-153°C
- Análisis: Calculado : C, 67,96; H, 3,92; N, 9,90
Encontrado: C, 67,57; H, 3,96; N, 9,25

414863



1 (k) Acido 2-(2-p-Acetilfenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.
207-209°C

Análisis: Calculado : C, 69,90; H, 4,85; N, 4,53

Encontrado: C, 69,72; H, 4,75; N, 4,50

5

EJEMPLO 3

(a) Acido 2-(2-p-bromofenil-5-benzoxazolil)propiónico, 1/3
hidrocloruro

Este compuesto se prepara utilizando el procedi-
miento descrito en el Ejemplo 1. El producto, p.f. 195-197°C,
10 contiene un tercio de molécula de cloruro de hidrógeno.

Análisis: Calculado : C, 53,60; H, 3,46; N, 3,90

Encontrado: C, 53,25; H, 3,37; N, 3,88

10

(b) Acido 2-(2-p-bromofenil-5-benzoxazolil)propiónico, sal
sódica

15

A 20 ml de una solución de hidróxido sódico 1 N
se agregan 4,3 g (0,012 moles) de ácido 2-(2-p-bromofenil-5-
benzoxazolil)propiónico. 1/3 hidrocloruro. A la suspensión se
añade un volumen igual de cloroformo. La suspensión se agita
y después se filtra. Por recristalización del sólido de eta-
nol acuoso se obtiene sal sódica de ácido 2-(2-p-bromofenil-
5-benzoxazolil)propiónico, p.f. >316°C.

20

Análisis: Calculado : C, 52,19; H, 3,01; N, 3,8

Encontrado: C, 51,99; H, 3,17; N, 4,07

25

EJEMPLO 4

2-(2-Fenil-5-benzoxazolil)propionato de etilo

Se disuelven 10 g (0,037 moles) de ácido 2-(2-fe-
nil-5-benzoxazolil)propiónico y 0,5 g de ácido p-toluensul-
fónico en una mezcla de 60 ml de benceno y 25 ml de etanol
absoluto. La solución se calienta a reflujo durante 12 horas.
30 Después de enfriar, la solución se lava dos veces con solu-

30

414863



1 ción de hidróxido sódico 2 N y después varias veces con agua.
Después de secar sobre sulfato sódico, se evapora a presión
reducida para dar 8 g de 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propiona-
to de etilo en forma de aceite, que solidifica al enfriar,
5 p.f. 45-46°C.

Análisis: Calculado : C, 73,20; H, 5,80; N, 4,74

Encontrado: C, 72,95; H, 5,51; N, 4,79

De forma similar, se prepara el siguiente com-
puesto:

10 2-(2-p-Clorofenil-5-benzoxazolil)propionato de
etilo, p.f. 59-62°C.

Análisis: Calculado : C, 65,54; H, 4,89; N, 4,24

Encontrado: C, 65,46; H, 4,85; N, 4,11

EJEMPLO 5

15 Alcohol 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propílico

Sobre una suspensión agitada de 3 g (0,011 moles)
de ácido 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propiónico en 10 ml de
tetrahidrofurano seco, a la temperatura ambiente, se añaden
a lo largo de 5 minutos 15 ml de una solución aproximadamen-
te 1 M de diborano en tetrahidrofurano sódico. La solución
20 resultante se agita durante 3,75 horas a la temperatura am-
biente y después se vierte sobre 35 g de hielo machacado con
teniendo 75 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla
se extrae dos veces con cloroformo. Los extractos clorofórmi-
cos combinados se lavan dos veces con solución saturada de
25 bicarbonato sódico, se secan sobre sulfato sódico y se eva-
poran a presión reducida para dar 2,56 g de alcohol 2-(2-fe-
nil-5-benzoxazolil)propílico hidratado en forma sólida, p.f.
30 99-103°C.

Análisis para $C_{16}H_{15}NO_2 \cdot 1/4H_2O$



414863

Calculado : C, 74,53; H, 6,05; N, 5,43

Encontrado: C, 74,74; H, 5,95; N, 5,41

1

EJEMPLO 6

Acido 2-(2-amino-5-benzoxazolil)propiónico

(a) Acido 2-(3-amino-4-hidroxifenil)propiónico

5

Una suspensión de 10 g (0,06 moles) de 2-(3-amino-4-hidroxifenil)propionitrilo en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta a reflujo durante 2,25 horas. Se enfría la solución resultante y el pH se ajusta a 5 por adición de solución de hidróxido sódico 2 M. El sólido precipitado se filtra. Por recristalización del sólido de metanol se obtienen 6 g de ácido 2-(3-amino-4-hidroxifenil)propiónico, p.f. 167-169°C.

10

Análisis: Calculado : C, 59,65; H, 6,12; N, 7,73

Encontrado: C, 59,43; H, 6,13; N, 7,94

15

(b) Acido 2-(2-amino-5-benzoxazolil)propiónico

A una suspensión agitada de 1,8 (0,1 moles) de ácido 2-(3-amino-4-hidroxifenil)propiónico en 100 ml de agua se añaden 1,06 g (0,1 moles) de bromuro de cianógeno. La suspensión se agita a la temperatura ambiente durante 41 horas más. El pH de la suspensión se ajusta a 4 por adición de solución de hidróxido sódico al 50 % en peso/volumen. Se filtra la suspensión y el sólido se lava dos veces con pequeños volúmenes de agua. Por recristalización del sólido de metanol acuoso al 50 % se obtienen 1,46 g de ácido 2-(2-amino-5-benzoxazolil)propiónico, p.f. 225-229°C.

20

25

Análisis: Calculado : C, 58,24; H, 4,88; N, 13,58

Encontrado: C, 58,50; H, 4,85; N, 13,46

30

414863¹⁷



1

EJEMPLO 7

Acido 2-(5-benzoxazolil)propiónico

(a) 2-(3-Amino-4-hidroxifenil)propionato de etilo

5

Una solución de 13,82 g (0,076 moles) de ácido 2-(3-amino-4-hidroxifenil)propiónico en 50 ml de etanol absoluto se satura con cloruro de hidrógeno seco. La solución se calienta a reflujo durante 5,5 horas. Durante las primeras 1,75 horas de reflujo, se introduce en la solución cloruro de hidrógeno. La solución se evapora a presión reducida quedando un aceite. Este último se disuelve en 50 ml de agua y el pH de la solución se ajusta a 8 por adición de bicarbonato sódico. La solución se extrae tres veces con éter. Los extractos etéreos combinados se secan sobre sulfato sódico y se evaporan dejando un aceite. Por destilación del aceite se obtiene 8,43 g de 2-(3-amino-4-hidroxifenil)propionato de etilo, p.e. 154-156°C/0,25 mm, p.f. 79-82°C.

10

15

Análisis: Calculado : C, 63,13; H, 7,22; N, 6,69

Encontrado: C, 62,48; H, 7,24; N, 6,79

(b) 2-(3-formamido-4-hidroxifenil)propionato de etilo

20

Se calienta a reflujo durante hora y media una solución de 2 g (0,01 moles) de 2-(3-amino-4-hidroxifenil)propionato de etilo en 10 ml de ácido fórmico al 98 %. La solución se evapora a presión reducida para dar un aceite. Este último se agita en 10 ml de éter. Por filtración se obtienen 0,8 g de 2-(3-formamido-4-hidroxifenil)propionato de etilo en forma de sólido blanco, p.f. 102-104°C.

25

(c) 2-(5-Benzoxazolil)propionato de etilo

30

Se calientan a 250°C \pm 5°C, en un baño de aceite, durante 20 minutos, 11,39 g (0,048 moles) de 2-(3-formamido-4-hidroxifenil)propionato de etilo. Después de enfriar, el

414863



1 aceite se disuelve en acetato de etilo. La solución se lava
cuatro veces con solución de hidróxido sódico 2 N y después
dos veces con agua. Se seca la solución sobre sulfato sódico
y se evapora dando 6,55 g de 2-(5-benzoxazolil)propionato de
5 etilo en forma de aceite.

(d) Acido 2-(5-benzoxazolil)propiónico

Una suspensión de 5,75 g (0,026 moles) de 2-(5-benzoxazolil)propionato de etilo en una solución de 1,04 g (0,026 moles) de hidróxido sódico en 150 ml de agua se agita a la
10 temperatura ambiente durante 4,4 horas. La solución turbia resultante se purifica lavándola tres veces con acetato de etilo antes de ajustar el pH a 4 por adición de ácido clorhídrico concentrado. La solución turbia resultante se satura con cloruro sódico y después se extrae tres veces con acetato de etilo. Los extractos combinados en acetato de etilo se
15 lavan una vez con solución acuosa saturada de cloruro sódico, se secan sobre sulfato sódico y se evaporan dando un sólido. Este último se agita en 150 ml de tetracloruro de carbono a ebullición y la suspensión se filtra en caliente. El filtrado se evapora dando 1,24 g de ácido 2-(5-benzoxazolil)propiónico en forma sólida, p.f. 126-128,5°C.

EJEMPLO 8

Acido 2-fenil-5-benzoxazolil-acético

25 Una solución de 8,9 g de 2-fenil-5-benzoxazolil-acetonitrilo, preparado por el método descrito en el Ejemplo 1 (e), en 80 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta en un baño de vapor durante 2,5 horas. Después la solución se diluye con agua de hielo y se deja en reposo. El sólido producido se cristaliza de tolueno dando cristales blancos
30 de ácido 2-fenil-5-benzoxazolil-acético, p.f. 175°C.

- 3 -
414863



1

Análisis para C₁₅N₄NO₃:

Calculado : C, 71,1; H, 4,4; N, 5,5

Encontrado: C, 71,0; H, 4,4; N, 5,6

EJEMPLO 9

5

Acido 2-fenil-6-benzoxazolil-acético

(a) 6-Metil-2-fenilbenzoxazol

10

Se añaden lentamente 79 ml de cloruro de benzoílo a una suspensión agitada de 83 g de 6-amino-m-cresol en 600 ml de piridina. La temperatura se mantiene por debajo de 5°C.

La solución se calienta a reflujo durante 2 horas y después se evapora a sequedad para dar un aceite. Este aceite se extrae con solución acuosa 2 N de hidróxido sódico. La capa

15

acuosa se acidula con ácido clorhídrico concentrado. El sólido, N-(2'-hidroxi-4'-metilbenzanilida), p.f. 170°C, se separa

por filtración. Este producto se calienta hasta que cesa el desprendimiento de agua. El líquido resultante se deja enfriar y el sólido producido se pulveriza y se recoge en éter

20

de petróleo. La solución se trata con carbón y el filtrado se evapora a sequedad para dar 6-metil-2-fenilbenzoxazol, p.f. 93°C.

(b) 6-Bromometil-2-fenilbenzoxazol

25

Se añaden 25,9 g de N-bromosuccinimida a una solución fría de 30 g de 6-metil-2-fenilbenzoxazol en 250 ml de tetracloruro de carbono. Se añaden 500 mg de peróxido de benzoílo y la mezcla se calienta a reflujo durante 3 horas, en presencia de luz ultravioleta. Se filtra el residuo sólido y

30

el filtrado se evapora ligeramente, se trata con carbono y se deja enfriar. Los cristales que se forman se recristalizan de benceno dando 6-bromometil-2-fenilbenzoxazol, p.f. 162°C.

**POOR
QUALITY**

414863



1 (c) 2-fenil-6-benzoxazolil-acetonitrilo

5 Se calienta en un baño de vapor, durante 3 horas, una mezcla de 40 g de 6-bromometil-2-fenilbenzoxazol y 7,4 g de cianuro sódico en 800 ml de dimetilformamida seca. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a sequedad. El sólido se recristaliza para dar cristales blancos de 2-fenil-6-benzoxazolil-acetonitrilo, p.f. 144°C.

10 (d) Acido 2-fenil-6-benzoxazolil-acético

15 Una solución de 11 g de 2-fenil-6-benzoxazolil-acetonitrilo en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado se calienta en un baño de vapor durante una hora. Después la solución se deja enfriar. El sólido resultante se separa por filtración y se reparte entre solución acuosa de bicarbonato sódico y cloroformo. La capa acuosa se acidula con ácido clorhídrico y se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza de tolueno para dar cristales blancos de ácido 2-fenil-6-benzoxazolil-acético, p.f. 170°C.

20 Análisis encontrado: C, 71,0; H, 4,4; N, 5,5 %

$C_{15}H_{11}NO_3$ requiere : C, 71,1; H, 4,4; N, 5,4 %

EJEMPLO 10

2-Fenil-6-benzoxazolil-acetato de etilo

25 Una solución de 20 g de ácido 2-fenil-6-benzoxazolil-acético en 200 ml de etanol se calienta a reflujo durante 6 horas, durante las cuales se hace pasar a través de la solución una corriente de cloruro de hidrógeno gaseoso seco. El aceite que queda al evaporar la solución se extrae con éter y esta solución se evapora a sequedad. El sólido formado se recristaliza de tolueno/éter de petróleo para dar cristales blancos de 2-fenil-6-benzoxazolil-acetato de etilo, p.f.

30

414863

17



1 76°C.

Análisis encontrado: C, 72,3; H, 5,4; N, 4,8

$C_{17}H_{15}NO_3$ requiere : C, 72,6; H, 5,4; N, 5,0

EJEMPLO 11

5 2-(2-Fenil-6-benzoxazolil)propionato de etilo

Una solución de 34 g de 2-fenil-6-benzoxazolil-acetato de etilo en 200 ml de éter se agrega a una solución agitada de $NaNH_2$ (a partir de 3,2 g de sodio) en 500 ml de amoniac líquido. Esta mezcla roja se agita durante 15 minutos y después se añade rápidamente una solución de 8,5 ml de yoduro de metilo en 10 ml de éter. Cuando la mezcla de reacción se vuelve incolora, se interrumpe la reacción por adición de un exceso de cloruro amónico. La mezcla se evapora a sequedad y el residuo se extrae con éter. La solución etérea se evapora a sequedad para dar cristales blancos de 2-(2-fenil-6-benzoxazolil)propionato de etilo, p.f. 46°C.

Análisis encontrado: C, 73,0; H, 5,7; N, 5,0

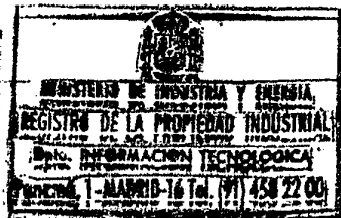
$C_{18}H_{17}NO_3$ requiere : C, 73,2; H, 5,8; N, 4,7

EJEMPLO 12

20 2-(2-Fenil-6-benzoxazolil)propanol

Una solución de unos 2 g de hidruro de litio y aluminio en 50 ml de éter se añade lentamente sobre una solución de 5 g de 2-(2-fenil-6-benzoxazolil)propionato de etilo y 40 ml de éter. La mezcla se calienta a reflujo durante una hora y después se añade acetato de etilo lentamente hasta que cesa la efervescencia. Entonces se añade ácido clorhídrico acuoso 6 N y la capa etérea se separa y se seca. Por cromatografía sobre gel de sílice se obtiene 2-(2-fenil-6-benzoxazolil)propanol puro, p.f. 98°C.

30



1 análisis encontrado: C, 76,0; H, 5,0; N, 5,6

$C_{16}H_{15}NO_2$ requiere: C, 75,9; H, 6,0; N, 5,5

EJEMPLO 13

2-(2-Fenil-6-benzoxazolil)propionamida

5 Una mezcla de 4,4 g de 2-(2-fenil-6-benzoxazolil)propionato de etilo y 40 ml de glicerol amoniacal se calienta a 150°C en una bomba durante 18 horas. La mezcla se diluye al doble con agua, el sólido blanco resultante se separa por filtración y se recristaliza de acetato de etilo para dar
10 cristales blancos de 2-(2-fenil-6-benzoxazolil)propionamida, p.f. 193°C.

análisis encontrado: C, 72,1; H, 5,4; N, 10,7

$C_{16}H_{14}N_2O_2$ requiere: C, 72,2; H, 5,3; N, 10,5

15 Por el mismo método se preparan los siguientes compuestos:

(a) 2-(2-Fenil-5-benzoxazolil)propionamida, p.f. 202-204°C

Análisis: Calculado: C, 72,2; H, 5,3; N, 10,5

encontrado: C, 72,0; H, 5,1; N, 10,4

20 (b) 2-(2-p-Clorofenil-5-benzoxazolil)propionamida, p.f. 245-246°C

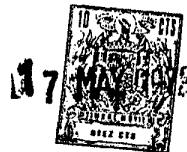
Análisis: Calculado: C, 63,69; H, 4,35; N, 9,31

Encontrado: C, 63,64; H, 4,30; N, 9,22

EJEMPLO 14

ácido 2-(2-fenil-6-benzoxazolil)propiónico

25 se calienta en un baño de vapor durante 6 horas una solución de 15 g de 2-(2-fenil-6-benzoxazolil)propionato de etilo en 150 ml de ácido clorhídrico concentrado. Se enfría la solución y los cristales que se forman se filtran. Después se recristalizan de etanol/agua para dar ácido 2-(2-fenil-6-benzoxazolil)propiónico, p.f. 132°C.
30



1 Análisis encontrado : C, 71,7; H, 5,0; N, 5,3

$C_{16}H_{13}NO_3$ requiere : C, 71,9; H, 4,9; N, 5,2 %

EJEMPLO 15

Acido 2-(2-p-clorofenil-6-benzoxazolil)propiónico

5 (a) Hidrocloruro de ácido 2-(3-hidroxi-4-aminofenil)propiónico

10 Se calienta a $160^{\circ}C$ durante 24 horas una solución de 10 g de 2-(2-fenil-6-benzoxazolil)propionato de etilo en 150 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante se evapora a sequedad y el residuo se recoge en agua. Esta solución se lava con cloroformo y después se evapora a sequedad para dar hidrocloruro de ácido 2-(3-hidroxi-4-aminofenil)propiónico, en forma de polvo blanco, p.f. $170^{\circ}C$ (desc.).

15 (b) 2-(3-Hidroxi-4-aminofenil)propionato de etilo

20 Una solución de 5 g de hidrocloruro de ácido 2-(3-hidroxi-4-aminofenil)propiónico en 100 ml de etanol se satura con cloruro de hidrógeno y la solución resultante se calienta a reflujo durante 6 horas. La solución se evapora a sequedad y el residuo se recoge en etanol y esta solución se neutraliza con solución de hidróxido sódico. El residuo de la evaporación se recoge en cloroformo y después se lava con agua. Por evaporación de la solución clorofórmica se obtiene 2-(3-hidroxi-4-aminofenil)propionato de etilo, p.f. $114-115^{\circ}C$.

25 Análisis encontrado: C, 63,2; H, 7,2; N, 6,9

$C_{11}H_{15}NO_3$ requiere : C, 63,1; H, 7,2; N, 6,7

(c) 2-(2-p-Clorofenil-6-benzoxazolil)propionato de etilo

30 Una solución de 2,5 g de (3-hidroxi-4-aminofenil)propionato de etilo en 15 ml de piridina se trata con 1,65 ml

414863¹⁷

1 de cloruro de p-clorobenzofilo a 5°C. Después de enfriar du-
rante 2 horas a la temperatura ambiente, la solución se eva-
pora a sequedad. El residuo se calienta a 220°C hasta que ce-
sa el desprendimiento de agua y después se deja enfriar. Así
5 se obtiene 2-(2-p-clorofenil-6-benzoxazolil)propionato de
etilo.

(d) Acido 2-(2-p-clorofenil-6-benzoxazolil)propiónico

Se calienta en un baño de vapor durante media ho-
ra una solución de 4 g de 2-(2-p-clorofenil-6-benzoxazolil)
10 propionato de etilo en 30 ml de solución acuosa de hidróxido
sódico. Después de enfriar la solución negra se lava con clo-
roformo. Se acidula la solución negra con acido clorhídrico
y se extrae con cloroformo. Esta solución se evapora para
dar ácido 2-(2-p-clorofenil-6-benzoxazolil)propiónico, p.f.
15 196°C.

Análisis encontrado: C, 63,9; H, 4,2; N, 4,8; Cl, 12,0
C₁₆H₁₂ClNO₃ requiere: C, 63,7; H, 4,0; N, 4,6; Cl, 11,8

De forma similar se preparan los siguientes com-
puestos:

20 (a) 2-[2-(3,4-Metilendioxfenil)-5-benzoxazolil]propionato de
etilo, p.f. 76-79°C

análisis: Calculado : C, 67,25; H, 5,0; N, 4,1

Encontrado: C, 67,1; H, 5,05; N, 4,4

25 (b) Acido 2-[2-(3,4-metilendioxfenil)-5-benzoxazolil]propió-
nico, p.f. 185-188°C

Análisis: Calculado : C, 65,5; H, 4,2; N, 4,5

Encontrado: C, 65,4; H, 3,9; N, 4,7

30 (c) Acido 2-[2-(3,4-diclorofenil)-5-benzoxazolil]propiónico,
p.f. 169-173°C



414863

- 1 Análisis: Calculado : C, 57,1; H, 3,3; N, 4,2
Encontrado: C, 56,9; H, 3,4; N, 4,1
(d) Acido 2-[2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxazolil]propiónico,
p.f. 151-153°C
- 5 Análisis: Calculado : C, 57,1; H, 3,3; N, 4,2
Encontrado: C, 57,1; H, 3,3; N, 4,4
(e) 2-(2-p-Metilsulfonilfenil-5-benzoxazolil)propionato de
etilo, p.f. 141-142°C
- 10 Análisis: Calculado : C, 61,1; H, 5,1; N, 3,75
Encontrado: C, 61,2; H, 5,1; N, 3,6
(f) Acido 2-[2-(2-Furil)-5-benzoxazolil]propiónico, p.f.
160-162°C
- 15 Análisis: Calculado : C, 65,4; H, 4,3; N, 5,4
Encontrado: C, 65,3; H, 4,4; N, 5,4
(g) Acido 2-(2-ciclohexil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.
115-117°C.
- 20 Análisis: Calculado : C, 70,30; H, 7,00; N, 5,12
Encontrado: C, 70,58; H, 6,86; N, 5,35
(h) Acido 2-(2-m-trifluormetilfenil-5-benzoxazolil)propióni-
co, p.f. 144-147°C
- 25 Análisis: Calculado : C, 60,89; H, 3,60; N, 4,17
Encontrado: C, 61,05; H, 3,87; N, 4,41
(i) Acido 2-[2-(2-tienil)-5-benzoxazolil]propiónico, p.f.
161-163°C
- 30 Análisis: Calculado : C, 61,52; H, 4,05; N, 5,12
Encontrado: C, 61,72; H, 4,19; N, 5,07
(j) Acido 2-(2-o-clorofenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.
101-103°C
- Análisis: Calculado : C, 63,68; H, 4,01; N, 4,64
Encontrado: C, 63,80; H, 4,22; N, 4,82

414863



1 (k) Acido 2-(2-p-trifluormetilfenil-5-benzoxazolil)propiónico
p.f. 165-168°C

Análisis: Calculado : C, 60,89; H, 3,60; N, 4,17

Encontrado: C, 60,76; H, 3,88; N, 4,34

5 (l) Acido 2-(2-p-yodofenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.
205-208°C

Análisis: Calculado : C, 48,87; H, 3,07; I, 32,27; N, 3,56

Encontrado: C, 48,91; H, 2,93; I, 32,51; N, 3,26

10 (m) Acido 2-(2-m-fluorfenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.
135-141°C

Análisis: Calculado : C, 67,36; H, 4,24; N, 4,91

Encontrado: C, 67,46; H, 4,37; N, 5,11

(n) Acido 2-[2-(3,5-diclorofenil)-5-benzoxazolil]propiónico,
p.f. 161-165°C

15 Análisis: Calculado : C, 57,16; H, 3,29; N, 4,16

Encontrado: C, 57,13; H, 3,51; N, 4,22

(o) Acido 2-(2-o-fluorfenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.
180-183°C

Análisis: Calculado : C, 67,36; H, 4,24; N, 4,91

20 Encontrado: C, 67,16; H, 4,50; N, 4,91

(p) Acido 2-(2-p-fluorfenil-6-benzoxazolil)propiónico, p.f.
147°C

Análisis: Calculado : C, 67,4; H, 4,2; N, 4,9; F, 6,7

Encontrado: C, 67,2; H, 4,4; N, 4,9; F, 6,8

25 (q) Acido 2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.
188-191°C

Análisis: Calculado : C, 63,68; H, 4,00; N, 4,64

Encontrado: C, 63,50; H, 4,16; N, 4,72

30

414863



1

EJEMPLO 16

Acido 2-(2-o-clorofenil-6-benzoxazolil)propiónico

(a) 2-(2-o-Clorofenil-6-benzoxazolil)propionato de etilo

5

Una solución de 4,3 g de o-clorobenzaldehido y 6 g de 2-(3-hidroxi-4-aminofenil)propionato de etilo en 100 ml de tolueno se calienta utilizando un aparato Dean-Stark para recoger el agua formada. Al cabo de 30 minutos la solución se evapora a sequedad.

10

El residuo se disuelve en 100 ml de ácido acético, se añaden 15 g de tetraacetato de plomo y la solución se calienta en un baño de vapor durante una hora. La solución se vierte sobre el agua de hielo y se extrae con éter para dar un aceite de 2-(2-o-clorofenil-6-benzoxazolil)propionato de etilo, una muestra del cual da un microanálisis satisfactorio.

15

(b) Acido 2-(2-o-clorofenil-6-benzoxazolil)propiónico

20

El 2-(2-o-clorofenil-6-benzoxazolil)propionato de etilo de la etapa (a) se agita con 50 ml de solución de hidróxido sódico. Al cabo de hora y media la solución se evapora a sequedad. Por acidulación y recristalización de éter se obtiene ácido 2-(2-o-clorofenil-6-benzoxazolil)propiónico, p.f. 108-110°C.

Análisis encontrado: C, 63,5; H, 4,1; N, 4,8; Cl, 12,0

$C_{16}H_{12}ClNO_3$ requiere: C, 63,7; H, 4,0; N, 4,6; Cl, 11,8

25

EJEMPLO 17

Acido 2-[2-(3-piridil)-5-benzoxazolil]propiónico

30

Se disuelven cuidadosamente 0,115 g de sodio en 45 ml de metanol y se añaden 5,2 g de 3-cianopiridina. Al día siguiente se añaden 0,3 g de ácido acético seguido de 9,05 g de ácido 2-(3-amino-4-hidroxifenil)propiónico. La mezcla agitada se calienta a reflujo durante 5 horas. El sólido se di-

414863



1 suelve completamente durante este tiempo. A la solución ca-
 liente se añade un volumen igual de agua. Al enfriar, se se-
 paran unos cristales de color crema que se filtran y recris-
 talizan de dimetilformamida-etanol para dar el ácido deseado,
5 p.f. 197-200°C.

Análisis: Calculado : C, 67,2; H, 4,5; N, 10,4

 encontrado: C, 67,3; H, 4,3; N, 10,3

 De la misma forma se preparan los siguientes com-
 puestos:

10 (a) Acido 2-[2-(4-piridil)-5-benzoxazolil]propiónico, p.f.
 247-250°C

Análisis: Calculado : C, 67,2; H, 4,5; N, 10,4

 Encontrado: C, 66,9; H, 4,8; N, 10,2

15 (b) Acido 2-[2-(2-piridil)-5-benzoxazolil]propiónico, p.f.
 177-179°C

Análisis: Calculado : C, 67,2; H, 4,5; N, 10,4

 Encontrado: C, 67,0; H, 4,5; N, 10,2

20 (c) Acido 2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.
 188°C

Análisis: Calculado : C, 63,68; H, 4,00; N, 4,64

 Encontrado: C, 63,50; H, 4,16; N, 4,72

EJEMPLO 18

N,N-Dietil-2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propionamida

25 Se calientan 50 g de ácido 2-(2-fenil-5-benzoxazo-
 lil)propiónico y 20 ml de cloruro de tionilo en un baño de
 vapor durante 20 minutos. El exceso de cloruro de tionilo se
 separa por evaporación a presión reducida. El residuo se en-
 fría a 0°C y se trata con precaución con un exceso de dietil-
30 amina. Al cabo de una hora la mezcla de reacción se reparte
 entre 100 ml de agua y 100 ml de éter. La capa etérea se lava

414863¹⁷



1 tres veces con 50 ml de agua cada vez, se seca sobre sulfato
sódico y se evapora. El residuo se cromatografía sobre gel de
sílice y después se recristaliza de un pequeño volumen de eta
nol para dar la dietilamida requerida, p.f. 108-110°C.

5 Análisis: Calculado : C, 74,5; H, 6,8; N, 8,7

Encontrado: C, 74,6; H, 6,6; N, 8,7

EJEMPLO 19

Acido 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propionilhidroxámico

Una solución de 0,16 g de sodio en 5 ml de etanol
10 absoluto se agrega a una solución de 0,46 g de hidrocioruro
de hidroxilamina en 12 ml de etanol absoluto. Se filtra la
mezcla enfriada y se añade al filtrado una solución de 2,0 g
de 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propionato de etilo en 10 ml de
etanol. Dejando en reposo a la temperatura ambiente durante
15 3 días, se forma un precipitado que después se filtra. El só-
lido se agita en solución acuosa de ácido acético y se fil-
tra, se seca y recristaliza de dimetilformamida-etanol. Los
cristales blancos resultantes del ácido hidroxámico deseado
funden a 204-205°C.

20 Análisis: Calculado : C, 68,1; H, 5,0; N, 9,9

Encontrado: C, 68,1; H, 5,0; N, 9,75

EJEMPLO 20

Acido 2-(p-clorofenil)-5-benzoxazolil-acético

Se calienta a reflujo durante 2 horas una suspen-
25 sión de 16,5 g de hidrocioruro de éter p-clorobencimidoetil-
co y 12,53 de ácido 3-amino-4-hidroxifenilacético en 75 ml de
metanol. Después de dejar en reposo a la temperatura ambiente
durante la noche, el producto sólido blanco se separa por
filtración. Por recristalización de etanol se obtiene el áci-
30 do requerido, p.f. 241-242°C.

414863



1 Análisis: Calculado : C, 62,61; H, 3,50; N, 4,86

Encontrado: C, 62,89; H, 3,59; N, 4,92

EJEMPLO 21

5 Acido 2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propiónico, sal só-
dica, monohidrato

Se añaden 1,95 g de bicarbonato sódico a una solu-
ción de 7 g de ácido 2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propió-
nico en una mezcla de 100 ml de metanol, 50 ml de cloroformo
y 60 ml de agua. La solución resultante se evapora dejando
10 un sólido blanco. El sólido se lava con 100 ml de cloroformo,
se filtra y se seca para dar el monohidrato de la sal sódica
deseada, p.f. 312-314°C.

Análisis: Calculado : C, 56,23; H, 3,03; N, 4,09

Encontrado: C, 56,65; H, 3,50; N, 3,99

15 EJEMPLO 22

Acido 2-(2-metil-5-benzoxazolil)propiónico

(a) 2-(3-Acetamido-4-hidroxifenil)propionato de etilo

Se calienta en un baño de vapor durante 1,25 ho-
ras una solución de 10,46 g de 2-(3-amino-4-hidroxifenil)pro-
20 pionato de etilo y 5,6 g de anhídrido acético en 50 ml de pi-
ridina seca. La mezcla de reacción se vierte sobre 500 ml de
agua, precipitando un aceite. Al enfriar solidifica el acei-
te. El sólido se separa por filtración y se lava con agua.
Después de secar, se obtienen 8,25 g de 2-(3-acetamido-4-hi-
25 droxifenil)propionato de etilo, p.f. 137-141°C.

Análisis: Calculado : C, 62,13; H, 6,82; N, 5,57

Encontrado: C, 61,96; H, 6,63; N, 5,81

(b) 2-(2-Etil-5-benzoxazolil)propionato de etilo

30 Este compuesto se prepara por el método descrito
en el Ejemplo 7 (c) a partir de 2-(3-acetamido-4-hidroxife-

414863¹⁷



1 nil)propionato de etilo.

(c) Acido 2-(2-metil-5-benzoxazolil)propiónico

Este compuesto se prepara a partir de 2-(2-metil-5-benzoxazolil)propionato de etilo, utilizando el método del Ejemplo 7 (d), p.f. 115-117°C.

Análisis: Calculado : C, 64,37; H, 5,40; N, 6,82

Encontrado: C, 64,15; H, 5,43; N, 6,85

EJEMPLO 23

Acido 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)isobutírico

10 Por tratamiento de 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propionitrilo con yoduro de metilo en la forma descrita en el Ejemplo 12, se obtiene 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)isobutironitrilo que, por tratamiento con ácido clorhídrico concentrado como se describe en el Ejemplo 1 (f), da ácido 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)isobutírico, p.f. 92-95°C.

Análisis: Calculado : C, 77,9; H, 5,3; N, 10,7

Encontrado: C, 77,6; H, 5,3; N, 10,45

EJEMPLO 24

Acido 2-[2-(3-nitro-4-clorofenil)benzoxazol-5-il]propiónico

20 Se calienta a reflujo durante 3½ horas una solución de 0,925 g de 3-nitro-4-clorobenzaldehido y 0,900 g de ácido 2-(3-amino-4-hidroxifenil)propiónico en 25 ml de etanol. La solución se evapora para dar una base de Schiff sólida que se disuelve en 50 ml de ácido acético caliente. Se añaden 2,8 g
25 de tetraacetato de plomo y la reacción se deja enfriar a la temperatura ambiente. A la mañana siguiente se añaden 200 ml de agua con lo que se produce la deposición de un sólido pegajoso. Este último se seca y tritura con una pequeña cantidad
30 de cloroformo para dar 0,5 g del ácido benzoxazólico puro, p.f. 210-213°C.

414863¹⁷



1 Análisis: Calculado : C, 55,4; H, 3,2; N, 8,1

Encontrado: C, 55,2; H, 3,2; N, 8,05

De forma similar, se prepara el siguiente compuesto:

5 Acido 2-(2-p-nitrofenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f.

211-217°C

Análisis: Calculado : C, 61,53; H, 3,87; N, 8,97

Encontrado: C, 61,29; H, 3,75; N, 8,68

EJEMPLO 25

10 Acido 2-(2-hidroxi-5-benzoxazolil)propiónico

Se hace burbujear fosgeno a través de una solución agitada de 3,14 g de ácido 2-(3-amino-4-hidroxifenil)-propiónico en 30 ml de agua y 2 ml de ácido clorhídrico concentrado, durante 2 horas. Durante este tiempo se deposita una pequeña cantidad de alquitrán. La solución acuosa se decanta y se mantiene a la temperatura ambiente durante 3 días. Precipita un sólido que se separa por filtración y se recristaliza de isopropanol acuoso al 50 % para dar el hidroxide-
15 rivedo deseado en forma cristalina, p.f. 174-176°C.

20 Análisis: Calculado : C, 57,96; H, 4,37; N, 6,76

Encontrado: C, 58,12; H, 4,36; N, 6,66

EJEMPLO 26

2-Fenil-6-benzoxazolil-etanol

25 El 2-fenil-6-benzoxazolil-acetato de etilo, tratado con hidruro de litio y aluminio en la forma descrita en el Ejemplo 13, da 2-fenil-6-benzoxazolil-etanol, p.f. 89°C.

Análisis encontrado: C, 75,5; H, 5,6; N, 5,8.

$C_{15}H_{13}NO_2$ requiere : C, 75,3; H, 5,5; N, 5,9

30

41486317



1

EJEMPLO 27

De forma similar a la del Ejemplo 6 (a), se preparan los siguientes compuestos:

5

Acido 2-(3-benzamido-4-hidroxifenil)propiónico, p.f. 189-192°C

Acido 2-(3-o-clorobenzamido-4-hidroxifenil)propiónico, p.f. 150-157°C

Acido 2-(3-p-clorobenzamido-4-hidroxifenil)propiónico, p.f. 209-216°C

10

Calentando los compuestos anteriores, se obtienen, respectivamente:

Acido 2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f. 177-178°C

Acido 2-(2-o-clorofenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f. 102-103°C

15

Acido 2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propiónico, p.f. 188-190°C.

En los siguientes ejemplos de composiciones farmacéuticas de esta invención, el término "medicamento" se utiliza para indicar el compuesto ácido 2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propiónico. Este compuesto puede ser sustituido naturalmente por cualquier otro compuesto activo de fórmula I y la cantidad de medicamento puede ser aumentada o reducida según el grado de actividad del medicamento empleado.

20

EJEMPLO 28

25

Se preparan tabletas conteniendo 100 mg de medicamento cada una de ellas como sigue:

30

Medicamento	100 mg
Almidón de patata	38 mg
Lactosa	25 mg
Etilcelulosa (como solución al 20 % en alcohol industrial)	2 mg

41486317



1	Acido algínico	7 mg
	Estearato magnésico	1 mg
	Talco	<u>2 mg</u>
	Total	175 mg

5 El medicamento, el almidón y la lactosa se pasan por un tamiz del nº 44 de las normas británicas y se mezcla íntimamente. La solución de etilcelulosa se mezcla con los polvos resultantes que después se pasan a través de un tamiz nº 12 de las normas británicas. Los gránulos producidos se secan a 50-60°C y después se pasan por un tamiz del nº 16 de las normas británicas. El ácido algínico, el estearato magnésico y el talco, previamente pasados por un tamiz del número 60 de las normas británicas, se agregan a los gránulos, se mezclan y comprimen en una máquina de comprimidos para dar tabletas de 175 mg cada una.

EJEMPLO 29

Se preparan cápsulas conteniendo 200 mg de medicamento cada una, de la forma siguiente:

20	Medicamento	200 mg
	Lactosa	48 mg
	Estearato magnésico	2 mg

25 El medicamento, la lactosa y el estearato magnésico se pasan por un tamiz del nº 44 de las normas británicas y se introducen en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 250 mg.

EJEMPLO 30

30 Se preparan unas soluciones para inyección conteniendo cada una de ellas 100 mg de medicamento por 5 ml de solución, de la forma siguiente:

414863



1	Medicamento	100 mg
	Hidróxido sódico (solución al 10 %)	c.s.
	Agua para inyección, hasta	5 ml

5 El medicamento se suspende en el agua y la solución de hidróxido sódico se añade gota y agitando hasta que se disuelve el medicamento. El pH de la solución se ajusta a un valor entre 8,0 y 8,5, la solución se esteriliza por filtración a través de un filtro a prueba de bacterias y se introduce en unas ampollas de vidrio previamente esteriliza-

10 das que después se cierran herméticamente bajo condiciones asépticas.

EJEMPLO 31

Se preparan unos supositorios conteniendo cada uno 250 mg de medicamento, de la forma siguiente:

15	Medicamento	250 mg
	Aceite de teobroma hasta	2000 mg

El medicamento se pasa a través de tamiz del número 60 de las normas británicas y se suspende en el aceite de teobroma previamente fundido, utilizando el mínimo calor necesario. Después la mezcla se vierte en un molde para supositorio de una capacidad nominal de 2 g y se deja enfriar.

20

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

REIVINDICACIONES

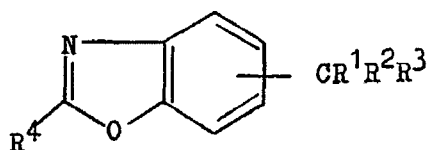
25 1. Un procedimiento para la preparación de nuevos derivados de benzoxazol de fórmula:

30

414863



1



5

10

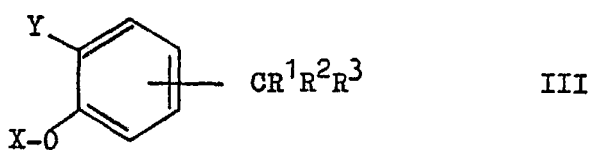
15

20

25

30

donde el grupo $-CR^1R^2R^3$ se encuentra en las posiciones 5 ó 6 del núcleo de benzoxazol, R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^3 es un grupo nitrilo, carboxi o una sal, éster, amida o ácido hidroxámico derivado de este último o hidroximetilo o un éster del mismo y R^4 es hidrógeno, hidroxilo, amino, acil(C_{2-7})amino, alquilo C_{1-6} , ciclohexilo o un grupo heteroarilo o fenilo opcionalmente sustituidos en cualquier posición disponible por uno o más grupos alquil(C_{1-6})sulfonilo, halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo- C_{1-6} , nitro, acilo C_{2-7} , hidroxilo, amino, alquil(C_{1-6})amino, acil(C_{2-7})amino u opcionalmente sustituidos en dos posiciones adyacentes por un grupo metilendioxi o etilendioxi; cuyo procedimiento consiste en ciclar un compuesto de fórmula:



donde Z es el grupo R^3 o es un grupo convertible en R^3 y X es hidrógeno o el grupo $R^{10}CO-$ e Y es H_2N- o bien X es hidrógeno e Y es el grupo $R^{10}CO-NH-$ o $R^{10}CH=N-$, siendo R^{10} el mismo que R^4 a excepción de hidroxilo, amino o acil(C_{2-7})amino, llevándose a cabo la ciclación, en el caso en que X es hidrógeno e Y es H_2N- , en presencia de un agente de ciclación capaz de donar el grupo R^4 requerido (distinto de acil(C_{2-7})-

41486317



1 amino) y, a continuación, cuando Z en el compuesto resultante no es igual que el grupo R³, convirtiéndolo en el grupo R³ de la forma convencional y, si se desea, acilando el compuesto resultante en el que R⁴ es amino para producir un compuesto de fórmula I en el que R⁴ es acil(C₂₋₇)amino.

5 2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, amino, alquilo C₁₋₄, ciclohexilo, furilo, tienilo, piridilo, pirazinilo o un grupo fenilo opcionalmente sustituido en cualquier posición disponible por uno o dos grupos seleccionados entre halógeno, nitro, amino, hidroxilo, alquilo C₁₋₄, alcoxi C₁₋₄, acilo C₂₋₄, alquil(C₁₋₄)sulfonilo, trifluorometilo, pentafluoretilo, monohaloalquilo C₁₋₄ u opcionalmente sustituido en dos posiciones adyacentes por un grupo metilendioxi o etilendioxi; R¹ y R² son independientemente hidrógeno, metilo o etilo y R³ es:

- 15 (i) el grupo -COOR⁵, donde R⁵ es alquilo C₁₋₄, aminoalquilo (C₁₋₄), alquil(C₁₋₄)amino-alquilo(C₁₋₄) o dialquil(C₁₋₄)amino-alquilo(C₁₋₄);
- 20 (ii) el grupo -CO-R⁶, donde R⁶ es -NHOH o -NR⁷R⁸ donde R⁷ y R⁸ son independientemente hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- (iii) el grupo -CH₂OR⁹ donde R⁹ es hidrógeno o alquilo C₁₋₄;
- (iv) el grupo -COOH o una sal del mismo de metal alcalino o alcalino-térreo, de aluminio o de amonio o
- 25 (v) un grupo nitrilo.

3. Un procedimiento según la Reivindicación 1, en el que R¹, R² y R³ son los definidos en la Reivindicación 1 y R⁴ es hidrógeno, hidroxilo, amino, acil(C₂₋₇)amino, alquilo C₁₋₆, ciclohexilo o un grupo heteroarilo o fenilo opcionalmente sustituidos en cualquier posición disponible por uno o más halógenos, alquilo C₁₋₆, alcoxi C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆,

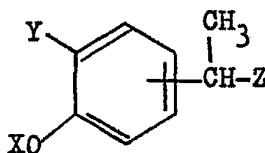
30

4148631



1 nitro, hidroxí, amino, alquil(C₁₋₆)amino, acil(C₂₋₇)amino u
opcionalmente sustituidos en dos posiciones adyacentes por
un grupo metilendioxi o etilendioxi.

5 4. Un procedimiento según la Reivindicación 1
para la preparación de un compuesto de fórmula I en el que
R¹ es hidrógeno, R² es metilo, R³ es el definido en las par-
tes (i) a (iv) en la Reivindicación 2 y R⁴ es un grupo fenilo
opcionalmente sustituido por uno o dos grupos selecciona-
dos entre halógeno, trifluorometilo, metilo, metoxi, nitro o
10 hidroxí, cuyo procedimiento consiste en ciclar un compuesto
de fórmula:



15

donde Z es el grupo R³ definido anteriormente o es un grupo
convertible en R³ y o bien X es hidrógeno o el grupo R⁴CO-
e Y es H₂N- o bien X es hidrógeno e Y es el grupo R⁴CO-NH-
o R⁴CH=N-, llevándose a cabo la ciclación, en el caso en
20 que X es hidrógeno e Y es H₂N-, en presencia de un agente de
ciclación capaz de donar el grupo R⁴ requerido y después,
cuando Z en el compuesto resultante no es igual al grupo de-
seado R³, convertirlo en el grupo R³ en forma convencional.

25

4. Un procedimiento según la Reivindicación 1,
en el que dicho agente de ciclación es un compuesto de fór-
mula R¹⁰COOH, (R¹⁰CO)₂O, R¹⁰COCl, R¹⁰CONH₂, R¹⁰CONHNH₂, R¹⁰CN,
R¹⁰C(OR')=NH o R¹⁰CCL=NR' donde R' es alquilo C₁₋₆ y R¹⁰ es
el definido en la Reivindicación 1 o el agente de ciclación
es un haluro de cianógeno, cuando es necesario que R⁴ sea
NH₂ o fosgeno cuando es necesario que R⁴ sea OH.

30

414863⁷



1 5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivind
dicaciones 1 a 4, donde Z es hidrógeno y el compuesto resul-
tante es halogenado para producir el correspondiente compues-
to donde Z es halógeno, compuesto que después es convertido
5 en el correspondiente nitrilo de fórmula I ($R^3 = CN$) en for-
ma conocida .

 6. Un procedimiento según cualquiera de las Rei-
vindicações 1 a 4, donde Z es halógeno y el compuesto resul-
tante es convertido en el correspondiente nitrilo de fórmula
10 I ($R^3 = CN$) en forma conocida .

 7. Un procedimiento según cualquiera de las Rei-
vindicações 1 a 6, donde un compuesto resultante de fórmu-
la I es sometido a una o más de las siguientes reacciones:

15 (a) cuando R^3 es un grupo nitrilo, reacción con un alcohol
apropiado en condiciones ácidas para producir el corres-
pondiente compuesto de fórmula I donde R^3 es un grupo
carboxi esterificado;

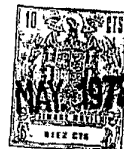
 (b) cuando R^3 es un grupo nitrilo, hidrólisis al correspon-
diente compuesto de fórmula I donde R^3 es un grupo car-
20 boxi;

 (c) cuando R^3 es un grupo carboxi esterificado, reacción con
hidroxilamina para producir el correspondiente derivado
de ácido hidroxámico de fórmula I;

25 (d) cuando R^3 es carboxi o carboxi esterificado, reducción
al correspondiente compuesto de fórmula I donde R^3 es
hidroximetilo;

 (e) cuando R^3 es hidroximetilo, conversión en el correspon-
diente alcohol esterificado por reacción con un ácido
apropiado;

30 (f) cuando R^3 es carboxi, conversión en una sal por reacción



1

con una base apropiada y viceversa;

5

(g) cuando R³ es carboxi o carboxi salificado, esterificación por tratamiento con un alcohol apropiado o por tratamiento con un haluro del radical éster o con una sal de dicho haluro si el radical éster contiene un átomo de nitrógeno básico;

10

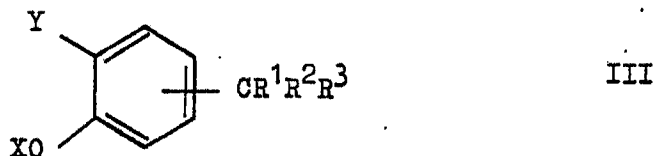
(h) cuando R³ es un grupo carboxi esterificado, hidrólisis al correspondiente compuesto de fórmula I donde R³ es carboxi o hidroximetilo;

(i) cuando R³ es carboxi o un grupo carboxi esterificado, reacción con amoniaco o una amina primaria o secundaria para producir la correspondiente amida de fórmula I;

(j) cuando R¹ y/o R² son hidrógeno, alquilación al correspondiente compuesto donde R¹ y/o R² son alquilo C₁₋₆.

15

8. Un procedimiento para la preparación de un compuesto de fórmula:



20

donde el grupo -CR¹R²R³ se encuentra en las posiciones 3 o 4 del núcleo bencénico, R¹ y R² son independientemente hidrógeno, alquilo C₁₋₆, R³ es un grupo nitrilo, carboxi o una sal, éster, amida o ácido hidroxámico derivado de este último, o hidroximetilo o un éster del mismo y o bien X es hidrógeno o el grupo R¹⁰CO- e Y es H₂N- o bien X es hidrógeno e Y es el grupo R¹⁰CO-NH- o R¹⁰CH=N-, donde R¹⁰ es hidrógeno, alquilo C₁₋₆, ciclohexilo o un grupo heteroarilo o fenilo opcionalmente sustituidos en cualquier posición disponible por uno o más grupos alquil(C₁₋₆)sulfonilo, halógeno, alquilo C₁₋₆, alcoxi

30

414863



1 C₁₋₆, haloalquilo C₁₋₆, nitro, acilo C₂₋₇, hidroxilo, amino,
alquil(C₁₋₆)amino, acil(C₂₋₇)amino u opcionalmente sustitui-
dos en dos posiciones adyacentes por un grupo metilendioxi o,
5 etilendioxi; cuyo procedimiento consiste en reducir el corres-
pondiente compuesto donde Y es -O₂N para dar el compuesto de-
seado donde Y es H₂N- y después, si se desea, acilar el com-
puesto resultante en el que X es hidrógeno e Y es H₂N- o tra-
tar este último compuesto con el aldehido R¹⁰CHO para produ-
cir un compuesto de fórmula III donde Y es el grupo R¹⁰.CO-NH-
10 o R¹⁰CH=N- respectivamente.

9. Se reivindica por último como objeto sobre el
que ha de recaer la patente de invención que se solicita:
UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION DE NUEVOS DERIVADOS
DE BENZOXAZOL.

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la
presente memoria descriptiva que consta de cincuenta y tres
páginas mecanografiadas.

Madrid, 17 mayo 1.973

BERNARDO UNGRIA

P.P.

20

25

30