

431.247

Int. Cl.² C07D

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de una

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LILLY INDUSTRIES LIMITED

RESIDENCIA: Henrietta House, Henrietta Place,

LONDON W.1., Inglaterra.

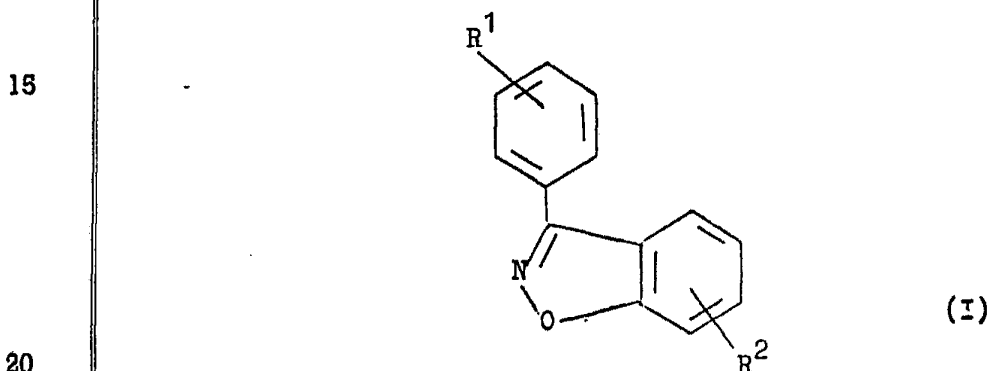
ENUNCIADO: UN PROCEDIMIENTO PARA LA PREPARACION

DE DERIVADOS DE 1,2-BENZOISOXAZOL.

Prioridad: Patente británica n.º 49259/73 del 23-10-73

1 Esta invención se refiere a ciertos nuevos compues-
tos heterocíclicos y en particular a ciertos nuevos deriva-
dos de 1,2-benzisoxazol que han resultado poseer valiosa ac-
tividad farmacológica y/o son útiles como intermediarios en
5 la preparación de estos compuestos activos y a un procedi-
miento mediante el cual pueden prepararse dichos compuestos.
La invención también comprende las composiciones farmacéuti-
cas que contienen dichos compuestos farmacológicamente acti-
vos y un método de tratamiento de los animales, incluidos los
10 seres humanos, que consiste en administrar a los mismos una
dosis efectiva de dichos compuestos o composiciones.

De acuerdo con esta invención, se proporcionan nue-
vos derivados de 1,2-benzisoxazol de fórmula:



25 donde R¹ representa uno o más sustituyentes que se encuen-
tran en una o más de las posiciones disponibles en el anillo
bencénico y que están seleccionados entre uno o más de los
siguientes átomos o grupos: hidrógeno, halógeno, preferible-
mente cloro o bromo, alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo,
alcoxi C₁-C₄, preferiblemente metoxi, nitro y trifluormeti-
lo y R² es un sustituyente en las posiciones 5, 6 ó 7 del
núcleo de 1,2-benzisoxazol y es uno de los siguientes: hi-
drógeno, alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo, carboxialqui-
30 lo(C₁-C₄), preferiblemente carboximetilo, cianoalquilo-

1 (C₁-C₄), preferiblemente cianometilo o 1-cianoetilo,
-CH(R³)-COOH, -CH₂-COOR³ y -CH(R³)-COOR³, donde R³ es alqui-
lo C₁-C₄; con la excepción de que, cuando R¹ representa un
átomo de hidrógeno, R² no es hidrógeno.

5 Los compuestos donde R² es haloalquilo C₁-C₄ son úti-
les como intermediarios.

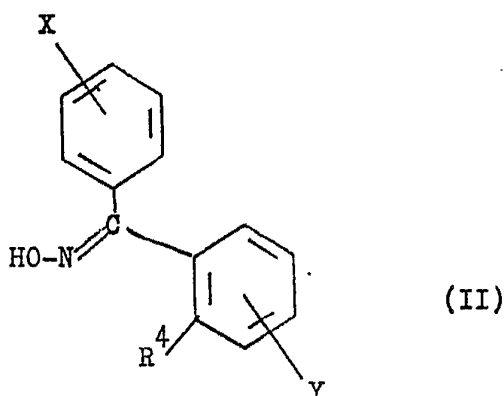
Los términos "alquilo C₁-C₄" y "alcoxi C₁-C₄" en el
sentido utilizado aquí significan un grupo alquilo o alcoxi
de cadena lineal o ramificada, que contiene de 1 a 4 átomos
de carbono, es decir, metilo, etilo, n-propilo, isopropilo,
10 n-butilo, s-butilo o terc-butilo. El término "carboximetilo"
en el sentido utilizado aquí significa, naturalmente, el gru-
po -CH₂CO₂H.

Una clase preferida de compuestos de fórmula I son
15 aquellos donde R² representa un grupo carboximetilo o un gru-
po de fórmula -CH(R³)COOH. En esta clase preferida, existe
otra clase todavía más preferida, a saber, todos los com-
puestos donde R¹ representa un sustituyente halogenado, espe-
cialmente un para-halo-sustituyente.

20 Un compuesto actualmente preferido de la invención
es el ácido α-metil-3-p-clorofenil-1,2-benzisoxazol-7-il-
acético.

Esta invención también proporciona un procedimiento
para la preparación de los nuevos derivados de 1,2-benzisox-
25 azol de la invención, procedimiento que consiste en ciclar
un compuesto de la siguiente fórmula:

30



10 donde R^4 es hidroxilo o halógeno (preferiblemente cloro o bromo y especialmente este último), X e Y son respectivamente R^1 y R^2 como se han definido anteriormente o, independientemente, uno cualquiera o ambos grupos X e Y representan un grupo convertible en los grupos deseados R^1 o R^2 , respectivamente y, después, cuando uno cualquiera o ambos grupos X e Y representan un grupo convertible en los grupos deseados R^1 o R^2 , respectivamente, el citado grupo X y/o Y se convierte en el grupo R^1 y/o R^2 de forma convencional.

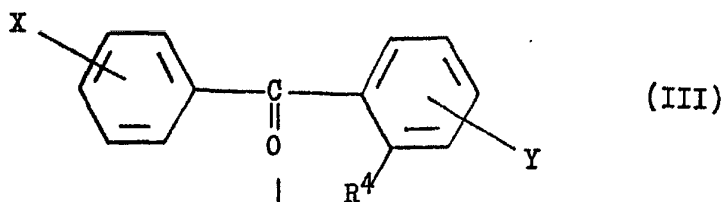
15 Alternativamente, puede utilizarse en la reacción de cierre del anillo un equivalente químico evidente de la oxima, tal como una hidrazona.

20 Un precursor conveniente de la oxima de fórmula II, o de la hidrazona, es el correspondiente derivado de benzofenona que puede ser sintetizado por métodos conocidos. La benzofenona puede hacerse reaccionar con hidroxilamina para producir la oxima o hacerse reaccionar con una hidrazina adecuada para dar la hidrazona.

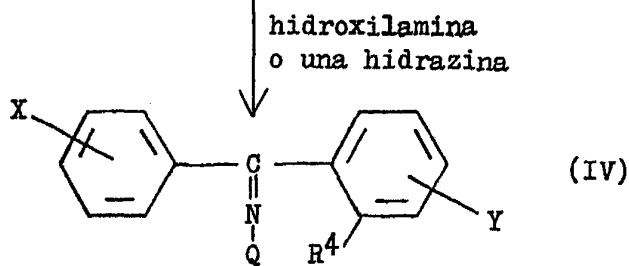
25 Esta reacción puede ser representada por el siguiente esquema de reacción:

1

5



10



15

20

25

30

donde Q es un grupo hidroxilo o amino. La conversión anterior, cuando X no es hidrógeno, es nueva y, por lo tanto, constituye un nuevo aspecto de la invención. Análogamente, cuando X no es hidrógeno, los intermediarios de fórmula IV son nuevos. Los intermediarios de fórmula IV donde R⁴ es hidroxilo son especialmente valiosos porque, además de ser convertibles en los benzisoxazoles de la invención, también son convertibles (seleccionando las condiciones de reacción apropiadas) en la clase de benzoxazoles descrita en la memoria de la patente belga n^o 799.790 o en la solicitud de patente estadounidense número de serie 356.251. Las condiciones de reacción apropiadas a utilizar cuando se desea obtener un benzoxazol en lugar de un benzisoxazol son ya conocidas; véase, por ejemplo, el Capítulo 6 de la obra "Heterocyclic Compounds", Volumen 5, editada bajo la dirección de Elderfield y publicada en 1957 por John Wiley. En pocas palabras, para obtener el benzoxazol, deben utilizarse condiciones ácidas

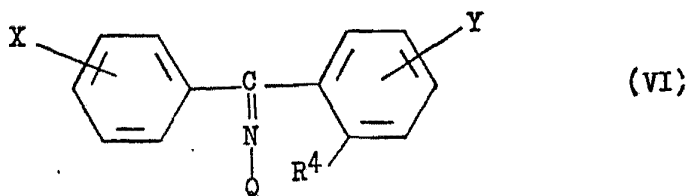
1 (v.g. empleando ácido polifosfórico) para efectuar una trans-
posición de Beckmann, mientras que si se desea obtener un
benzoisoxazol, deben emplearse condiciones básicas (v.g. em-
pleando Na_2CO_3 en triglima).

5 En el caso de que R^4 sea hidroxilo, la acilación del
estereoisómero de oxima apropiado seguida de calentamiento,
si es necesario, efectúa la ciclación, aunque es posible ce-
rrar directamente el anillo en la oxima.

10 El átomo de hidrógeno del grupo hidroxilo R^4 puede
ser sustituido por un metal del grupo Ia, tal como sodio,
un metal del grupo IIa o un ion amonio.

En el caso de que el compuesto de fórmula VI donde
 R^4 es hidroxilo sea ciclado al benzoisoxazol, la configuración
del intermediario:

15

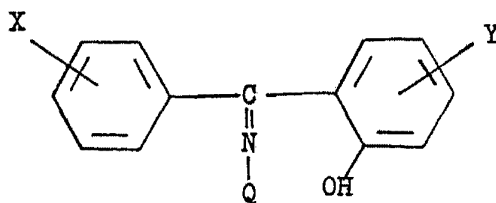


20

debe ser tal que el grupo Q sea anti con respecto al grupo
hidroxilo fenólico. Cuando R^4 es halógeno, el grupo Q debe
ser sin respecto a dicho grupo.

Quando se desea preparar un benzoxazol a partir del
intermediario de fórmula:

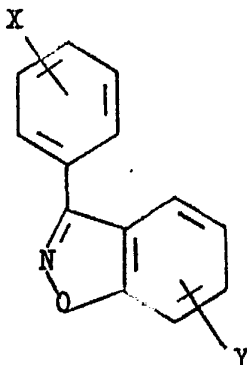
25



1 el grupo Q debe ser anti respecto al grupo hidroxilo.

Cuando R⁴ es halógeno, calentando con un álcali como hidróxido potásico se produce el benzoisoxazol, que en todos los casos tiene la fórmula:

5



(VII)

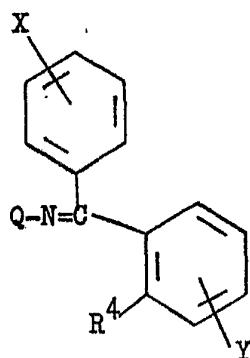
10

donde X e Y son los definidos anteriormente.

15

Así, en términos generales, esta invención proporciona un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula I, que comprende el cierre de anillo bajo condiciones básicas de un compuesto de fórmula:

20



25

donde X e Y son los definidos anteriormente, Q es un radical hidroxilo, amino, aciloxi (preferiblemente un grupo de fórmula $-O-\overset{O}{\parallel}{C}-R^3$, donde R³ es alquilo C₁-C₄) o sulfoniloxi y R⁴ es halógeno o un grupo de fórmula -OM, donde M es hidrógeno, amonio o un metal del grupo Ia ó IIa, seguido, si es necesario, de la conversión de X y/o Y en los grupos R¹ y/o R² deseados por medios convencionales.

30

1 Por ejemplo, cuando Y representa alquilo, el grupo
alquilo puede ser halogenado empleando agentes halogenantes
convencionales como cloro, cloruro de sulfurilo, bromo o
5 N-bromosuccinimida, preferiblemente en presencia de un disol-
vente adecuado como tetracloruro de carbono y después susti-
tuir el átomo de halógeno por un grupo ciano. La hidrólisis
del nitrilo produce el correspondiente ácido carboxílico que,
si se desea, puede ser esterificado. Alternativamente, el
átomo de halógeno puede ser sustituido por un grupo ácido
10 carboxílico a través de un compuesto organometálico tal como
un reactivo de Grignard. Este procedimiento está descrito con
detalle en las obras de referencia normales, por ejemplo, pa-
ra la reacción de Grignard, véase la página 11 72 del Merck
Index, VIII edición, publicado en 1968. Los ácidos o ésteres
15 de fórmula I pueden ser alquilados en el átomo de carbono α
empleando un haluro de alquilo como yoduro de metilo o de
etilo. Un éster de fórmula I también puede ser convertido en
el derivado de ácido hidroxámico por reacción con hidroxil-
amina.

20 Un ácido de fórmula I puede ser salificado por tra-
tamiento con una base apropiada como hidróxido de amonio,
alquilamonio, aralquilamonio, aluminio, un metal alcalino o
un metal alcalino-térreo y, naturalmente, una sal de fórmu-
la I puede ser fácilmente convertida en el ácido libre por
25 tratamiento con un ácido como ácido clorhídrico o sulfúrico.
Las sales, v.g. la sal sódica, son farmacéuticamente activas.
Un ácido de fórmula I o una sal del mismo puede ser converti-
do en un éster por tratamiento con un alcohol apropiado o por
tratamiento con un haluro del radical éster apropiado o una
30 sal de ese haluro si el radical éster contiene un átomo de

1 nitrógeno básico. Un éster de fórmula I, naturalmente, puede
ser hidrolizado al correspondiente ácido de fórmula I por
tratamiento con un agente hidrolítico adecuado tal como una
base o un ácido inorgánico. Un ácido de fórmula I o un éster
5 del mismo también pueden ser convertidos en una amida de fór-
mula I por reacción con amoníaco o con una amina primaria o
secundaria apropiada.

10 Debe entenderse que el procedimiento de ciclación
específico antes descrito no es el único método de síntesis
de los nuevos compuestos de esta invención; puede emplearse
cualquier reacción de ciclación que sea evidentemente un equi-
valente químico, es decir, cualquier reacción o secuencia de
reacciones que sean capaces de llevar un átomo de nitrógeno
y/o un átomo de oxígeno a la relación deseada con el derivado
15 de benzofenona de manera que se produzca un compuesto de fór-
mula VII.

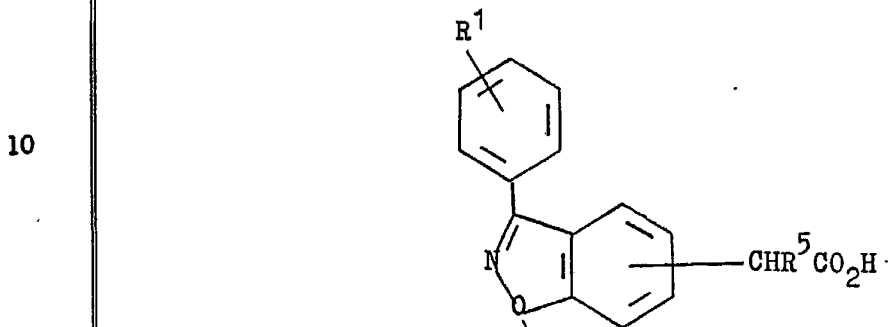
20 Como ya se ha mencionado, los ácidos de fórmula I,
es decir, los compuestos donde R^2 es carboximetilo o
 $-CH(R^3)-COOH$ son compuestos preferidos de la invención. Es-
tos ácidos pueden ser preparados por hidrólisis de los corres-
pondientes nitrilos de fórmula VII donde Y es cianoalquilo
(C_1-C_4). Claramente, cuando se desea preparar el ácido donde
 R^2 es carboximetilo, el cianometilo es el grupo que hay que
hidrolizar. Análogamente, cuando se desea producir un grupo
25 ácido de fórmula $-CH(R^3)COOH$, es necesario hidrolizar un gru-
po de fórmula $-CH(R^3)CN$.

30 Alternativamente, la clase anterior de ácidos puede
ser preparada a partir de derivados de fórmula I donde R^2 es
un grupo haloalquilo C_1-C_4 empleando la reacción de Grignard.
Después de la reacción con magnesio y tratamiento con dióxido

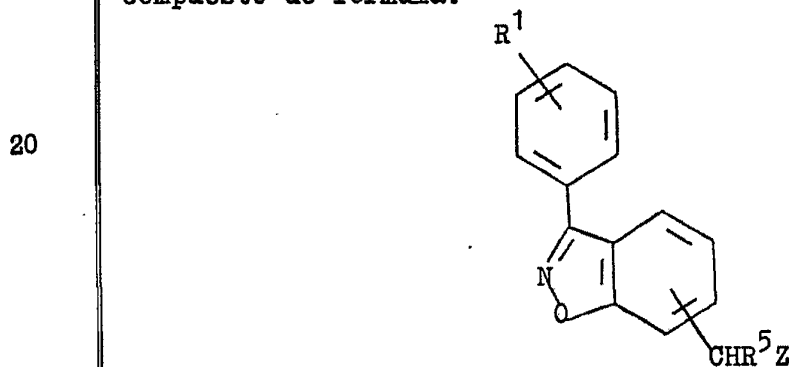
1 de carbono, se forma un compuesto de fórmula I donde R² re-
presenta el grupo $\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}-\text{OMgX}^1$ donde X¹ es un átomo de halógeno.

Este grupo puede ser convertido después en un grupo
ácido carboxílico simplemente por hidrólisis.

5 Por lo tanto, de acuerdo todavía con otra caracterís-
tica de la invención, se proporciona un método de prepara-
ción de un ácido de fórmula:



15 donde R¹ es el definido anteriormente y R⁵ representa hidró-
geno o alquilo C₁-C₄, cuyo método consiste en hidrolizar un
compuesto de fórmula:



25 donde Z representa un grupo nitrilo, éster, carboxilato o
ácido hidroxámico, o un grupo de fórmula:



donde X¹ es un átomo de halógeno.

1 Los nuevos compuestos de esta invención donde R^2 es
un radical carboxi o carboxi esterificado han resultado po-
2 seer actividad anti-inflamatoria y, en algunos casos, otra
3 actividad farmacológica mientras que los otros nuevos com-
4 puestos de fórmula I son útiles como intermediarios en la
5 síntesis de los compuestos farmacológicamente activos mencio-
6 nados. La actividad farmacológica ha sido demostrada en en-
7 sayos realizados en animales, habitualmente a dosis de 0,1 a
8 500 mg/kg. En el tratamiento de los seres humanos, la dosis
9 administrada puede ser, por ejemplo, entre 0,1 y 25 mg/kg
10 pero, naturalmente, pueden emplearse dosis fuera de este in-
11 tervalo a discreción del médico que trate al paciente. Los
12 compuestos farmacológicamente activos de fórmula I pueden
13 ser administrados por las vías enteral o parenteral y para
14 este fin normalmente serán formulados en composiciones farma-
15 céuticas que comprenden el ingrediente activo en asociación
16 con por lo menos un vehículo farmacéuticamente aceptable del
17 mismo. Estas composiciones forman parte de esta invención y
18 normalmente están constituidas por el ingrediente activo mez-
19 clado con un vehículo o diluido con un vehículo o encerrado
20 o encapsulado por un vehículo en forma de cápsula, bolsita,
21 sobre u otro contenedor. El vehículo puede ser un material
22 sólido, semisólido o líquido que sirve como portador, exci-
23 piente, agente de recubrimiento o medio para el ingrediente
24 activo. Algunos ejemplos de los vehículos que pueden ser uti-
25 lizados son la lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manitol,
26 almidón, goma arábica, fosfato cálcico, parafina líquida,
27 manteca de cacao, aceite de teobroma, alginatos, tragacanto,
28 gelatina, metilcelulosa, monolaurato de polioxietilensorbita-
29 30

1 no, hidroxibenzoato de metilo o de propilo, acetato-ftalato
de etilcelulosa, acetato de etilcelulosa de baja viscosidad,
parafina, cera mineral, cera vegetal, gomas vegetales, cauchos
de silicona como el caucho líquido de polidimetilsiloxano,
5 cloruro de polivinilo plástificado o sin plastificar, terefta
lato de polietileno plástificado, colágeno modificado, gel de
polieter hidrofílico reticulado, alcohol polivinílico reticula
do o acetato de polivinilo reticulado y parcialmente hidrolizado.

Ventajosamente, las composiciones de la invención son for
10 muladas en dosis unitarias que contienen de 1 a 1000 mg
(preferiblemente de 25 a 500 mg) del ingrediente activo. Son
ejemplos de dosis unitarias adecuadas las tabletas, las cápsu
las de gelatina dura o blanda, las microcápsulas y los su
positorios así como los sistemas dispensadores de drogas que
15 comprenden el ingrediente activo contenido en un material po
limérico flexible sin perforar a través del cual puede ser
liberada la droga lentamente por difusión. Mas generalmente,
el término "dosis unitaria" en el sentido utilizado aquí sig
nifica una unidad físicamente discreta que contiene el ingre
20 diente activo, en general en mezcla con un vehículo farmacéu
tico y/o encerrado por el mismo, siendo la cantidad de ingre
diente activo tal que normalmente se requieren una o más uni
dades para una sola administración terapéutica.

Además del ingrediente activo de fórmula I, las compo
25 siciones de esta invención también pueden contener uno o más
ingredientes farmacológicamente activos, por ejemplo ácido
acetilsalicílico y sus sales, cafeína, fosfato de codeína,
fenilbutazona, paracetamol, dextropropoxifeno e indometacina.

Las composiciones de esta invención, naturalmente, se
30 adaptarán a la vía particular de administración. Así, para la

1 administración oral, pueden utilizarse tabletas, pildoras, cáps
sulas, soluciones o suspensiones; para la administración paren
teral, pueden emplearse soluciones o suspensiones estériles pa
ra inyección; para la administración rectal, pueden utilizarse
5 supositorios; y para la administración tópica, pueden emplear
se cremas, lociones o ungüentos. Naturalmente, cualquiera de
las composiciones anteriores puede ser formulada en forma de
liberación retrasada o mantenida, como ya se sabe en esta técnica
Los compuestos de la fórmula I en el cual R^2 es un gru-
10 po alquilo C_{1-4} , preferentemente etilo, y en el cual R^1 es
hidrógeno o halógeno, son también útiles en el tratamiento de
enfermedades de hipersensibilidad inmediata incluyendo el asma
y terapia del "status" "asthmaticus". Este tipo de compuestos
son también útiles para el tratamiento de enfermedades en las
15 cuales se libera cantidades excesivas de prostaglandinas.

Los siguientes ejemplos ilustrarán mejor la invención.
No se da ningún ejemplo de la formación de ácidos por la vía
de Grignard. Sin embargo, los expertos en la técnica observa
rán que los intermediarios haloalquílicos descritos en lo
20 que sigue pueden ser convertidos en los ácidos correspondien
tes por este método, si así se desea.

EJEMPLO 1

5-Metil-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol

Se agitan 13,5 g (0,055 moles) de 2-hidroxi-5-metil-
25 4^1 -clorobenzofenona con una solución de 44 g de hidróxido po
tásico en 150 ml de agua y después se añaden 17,4 g (0,25 mo
les) de hidrocloruro de hidroxilamina mientras se enfría con
hielo. Después de agitar durante la noche a la temperatura
ambiente, se añaden 100 ml de agua y la mezcla se acidula con
30 ácido clorhídrico 5 N para dar un precipitado blanquecino,
que se filtra, se lava y se seca (14,7 g). Por recristaliza-

1 ción del producto en benceno se obtienen 7 g de la oxima,
p.f. 163°C. (Este es el estereoisómero en el que el grupo
-OH de la oxima y el grupo p-clorofenilo están en las posi-
5 ciones sin uno con respecto a otro y, por lo tanto, es el
isómero correcto para la siguiente etapa).

Se calientan 5 g (0,019 moles) de la oxima anterior en un
baño de vapor con 10 ml de anhídrido acético hasta que se ha
disuelto todo y después durante 5 minutos más. La solución se
evapora a vacío hasta formar un aceite transparente que cris-
10 taliza dando un sólido blanco al enfriar. Este se calienta ba-
jo nitrógeno a 290-300°C durante 5 minutos y destila el ácido
acético. El producto se destila a vacío para dar 2,4 g de 5-
metil-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol, p.e. 154-158°C/0,2
mm. Después de purificar por cromatografía preparativa en capa
15 fina, se obtiene un sólido blanquecino, p.f. 95°C. Este compuesto
también se prepara por ebullición de la 2-bromo-5-metil-4¹-
clorobenzofenonoxima con una solución alcohólica de hidróxido potásico.

EJEMPLO 2

5-Bromometil-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol

20 Se añaden 26 g de N-bromosuccinimida a una solución en-
friada de 35 g de 5-metil-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol
en 250 ml de tetracloruro de carbono. Se añaden 500 mg de pe-
róxido de benzoilo y la mezcla se calienta a reflujo durante
3 horas en presencia de la luz ultravioleta. El residuo sólido
25 se separa por filtración y el filtrado se evapora para dar
5-bromometil-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol (p.f. 142°C).

v EJEMPLO 3

3-(4-Clorofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-acetonitrilo

30 Se calienta en un baño de vapor durante 3 horas una
mezcla de 45 g de 5-bromometil-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol

1 seca. Se filtra la mezcla y el filtrado se evapora a sequedad para dar 3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-acetonitrilo, (p.f. 118°C).

EJEMPLO 4

5 Acido 3-(4-Clorofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-acético

Se calienta en un baño de vapor durante 1 hora una solución de 11 g del nitrilo anterior en 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. Después se deja enfriar la solución, se evapora a sequedad y el producto se disuelve en cloroformo. La solución clorofórmica se extrae repetidas veces con solución de bicarbonato sódico. Los extractos combinados se acidulan para dar ácido 3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-acético (p.f. 189°C).

15 EJEMPLO 5

3-(4-Clorofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-acetato de etilo

Se calienta a reflujo durante 6 horas una solución de 20 g de ácido 3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-acético en 200 ml de etanol, haciendo pasar durante ese tiempo, a través de la solución, cloruro de hidrógeno gaseoso seco. La solución se evapora a sequedad, el residuo se trata con solución de bicarbonato sódico y el producto se extrae con éter. El extracto, después de secar (Na_2SO_4) y evaporar, da el 3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-acetato de etilo.

EJEMPLO 6

2- 3-(4-Clorofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il]propionato de etilo.

30 Una solución de 39 g de 3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-

1 xazol-5-il-acetato de etilo en 200 ml de éter se agrega a
una solución agitada de sodamida (procedente de 3,2 g de so-
dio) en 500 ml de amoníaco líquido. Esta mezcla se agita du-
rante 15 minutos y después se añade rápidamente una solución
5 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. Se eva-
pora la mezcla a sequedad y el residuo se extrae con éter.
La solución etérea se evapora a sequedad para dar el 2-[3-(4-
10 clorofenil)-1,2-benzoisoxazol-5-il] propionato de etilo.

EJEMPLO 7

Acido 2-[3-(4-clorofenil)-1,2-benzoisoxazol-5-il] propiónico

Se calienta en un baño de vapor durante 6 horas una
solución de 15 g de 2-[3-(4-clorofenil)-1,2-benzoisoxazol-5-
15 il] propionato de etilo en 150 ml de ácido clorhídrico concen-
trado. Se enfría la solución y los cristales que se forman
se separan por filtración y se recristalizan para dar ácido
2-[3-(4-clorofenil)-1,2-benzoisoxazol-5-il] propiónico (p.f.
187-9°C). Los siguientes compuestos se preparan empleando mé-
20 todos análogos a los descritos anteriormente:

6-metil-3-(4-clorofenil)-1,2-benzoisoxazol

7-metil-3-(2,4-diclorofenil)-1,2-benzoisoxazol

5-metil-3-(4-bromofenil)-1,2-benzoisoxazol

5-metil-3-(4-metilfenil)-1,2-benzoisoxazol

25 5-metil-3-(4-metoxifenil)-1,2-benzoisoxazol

5-metil-3-(4-nitrofenil)-1,2-benzoisoxazol

5-metil-3-(4-trifluormetilfenil)-1,2-benzoisoxazol

6-metil-3-(4-bromofenil)-1,2-benzoisoxazol

30 6-metil-3-(4-metilfenil)-1,2-benzoisoxazol

1 6-metil-3-(4-metoxifenil)-1,2-benzisoxazol
6-metil-3-(4-nitrofenil)-1,2-benzisoxazol
6-metil-3-(4-trifluormetil)-1,2-benzisoxazol.

5 También los siguientes ácidos acéticos y propiónicos
y sus ésteres y nitrilos correspondientes:

ácido 3-fenil-1,2-benzisoxazol-5-il-acético
ácido 3-(4-bromofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-acético
ácido 3-(4-metilfenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-acético
ácido 3-(4-metoxifenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-acético
10 ácido 3-(4-nitrofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-acético
ácido 3-(4-trifluormetilfenil)-1,2-benzisoxazol-5-il-acético
ácido 2-[3-(4-bromofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il] propiónico
ácido 2-[3-(4-metilfenil)-1,2-benzisoxazol-5-il] propiónico
ácido 2-[3-(4-metoxifenil)-1,2-benzisoxazol-5-il] propiónico
15 ácido 2-[3-(4-nitrofenil)-1,2-benzisoxazol-5-il] propiónico
ácido 2-[3-(4-trifluormetilfenil)-1,2-benzisoxazol-5-il] -
propiónico
ácido 2-[3-fenil-1,2-benzisoxazol-5-il] propiónico
ácido 3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il-acético
20 ácido 2-[3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] propiónico
ácido 2-[3-fenil-1,2-benzisoxazol-6-il] propiónico
ácido 2-[3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-7-il] propiónico
ácido 3-(2,4-diclorofenil)-1,2-benzisoxazol-7-il-acético
ácido 3-(2,4-diclorofenil)-1,2-benzisoxazol-7-il-propiónico.
25

La confirmación de las estructuras correctas de los
compuestos antes mencionados se obtuvo por cromatografía en
capa fina.

EJEMPLO 8

30 5-Bromoetil-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol
Se mezclan 12,2 g de 3-(4-clorofenil)-5-metil-1,2-

1 benzoisoxazol y 9,6 g de N-bromosuccinimida en 200 ml de tetracloruro de carbono y se calienta a reflujo en presencia
de luz ultravioleta. (Una lámpara Hanovia de presión media,
5 125 wáticos, emitiendo a 254, 265, 297, 313 y 366 mp). Después de enfriar, la mezcla se filtra y el filtrado se evapora a sequedad. El sólido resultante se recristaliza en 150 ml de tolueno al 33 % en éter de petróleo 60-80 para dar el compuesto del título en forma de sólido cristalino blanco (10,0 g), p.f. 142°C.

10 Microanálisis para $C_{14}H_9BrClNO$:
Calculado: C, 52,1 %; H, 2,8 %; N, 4,3 %; Cl, 11,0 %;
Br, 24,8 %.
Encontrado: C, 51,9 %; H, 3,0 %; N, 4,6 %; Cl, 10,7 %;
Br, 24,7 %.

15 EJEMPLO 9
3-(4-Clorofenil)-1,2-benzoisoxazol-5-il-acetonitrilo

Se agita una mezcla de 6,5 g de 5-bromometil-3-(4-clorofenil)-1,2-benzoisoxazol, 1,1 g de cianuro sódico y
20 0,3 g de yoduro sódico seco en 50 ml de dimetilformamida seca durante 20 horas, a la temperatura ambiente. La mezcla se vierte en 500 ml de agua, se agita durante 1 hora y el sólido pardo se separa por filtración, se lava y se seca (5,1 g).
Este sólido se recristaliza, tratándolo con carbón activo, en
25 100 ml de tolueno al 50 % en éter de petróleo 60-80 para dar el compuesto del título en forma de sólido blanquecino (3,4 g), p.f. 118°C.

30 Microanálisis para $C_{15}H_9ClN_2O$:
Calculado: C, 67,0 %; H, 3,4 %; N, 10,4 %; Cl, 13,2 %
Encontrado: C, 67,2 %; H, 3,6 %; N, 10,2 %; Cl, 13,5 %.

1

EJEMPLO 10

Acido 3-(4-clorofenil)-1,2-benzoisoxazol-5-il-acético

5 Se mezclan 4,7 g de 3-(4-clorofenil-1,2-benzoisoxazol-5-il)-acetonitrilo con 40 ml de ácido clorhídrico concentrado y 20 ml de ácido acético glacial y se calienta a 80°C durante 3 horas. La mezcla se vierte en 300 ml de agua y el residuo se separa por filtración y se lava con agua. Este sólido se agita con 200 ml de una solución acuosa de carbonato sódico al 5 % y después se filtra la solución. El filtrado se acidu-
10 la con ácido clorhídrico 2 N dando un precipitado blanco que se filtra, se lava y se seca para dar el compuesto del título (4,2 g), p.f. 189°C.

Microanálisis para $C_{15}H_{10}ClNO_3$:

15 Calculado : C, 62,6 %; H, 3,5 %; N, 4,9 %; Cl, 12,3 %
Encontrado: C, 62,5 %; H, 3,7 %; N, 5,0 %; Cl, 12,6 %

EJEMPLO 11

4'-Cloro-5-etil-2-hidroxi benzofenona

20 Se añaden poco a poco, a lo largo de 30 minutos, 267 g de cloruro de aluminio a una solución agitada de 122,1 g de 4-etilfenol y 140 ml de cloruro de 4-clorobenzoilo en 800 ml de 1,1,2,2-tetracloroetano. La mezcla se calienta a 105°C durante 22 horas con agitación y una vez fría se añade lentamente una mezcla de 600 g de hielo y ácido clorhídrico concentrado. Se produce una intensa reacción y se pierde
25 algo de material. Se separa el material restante y la fracción acuosa se extrae dos veces con 200 ml de cloroformo, se evaporan las capas orgánicas combinadas hasta formar un aceite oscuro que se destila a vacío dando dos fracciones principales: B (17,4 g) 150-160°C a 0,3 mm Hg, C (110,8 g) 160-
30

1 168°C a 0,3 mm Hg. Ambas permanecen líquidas al enfriar.

Microanálisis para $C_{15}H_{13}ClO_2$:

Calculado : C, 69,1 %; H, 5,0 %; Cl, 13,6 %

Encontrado: C, 69,0 %; H, 5,0 %; Cl, 13,9 %.

5

EJEMPLO 12

4'-Cloro-5-etil-2-hidroxibenzofenon-oxima

Se tratan 65,2 g de 4'-cloro-5-etil-2-hidroxibenzofenona y 170 g de hidróxido potásico en 700 ml de agua y 150 ml de etanol con 70,0 g de hidrocloreuro de hidroxilamina, con enfriamiento, y la mezcla resultante se agita durante 18 horas a la temperatura ambiente. Durante este tiempo se produce la disolución. La solución se acidula con ácido clorhídrico 5 N y después se extrae tres veces con 200 ml de éter cada vez. Las soluciones etéreas combinadas se lavan dos veces con 200 ml cada vez de una solución acuosa al 10 % de carbonato sódico y se evaporan a sequedad para dar un sólido blanquecino. Este sólido se recristaliza en una mezcla de benceno al 40 % en éter de petróleo 60-80 para dar 29,9 g de un sólido cristalino blanco y 14,5 g en una segunda cosecha, p.f. 117°C.

10

15

20

Microanálisis para $C_{15}H_{14}ClNO_2$:

Calculado : C, 65,3 %; H, 5,1 %; N, 5,1 %; Cl, 12,9 %

Encontrado: C, 65,3 %; H, 4,9 %; N, 5,1 %; Cl, 12,9 %

(Estereoisómero como en el Ejemplo 1).

25

EJEMPLO 13

3-(4-Clorofenil)-5-etil-1,2-benzisoxazol

30

Se disuelven 22,0 g de 4'-cloro-5-etil-2-hidroxibenzofenon-oxima en 45 ml de anhídrido acético caliente y se enfría inmediatamente, haciendo que cristalice el monoacetato de oxima. Este se filtra y seca (19,7 g), p.f. 105°C. Se ca-

1 lientan 19,0 g del monoacetato de oxima y 13,3 g de carbona-
to sódico en triglima, a reflujo, durante 30 minutos. Des-
pués de enfriar, la mezcla se vierte en 1,0 litros de agua
y ésta se extrae tres veces con 250 ml cada vez de éter. Los
5 extractos etéreos combinados se lavan tres veces con 250 ml
de agua cada vez y se evaporan a sequedad para dar un aceite
amarillo que cristaliza a la temperatura ambiente (16,4 g).
Una muestra de 3,0 g de este sólido se recrystaliza en meta-
nol/agua dando 1,5 g de un sólido blanco, p.f. 42-45°C.

10

Microanálisis para $C_{15}H_{12}ClNO_2$:

Calculado : C, 69,9 %; H, 4,7 %; N, 5,4 %; Cl, 13,8 %

Encontrado: C, 69,6 %; H, 4,8 %; N, 5,4 %; Cl, 13,8 %.

EJEMPLO 14

5-(1-Bromoetil)-3-(4-clorofenil)-1,2-benzoisoxazol

15

Se broman 12,3 g de 3-(4-clorofenil)-5-etil-1,2-benzo-
isoxazol de forma análoga a la del Ejemplo 8 para dar 11,3 g
del compuesto del título, p.f. 111-6°C.

Microanálisis para $C_{15}H_{11}BrClNO$:

Calculado : C, 53,5 %; H, 3,3 %; N, 4,2 %; Cl, 10,5 %;

20

Br, 23,7 %

Encontrado: C, 53,6 %; H, 3,5 %; N, 4,0 %; Cl, 10,3 %;

Br, 24,0 %.

EJEMPLO 15

2-[3-(4-Clorofenil)-1,2-benzoisoxazol-5-il] propionitrilo

25

Se tratan 9,0 g de 5-(1-bromoetil)-3-(4-clorofenil)-
1,2-benzoisoxazol en cianuro sódico de forma similar a la del
Ejemplo 9 para dar el compuesto del título en forma de aceite
amarillo viscoso (6,4 g).

30

1

EJEMPLO 16

Acido 2-[3-(4-clorofenil)-1,2-benzoisoxazol-5-il] pro-
piónico

5

Se hidrolizan 6,4 g de 2-[3-(4-clorofenil)-1,2-benzoisoxazol-5-il] propionitrilo de forma similar a la del Ejemplo 10 para dar 5,1 g de un sólido blanquecino. Este se recristaliza en tolueno tratándolo con carbón activo y dando el compuesto del título (3,9 g), p.f. 137-9°C.

EJEMPLO 17

10

4'-Cloro-4-etil-2-hidroxibenzofenona

Se hacen reaccionar 122,1 g de 3-etilfenol con 140 ml de cloruro de 4-clorobenzilo de forma similar a la del Ejemplo 11, dando dos fracciones principales por destilación: A (141,8 g) 155-160°C a 0,09 mm Hg; B (15,3 g) 150-170°C a 0,09 mm Hg. Ambas fracciones contienen alrededor del 80 % del compuesto del título más un 20 % del isómero 4'-cloro-2-etil-4-hidroxibenzofenona y la mezcla se utiliza en el Ejemplo 18.

15

EJEMPLO 18

4'-Cloro-4-etil-2-hidroxibenzofenon-oxima

20

Se tratan 130,4 g de 4'-cloro-4-etil-2-hidroxibenzofenona con 140 g de hidrocioruro de hidroxilamina, de forma similar a la del Ejemplo 12, para dar el compuesto del título, un isómero solamente (81,2 g), p.f. 159-161°C.

25

Microanálisis para $C_{15}H_{14}ClNO_2$:

Calculado : C, 65,3 %; H, 5,1 %; N, 5,1 %; Cl, 12,9 %

Encontrado: C, 65,6 %; H, 5,1 %; N, 5,4 %; Cl, 12,8 %

(Estereoisómero como en el Ejemplo 1).

EJEMPLO 19

30

3-(4-Clorofenil)-6-etil-1,2-benzoisoxazol

Se tratan 44,0 g de 4'-cloro-4-etil-2-hidroxibenzofe-

1 nona con anhídrido acético, de forma similar a la del Ejem-
ple 13, para dar 42,7 g del monoacetato de oxima. Este se
convierte inmediatamente en el compuesto del título como en
el Ejemplo 13 (34,7 g). Una muestra de 8,9 g de este producto
5 se recristaliza en metanol/agua para dar 6,5 g de un sólido
cristalino blanco, p.f. 78-9°C.

Microanálisis para $C_{15}H_{12}ClNO$:

Calculado : C, 69,9 %; H, 4,7 %; N, 5,4 %; Cl, 13,8 %

Encontrado: C, 69,6 %; H, 4,7 %; N, 5,2 %; Cl, 13,8 %

10 EJEMPLO 20

6-(1-Bromoetil)-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol

Se broman 25,8 g de 3-(4-clorofenil)-6-metil-1,2-ben-
zisoxazol de forma similar a la del Ejemplo 8 para dar
22,2 g del compuesto del título, que se utiliza sin más puri-
15 ficación.

EJEMPLO 21

2-[3-(4-Clorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] propio-
nitrilo

20 Se tratan 16,8 g de 6-(1-bromoetil)-3-(4-clorofenil)-
1,2-benzisoxazol con cianuro sódico, de forma similar a la
del Ejemplo 9, para dar 10,0 g del compuesto del título en
forma de sólido blanquecino, que se utiliza sin más purifi-
cación.

EJEMPLO 22

25 Acido 2-[3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] propiónico

30 Se hidrolizan 10,0 g de 2-[3-(4-clorofenil)-1,2-ben-
zisoxazol-6-il]propionitrilo de forma similar a la del Ejem-
plo 10, para dar 1,8 g del compuesto del título en forma de
sólido blanco, p.f. 176-9°C.

1

Microanálisis para $C_{16}H_{12}ClNO_3$:

Calculado : C, 63,7 %; H, 4,0 %; N, 4,6 %; Cl, 11,8 %

Encontrado: C, 63,4 %; H, 4,1 %; N, 4,6 %; Cl, 11,5 %.

EJEMPLO 23

5

4-Etil-4'-flúor-2-hidroxibenzofenona

10

Se hacen reaccionar 24,4 g de 3-etilfenol y 34,9 g de cloruro de 4-fluorbenzoilo como en el Ejemplo 11, dando tres fracciones principales: B (11,4 g) 126-129°C a 0,07 mm Hg; C (7,9 g) 129-132°C a 0,06 mm Hg; D (5,9 g) 132-150°C a 0,06 mm Hg, todas ellas conteniendo alrededor del 80 % del isómero requerido. Se separa B (4,0 g) por cromatografía preparativa en capa fina para dar 2,6 g del compuesto del título, p.f. 44-48°C.

15

EJEMPLO 24

4-Etil-4'-flúor-2-hidroxibenzofenon-oxima

20

Se tratan 21,0 g de 4-etil-4-flúor-2-hidroxibenzofenona (pureza, 80 %) con 24,0 g de hidrocioruro de hidroxilamina de forma similar a la del Ejemplo 12 para dar, después de recristalizar en benceno, 10,7 g del compuesto del título en forma de sólido cristalino blanco, p.f. 130-2°C.

Microanálisis para $C_{15}H_{14}FNO_2$:

Calculado : C, 69,5 %; H, 5,4 %; N, 5,4 %; F, 7,3 %

Encontrado: C, 69,2 %; H, 5,5 %; N, 5,2 %; F, 7,2 %

25

EJEMPLO 25

6-Etil-3-(4-flúorfenil)-1,2-benzisoxazol

30

Se tratan 9,6 g de 4-etil-4'-flúor-2-hidroxibenzofenon-oxima con anhídrido acético, de forma similar a la del Ejemplo 13, para dar 7,5 g del monoacetato de oxima. Este se convierte inmediatamente en el compuesto del título como en el Ejemplo 19. (5,7 g).

1

EJEMPLO 26

6-(1-Bromoetil)-3-(4-fluorfenil)-1,2-benzisoxazol

Se broman 3,5 g de 6-etil-3-(4-fluorfenil)-1,2-benzo-
isoxazol de forma similar a la del Ejemplo 8 para dar 4,1 g
del compuesto del título, que se utiliza sin más purificación.

5

EJEMPLO 27

2-[3-(4-Fluorfenil)-1,2-benzisoxazol-6-il]propio-
nitrilo

Se tratan 4,1 g de 6-(1-bromoetil)-3-(4-fluorfenil)-
1,2-benzisoxazol con cianuro sódico, de forma similar a la
del Ejemplo 9, para dar 3,8 g del compuesto del título en
forma de sólido pardo, que se utiliza sin más purificación.

10

EJEMPLO 28

Acido 2-[3-(4-fluorfenil)-1,2-benzisoxazol-6-il]propiónico

Se hidrolizan 3,8 g de 2-[3-(4-fluorfenil)-1,2-benzo-
isoxazol-6-il]propionitrilo, de forma similar a la del Ejem-
plo 10, para dar 0,45 g del compuesto del título como sólido
blanquecino, p.f. 151-4°C.

15

EJEMPLO 29

3-(4-Clorofenil)-5-metil-1,2-benzisoxazol

Se calientan a reflujo 0,2 g de 4'-cloro-2-hidroxi-4-
metilbenzofenon-oxima y 0,2 g de carbonato sódico anhidro en
5 ml de triglima, durante 30 minutos. Después de enfriar, la
mezcla se vierte en 50 ml de agua y se filtra. Permaneciendo
en reposo se separa un sólido del filtrado y se filtra, se
lava, se seca y se examina por RMN. El espectro RMN concuer-
da con la preparación del compuesto del título (~ 30 %). La
cromatografía en capa fina también confirma la presencia del
benzisoxazol.

25

30

1

EJEMPLO 30

2-Hidroxi-3-metil-4'-clorobenzofenona

5

78,79 g (71,6 ml, 0,7 moles) de clorobenceno y 14 g (0,105 moles) de $AlCl_3$ se mezclan, se agitan y se tratan con una solución de 12 g (0,07 moles) de cloruro de ácido 2-hidroxi-3-metilbenzoico en 20 ml de clorobenceno. Se agita la mezcla y se calienta a $100^{\circ}C$ durante la noche. La mezcla enfriada se agrega sobre 10 ml de HCl concentrado y hielo, se extrae con éter y el éter se lava con solución saturada de bicarbonato sódico, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y el filtrado se destila para dar (después de separar el éter) una fracción principal de 8,18 g de 2-hidroxi-3-metil-4'-clorobenzofenona, p.e. $148-152^{\circ}C/0,5$ mm, que solidifica en microplacas amarillas, p.f. $55-58^{\circ}C$.

10

15

Encontrado : C, 68,23; H, 4,71; Cl, 14,61.

$C_{14}H_{11}ClO_2$ requiere: C, 68,16; H, 4,49; Cl, 14,37 %.

EJEMPLO 31

2-Hidroxi-3-metil-4'-clorobenzofenon-oxima

20

Se añaden 7,5 g (0,03 moles) de la cetona del Ejemplo 30 en 18 ml de etanol, con agitación, a una solución (al 85 %) de 20,74 g (0,3 moles) de hidróxido potásico en 85 ml de agua a $10^{\circ}C$; esta solución coloidal se trata con 8,54 g (0,12 moles) de hidrocloreuro de hidroxilamina sólido y se agita durante la noche. La solución se acidula con HCl 5 N dando un sólido que se filtra, se lava con agua y se agita durante 45 minutos con 30,5 ml de una solución al 5 % de carbonato sódico para separar el estereoisómero de oxima indeseado, se filtra, se lava con 100 ml de una solución al 5 % de carbonato sódico y después con agua hasta eliminar todo el álcali. El sólido seco tiene un punto de fusión de

25

30

1 175-177°C. Por recristalización en benceno al 54 % en éter
de petróleo (p.e. 60-80°C) se obtiene la oxima, p.f. 178°C
("isómero combinado") (5,45 g).

Encontrado : C, 64,25; H, 4,79; Cl, 13,41; N, 5,3 %

5 $C_{14}H_{12}ClCO_2$ requiere:

C, 64,25; H, 4,6; Cl, 13,55; N, 5,35 %.

EJEMPLO 32

Acetato de 2-hidroxi-3-metil-4'-clorobenzofenon-oxima

10 Se calientan 12 ml de anhídrido acético a 60°C y se
tratan con 5,25 g (0,02 moles) de la oxima del Ejemplo 31.
La mezcla agitada se calienta a 80°C para disolver la oxima
y después la solución se enfría inmediatamente en un baño
de hielo. El sólido precipitado se separa por filtración, se
lava con éter de petróleo (p.e. 40-60°) para dar 4,8 g del
15 acetato, p.f. 154-156°C.

Encontrado: C, 63,18; H, 4,86; Cl, 11,5; N, 4,77

$C_{16}H_{14}ClNO_3$ requiere: C, 63,26; H, 4,64; Cl, 11,67; N, 4,6 %

EJEMPLO 33

3-p-Clorofenil-7-metil-1,2-benzisoxazol

20 Se calientan a reflujo 4,36 g (0,014 moles) del aceta-
to de oxima del Ejemplo 32 con 3,3 g (0,031 moles) de carbo-
nato sódico en 44 ml de éter dimetílico de trietilenglicol,
durante 35 minutos. La mezcla se vierte en 200 ml de agua,
se enfría en hielo, se filtra y se lava con agua hasta neu-
25 tralidad. Después de seco, el benzoisoxazol (3,4 g) tiene un
punto de fusión de 88-90°C y un punto de fusión de 97-99°C
después de recristalizado en etanol.

Encontrado : C, 68,87; H, 4,37; Cl, 14,82; N, 5,83

30 $C_{14}H_{10}ClNO$ requiere:

C, 68,99; H, 4,14; Cl, 14,55; N, 5,75 %.

1

EJEMPLO 34

3-p-Clorofenil-7-bromometil-1,2-benzoisoxazol

5

Se calientan a reflujo 28,9 g (0,1 moles) del benzoisoxazol anterior del Ejemplo 33 con 19,59 g (0,11 moles) de N-bromosuccinimida en 309 ml de tetracloruro de carbono, con iluminación mediante una lámpara ultravioleta (Hanovia tipo MPC) y agitando durante 3 horas. Se enfría la mezcla y la succinimida sólida se separa por filtración y se lava con CCl₄. El filtrado se evapora a sequedad y el producto se re-

10

cristaliza en éter de petróleo (p.e. 60-80°C)-CCl₄ para dar 26,59 g del compuesto bromometílico, p.f. 117-120°C (conteniendo un poco del material de partida 7-metílico).

Encontrado : Br, 25,68; Cl, 10,75; N, 4,24;

15

C₁₄H₉BrClNO requiere:

Br, 24,77; Cl, 10,99; N, 4,34 %

EJEMPLO 35

Acido 3-p-clorofenil-1,2-benzoisoxazol-7-il-
acético

20

Se agitan 20 g (0,062 moles) del compuesto bromometílico del Ejemplo 34 a la temperatura ambiente en 190 ml de dimetilformamida con 3,03 g (0,062 moles) de cianuro sódico y 0,93 g (0,0062 moles) de yoduro sódico, durante 22 horas. La solución se evapora a sequedad para dar un sólido que se trata con agua, se muele, se filtra y se lava con agua hasta que el filtrado está exento de iones haluro. El nitrilo crudo seco (21,45 g) tiene un punto de fusión de 110-125°C y el espectro RMN demuestra que contiene un 50 % del producto requerido. Se calientan a reflujo durante 4 horas 20,67 g (casi 0,04 moles) del nitrilo crudo en 207 ml de HCl concentrado y 103 ml de ácido acético. La mezcla se vierte en 2 li-

25

30

1 tros de agua para dar un sólido que se extrae con solución de
carbonato sódico, ésta se extrae con éter y la solución de
carbonato sódico se acidula para dar el ácido acético que se
recristaliza en etanol al 50 % dando 2,76 g del ácido acético
5 p.f. 198-200°C.

Encontrado : C, 62,84; H, 3,56; Cl, 12,55; N, 5,07

$C_{15}H_{10}ClNO_3$ requiere:

C, 62,62; H, 3,5; Cl, 12,32; N, 4,87 %

EJEMPLO 36

10 Acido α -metil-3-p-clorofenil-1,2-benzisoxazol-7-il-acético

Se enfrían a $-30^{\circ}C$ bajo nitrógeno y con agitación
31 ml (46 milimoles de 1,5 M) de n-butil-litio y se tratan
con una solución de 6,25 ml (4,65 g, 46 milimoles) de di-iso-
propilamina en 38 ml de tetrahidrofurano, manteniendo la tem-
15 peratura entre -30° y $-50^{\circ}C$. A la solución de BuLi se añade
gota a gota una solución de 4,5 g (15,46 milimoles) del áci-
do acético del Ejemplo 35 en 38 ml de tetrahidrofurano y
38 ml de hexametilfosforamida y la solución se agita entre
20 -30° y $-40^{\circ}C$ durante hora y media. Después se transfiere a
150 ml de una solución de yoduro de metilo que está agitada
y se ha enfriado a $5^{\circ}C$ en un baño de hielo. La mezcla se agi-
ta en el baño de hielo en fusión durante hora y media, se
acidula con una pequeña cantidad de HCl concentrado, se eva-
25 pora hasta pequeño volumen y se trata con 500 ml de agua. La
mezcla se extrae con cloroformo que se seca sobre sulfato só-
dico y se evapora para dar el ácido α -metilacético en forma
de mezcla con su éster metílico. Esta mezcla se calienta
a reflujo con 60 ml de HCl concentrado y 30 ml de ácido acé-
tico durante 4 horas, se diluye con agua y se extrae con clo-
30 roformo, que se seca sobre sulfato sódico y se evapora para

1 dar una goma que se purifica por cromatografía preparativa en
capa fina dando 0,58 g del ácido α -metilacético, p.f. 136-
138°C.

Encontrado: C, 63,88; H, 4,27; Cl, 11,46; N, 4,65

5 $C_{16}H_{12}ClNO_3$ requiere:

C, 63,69; H, 4,01; Cl, 11,75; N, 4,64 %

EJEMPLO 37

2-Hidroxi-3-etilbenzofenona

10 Este compuesto (44,67 g) se prepara a partir de 172 g
(2,2 moles) de benceno y 63,15 g (0,34 moles) de cloruro de
ácido 2-hidroxi-3-etilbenzoico, empleando las mismas condi-
ciones que en el Ejemplo 30. El punto de ebullición del com-
puesto es de 123-126°C/0,14 mm, n_D^{22} 1,6081, ν_{max} (pelí-
cula) 1630 cm^{-1} .

15 EJEMPLO 38

2-Hidroxi-3-etilbenzofenon-oxima

Empleando las condiciones del Ejemplo 31, 45,34 g
(0,2 moles) de la cetona del Ejemplo 37 y 56 g (0,8 moles)
de hidrocioruro de hidroxilamina dan 43,82 g de la oxima,
20 p.f. 146-148°C, ν_{max} (Nujol) 3340, 1650, 1608, 1600 cm^{-1} .

EJEMPLO 39

Acetato de 2-hidroxi-3-etilbenzofenon-oxima

25 La oxima del Ejemplo 38 (39,76 g, 0,185 moles) (em-
pleando las condiciones del Ejemplo 32 anterior, seguido de
evaporación del anhídrido acético y lavado del producto con
éter de petróleo, p.e. 40-60°C) da 40,45 g del acetato, p.f.
63-65°C, ν_{max} (Nujol) 1770 cm^{-1} .

EJEMPLO 40

3-Fenil-7-etil-1,2-benzisoxazol

30 Empleando las condiciones del Ejemplo 33, 39,34 g

1 (0,145 moles) del acetato del Ejemplo 39 y 31,86 g (0,3 moles) de carbonato sódico en 425 ml de éter dimetílico de trietilenglicol dan 27,32 g de 3-fenil-7-etil-1,2-benzoisoxazol, p.e. 129-130°C/0,3 mm, n_D^{20} 1,6045, ν_{\max} (película) 1625, 1608. RMN δ 1,42(3H), δ 3,05 (2H), δ 7,0-7,3 (8H).

EJEMPLO 41

3-Fenil-7 α -bromoetil-1,2-benzoisoxazol

Se agitan y calientan a reflujo, mientras se iluminan con luz ultravioleta, durante 2 horas, 2,23 g (10 milimoles) del compuesto 7-etílico del Ejemplo 40 en 30 ml de tetracloruro de carbono con 1,96 g (11 milimoles) de N-bromosuccinimida y trazas de peróxido de benzoilo o de α -azo-isobutironitrilo. Se filtra la solución enfriada y el tetracloruro de carbono se separa por evaporación para dar 3,18 g del compuesto α -bromoetílico en forma de aceite, n_D^{23} 1,6280 ν_{\max} (película) 780, 1190 cm^{-1} . RMN δ 1,22 (3H), δ 5,62 (1H), δ 7,0-8,0 (8H).

EJEMPLO 42

3-Fenil-1,2-benzoisoxazol-7-ilo

20 Se agitan a la temperatura ambiente durante 22 horas 18,6 g (61,55 milimoles) del compuesto α -bromoetílico del Ejemplo 41 en 190 ml de dimetilformamida con 3,02 g (61,55 milimoles) de cianuro sódico y 0,92 g (6,15 milimoles) de yoduro sódico. La solución se evapora hasta volumen reducido, el residuo se trata con 200 ml de agua, se extrae cuatro veces con 200 ml cada vez de cloroformo, se lava el CHCl_3 con solución saturada de cloruro sódico, se seca sobre sulfato sódico, se filtra y se evapora para dar 25 g del α -cianoetilnitrilo crudo, n_D^{21} 1,5838, ν_{\max} (película)

1 750 cm^{-1} . Se agitan y calientan a reflujo 25 g del nitrilo
crudo en 125 ml de ácido acético y 250 ml de HCl concentra-
do, durante 4 horas. La mezola se vierte en 2500 ml de agua
5 y se extrae con CHCl_3 que después se extrae con una solu-
ción de bicarbonato sódico. Esta última se acidula para dar
un aceite que se extrae con cloroformo, se seca sobre sul-
fato sódico, se filtra y se evapora dando 5,94 g de ácido
3-fenil-1,2-benzoisoxazol-7-il-acético en forma de aceite,
10 n_D^{21} 1,5830. ν_{max} (película) 2620, 1710, 750, 700 cm^{-1} .
RMN δ 1,71 (3H), 4,42 (1H), 7,12-8,25 (8H), 9,95 (1H). Es-
pectro de masas: ion padre m/e 267, otros a 223 (pérdida de
 CO_2), 222 (pérdida de CO_2H), 208 (pérdida de CH_3CO_2), 195
(pérdida de $\text{CH}_3\text{C}\cdot\text{CO}_2\text{H}$).

15 EJEMPLO 43

5-Etil-2-(4-clorofenil)benzoxazol

A una solución de 0,7 g de hidrazina y 0,36 ml de
agua se añade una solución de 2,6 g de 4'-cloro-5-etil-2-
hidroxibenzofenona en 4 ml de etanol. La solución se calien-
ta a reflujo durante hora y media y después se evapora a se-
20 quedad para dar la hidrazona cruda en forma de aceite.
 $n_D^{22,5}$ 1,6245. Se añaden 0,27 g de este aceite a una solu-
ción de 1,25 ml de ácido sulfúrico al 90 % y 0,1 g de nitrilo
sódico, enfriando y agitando a una temperatura inferior
a 15°C. Se produce una efervescencia y se continúa la agita-
25 ción por debajo de 15°C hasta que esta cede (alrededor de
30 minutos). La mezcla se agrega sobre hielo/hidróxido amó-
nico y se extrae con cloroformo. La cromatografía en capa
fina indica que se ha producido 5-etil- α -(4-clorofenil)-
30 benzoxazol.

1

EJEMPLO 44

(a) 2-(p-clorofenil)-5-etil-benzoxazol

5

10

15

Se calientan a 85°C en un baño de vapor 495 g de ácido polifosfórico (peso por mililitro, 2,1 g) y se añaden poco a poco y agitando 25 g (0,09 moles) de 4'-cloro-5-etil-2-hidroxibenzofenon-oxima (la temperatura asciende a 102°C). La mezcla de reacción se agita sobre el baño de vapor durante 30 minutos. Se vierte la mezcla en 500 ml de agua y se agita y enfría durante 30 minutos. Se filtra el sólido (y algunos grumos mayores de sólido se rompen) y se lavan con 200 ml de agua. Se seca el sólido dando 24 g de producto crudo. Este se recristaliza, tratándolo con carbón activo, en 250 ml de etanol para dar 17,14 g (74 %) de un sólido blanco, p.f. 111°C, que es el compuesto del título. Pureza por cromatografía de gas-líquido: 99 %. El material es comprobado por RMN, cromatografía de gas-líquido y cromatografía en capa fina.

20

Análogamente se preparan y caracterizan por RMN y cromatografía en capa fina los siguientes compuestos:

(b) 2-(p-fluorfenil)-5-etil-benzoxazol

(c) 2-(2,4-diclorofenil)-5-etil-benzoxazol y

(d) 2-(p-clorofenil)-6-etil-benzoxazol.

EJEMPLO 45

25

(a) 2-p-Clorofenil-5- α -bromoetil-benzoxazol

30

Se agitan 200 g (0,776 moles) del oxazol del Ejemplo 44 (a) en 2400 ml de tetracloruro de carbono, se añaden 152 g (0,854 moles) de N-bromosuccinimida y la mezcla agitada se lleva a ebullición. Se enciende la lámpara de ultravioleta (Hanovia tipo MPC, 125 watos, montada fuera de la vasija de reacción de Pyrex). El progreso de la reacción se

1 sigue por cromatografía de gases y según este criterio es
completa en 6 horas. Se deja enfriar la solución durante la
noche y después se filtra para separar la succinimida y el
filtrado se evapora casi hasta sequedad y después se agita
5 con 0,5-1 litros de n-hexano, se filtra, se lava con 0,25
a 0,5 litros de hexano y se seca a 40°C y alto vacío para
dar 240,2 g (92 %) del compuesto α -bromado, p.f. 110-112°C
(que se ablanda ligeramente a 107°C). El espectro RMN con-
cuerda con la estructura esperada.

10 De forma similar se preparan y caracterizan por RMN
los siguientes compuestos:

- (b) 2-(p-fluorfenil)-5- α -bromoetil-benzoxazol
- (c) 2-(2,4-diclorofenil)-5- α -bromoetil-benzoxazol y
- (d) 2-(p-clorofenil)-6- α -bromoetil-benzoxazol.

15

EJEMPLO 46

(a) 2-(2-p-Clorofenil-5-benzoxazolil)propionitrilo

20

Se agitan 166,4 g (0,49 moles) del compuesto α -broma-
do del Ejemplo 45 (a) en 1584 ml de dimetilformamida (conte-
niendo 0,32 % de H₂O, secada por destilación sobre K₂CO₃
anhidro) hasta que se disuelven, después se tratan con 7,4 g
(0,049 moles) de yoduro sódico fundido pulverizado y 24,22 g
(0,49 moles) de cianuro sódico parcialmente pulverizado, con
enfriamiento para mantener la temperatura a 15-20°C. La so-
lución se deja en reposo durante la noche y después se eva-
25 pora casi hasta sequedad, se trata con agua, se filtra, se
lava con agua (aproximadamente 5-7 litros) hasta que las
aguas de lavado dan solamente una débil turbidez con solu-
ción de AgNO₃. Después se seca a 50°C y alto vacío para dar
el compuesto del título con un alto rendimiento (p.f. 142°C).

30

1 Análogamente se preparan:

- (b) 2-(2-p-fluorfenil-5-benzoxazolil)propionitrilo
(c) 2-[2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxazolil]propionitrilo y
(d) 2-(2-p-clorofenil-6-benzoxazolil)propionitrilo.

5

EJEMPLO 47

(a) Acido 2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propiónico

Se agitan y calientan a $80 \pm 5^{\circ}\text{C}$, 139,1 g (0,49 moles) del nitrilo del Ejemplo 46 (a) en 1390 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla (que se convierte en solución) se agita y calienta a esta temperatura durante 2 horas. Después se vierte en agua (aproximadamente 7 litros) y la mezcla se enfría en hielo hasta 10°C aproximadamente. El precipitado inicial que se forma se filtra y se lava con agua y después se seca hasta peso constante a 45°C y alto vacío. El producto es el compuesto del título en forma cruda (p.f. $165-171^{\circ}\text{C}$). Después de recrystalizar en acetato de butilo, se obtiene el ácido 2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propiónico puro (p.f. 190°C).

15

20

Análogamente, se preparan a partir de los nitrilos de los Ejemplos 46 (b) y (c) los siguientes compuestos:
(b) ácido 2-(2-p-fluorfenil-5-benzoxazolil)propiónico (p.f. 163°C),
(c) ácido 2-[2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxazolil]propiónico (p.f. 152°C) y
(d) ácido 2-(2-p-clorofenil-6-benzoxazolil)propiónico (p.f. 196°C).

25

30

En los siguientes ejemplos de composiciones farmacéuticas de esta invención, se utiliza el término "medicamento" para indicar el compuesto ácido α -metil-3-p-clorofenil-1,2-

1 benzoisoxazol-7-il-acético. Naturalmente, este compuesto puede ser sustituido 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.

EJEMPLO 48

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

	Medicamento	100 mg
10	Almidón de patata	38 mg
	Lactosa	25 mg
	Etilcelulosa (como solución al 20 % en alcohol industrial)	2 mg
	Acido algínico	7 mg
15	Estearato magnésico	1 mg
	Talco	<u>2 mg</u>
	Total	175 mg

20 El medicamento, el almidón y la lactosa se pasan por un tamiz del nº 44 de las normas británicas y se mezclan íntimamente. Se mezcla la solución de etilcelulosa con el polvo resultante y después se pasa por 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. Sobre los gránulos se añade el ácido algínico, el estearato magnésico y el talco, previamente pasados por un tamiz del nº 60 de las normas británicas, se mezcla y se comprime en una máquina de fabricación de tabletas para formar tabletas con un peso de 175 mg cada una.

1

EJEMPLO 49

Se preparan cápsulas conteniendo 200 mg de medicamento cada una, como sigue:

5

Medicamento	200 mg
Lactosa	48 mg
Estearato magnésico	2 mg

10

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

EJEMPLO 50

Se preparan soluciones para inyección, conteniendo cada una de ellas 100 mg de medicamento por cada 5 ml de solución, como sigue:

15

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

20

El medicamento se suspende en el agua y se añade gota a gota y agitando la solución de hidróxido sódico hasta que el medicamento está en solución. El pH de la solución se ajusta entre 8,0 y 8,5, se esteriliza la solución por filtración a través de un filtro a prueba de bacterias y se introduce en ampollas de vidrio previamente esterilizadas y a continuación se cierran herméticamente en condiciones asépticas.

25

EJEMPLO 51

Se preparan supositorios conteniendo 250 mg de medicamento cada uno, como sigue:

30

Medicamento	250 mg
Aceite de teobroma hasta	2000 mg

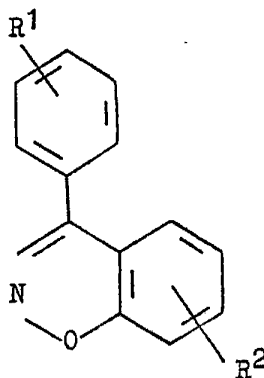


1 El medicamento se pasa por un tamiz del nº 60 de las
normas británicas y se suspende en el aceite de teobroma
previamente fundido utilizando el mínimo calor necesario.
Después la mezcla se vierte en un molde para supositorios
5 con una capacidad nominal de 2 g y se deja enfriar.

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

REIVINDICACIONES

10 1. Un procedimiento para la preparación de derivados
de 1,2-benzisoxazol de fórmula I:



15

20

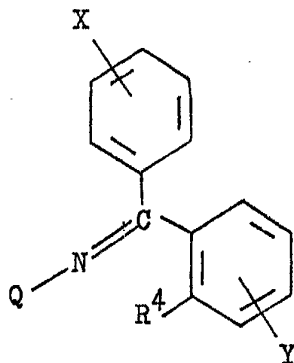
25

30

donde R¹ representa uno o más sustituyentes que se encuentran en una cualquiera o más de las posiciones disponibles en el anillo bencénico y que están seleccionados entre uno o más de los siguientes átomos o grupos: hidrógeno, halógeno, preferiblemente cloro o bromo, alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo, alcoxi C₁-C₄, preferiblemente metoxi, nitro y trifluormetilo y R² es un sustituyente en las posiciones 5, 6 ó 7 del núcleo de 1,2-benzisoxazol y es uno de los siguientes: hidrógeno, alquilo C₁-C₄, preferiblemente metilo, carboxialquilo(C₁-C₄), preferiblemente carboximetilo, cianoalquilo(C₁-C₄), preferiblemente cianometilo, -CH(R³)-COOH, -CH₂-COOR³ y -CH(R³)-COOR³, donde R³ es alquilo C₁-C₄; con



1 la excepción de que, cuando R^1 representa un átomo de hidrógeno, R^2 no es hidrógeno; cuyo procedimiento consiste en
5 ciclizar, bajo condiciones básicas, un compuesto de fórmula:



10 donde Q es un radical hidroxilo, amino, aciloxi o sulfoniloxi; R^4 es halógeno, o un grupo de fórmula -OM donde M es hidrógeno, amonio o un metal del grupo Ia ó IIa, X e Y son
15 respectivamente R^1 y R^2 anteriormente definidos o, independientemente, uno cualquiera o los dos grupos X e Y representan un grupo que es convertible en los grupos deseados R^1
o R^2 , respectivamente y después, cuando uno cualquiera o los dos grupos X e Y representan un grupo que es convertible en
20 el grupo R^1 o R^2 deseado, respectivamente, convertir el citado grupo X y/o Y en el grupo R^1 y/o R^2 en forma convencional.

2. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
25 Q es un grupo acilo de fórmula -OCOR³ donde R^3 es alquilo C_1-C_4 .

3. Un procedimiento según la Reivindicación 2, donde
de Q es acetiloxi.

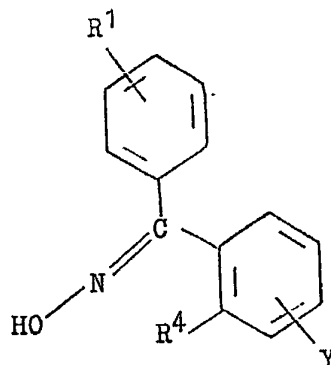
4. Un procedimiento según la Reivindicación 1, donde
Q es hidroxilo.

5. Un procedimiento según cualquiera de las Reivindicaciones 1 a 4, donde R^4 es hidroxilo.



1
5
10
15
20
25
30

6. Un procedimiento según la Reivindicación 1, que consiste en ciclar un compuesto de fórmula:



o un derivado acílico del mismo, donde R^1 es un sustituyente halogenado y donde R^4 es hidroxilo o halógeno e Y es el definido en la Reivindicación 1, y después convertir Y en el grupo deseado.

7. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones, donde el producto de la reacción es un compuesto donde R^2 es carboximetilo o $-CHMeCO_2H$.

8. Un procedimiento según la Reivindicación 6, donde Y es un grupo alquilo C_1-C_4 y donde, después de la ciclación, este grupo es convertido en un grupo de fórmula $-CH(R^3)COOH$, donde R^3 es el definido en la Reivindicación 1, o carboximetilo.

9. Un procedimiento según cualquiera de las precedentes reivindicaciones para la preparación de ácido 3-metil-3-p-clorofenil-1,2-benzisoxazol-7-il-acético.

10. 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 DERIVADOS DE 1,2-BENZOISOXACOL.



1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente memoria descriptiva que consta de cuarenta y una página mecanografiadas.

5

Madrid, 22 octubre 1.974
BERNARDO UNGRIA

P.P.

10

15

20

25

30