



ESPAÑA

ES	(11) NUMERO 431.299	(10) A1
	(12) FECHA DE PRESENTACION 23-OCTUBRE-1974	

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 49260/73	(32) FECHA 23-10-73	(33) PAIS INGLATERRA
--	------------------------	-------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D//A61K	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION
" UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO DEL BENZOXAZOL "

(71) SOLICITANTE (S)
LILLY INDUSTRIES LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Henrietta House, Henrietta Place, LONDON, W.1., INGLATERRA

(72) INVENTOR (ES)
Delme Evans; David William Dunwell; Terence Alan Hicks, todos de nacionalidad británica.

(73) TITULAR (ES)

(74) REPRESENTANTE
DON BERNARDO UNGRIA GOIBURU

CM.-

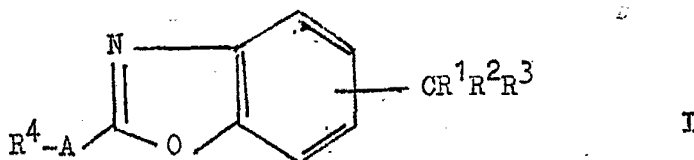
UNE A-4 MOD. 305

4 OCT 1974
CONCEDIDA

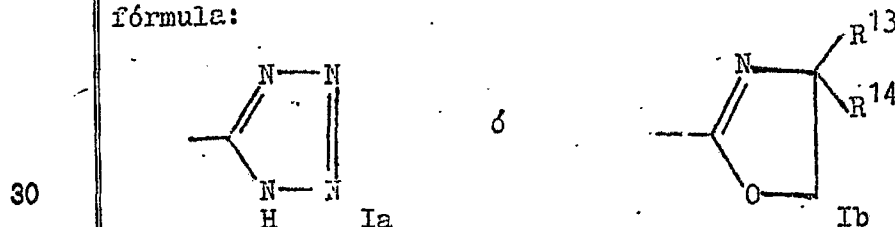
UTILICESE COMO PRIMERA PAGINA DE LA MEMORIA

1 Esta invención se refiere a ciertos derivados del
benzoxazol nuevos a los cuales se les ha encontrado acti-
vidad farmacológica valiosa o son útiles como productos
intermedios para preparar tales compuestos activos y a un
5 proceso según el cual se pueden preparar tales compuestos.
La invención también comprende composiciones farmacéuticas
que contienen dichos compuestos farmacológicamente activos
y un método de tratamiento de animales incluyendo los huma-
nos que comprende la administración de una dosis eficaz
10 de dichos compuestos o composiciones. La invención también
proporciona productos intermedios originales a partir de
los cuales se pueden preparar los derivados de benzoxazol
de la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, se proporcio-
nan derivados de benzoxazol originales de fórmula:



20 donde el grupo $-CR^1R^2R^3$ está en la posición 5- ó 6- del
núcleo de benzoxazol, R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o
halógeno, R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxí,
alcoxi C_{1-6} , aciloxi C_{2-7} , ó $NR^{11}R^{12}$ donde R^{11} es hidróge-
no o alquilo C_{1-6} y R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o acilo
25 C_{2-7} , R^3 es un grupo nitrilo, carboxi o una sal, éster,
amida o su derivado de ácido hidroxámico, o un radical de
fórmula:



1 donde R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo
 C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} , R^4 es fenilo opcionalmente
5 sustituido en cualquier posición utilizable por uno o mas
alquilsulfonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalqui-
lo C_{1-6} , acilo C_{2-7} , nitro, amino, hidroxilo o halógeno u
opcionalmente sustituido en dos posiciones adyacentes por
metilen- o etilen-dioxi, y A representa $-CH_2-$, $-CO-$,
-OHR-, o $-NR-$ donde R es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o acilo
10 C_{2-7} .

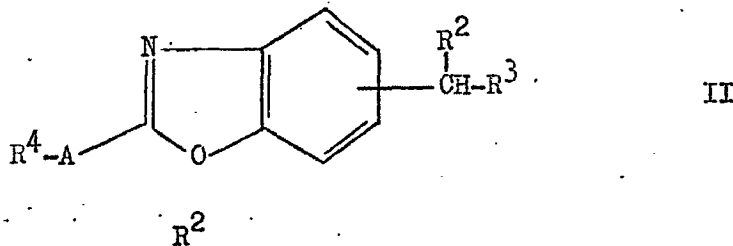
10 El termino "alquilo C_{1-6} " usado aqui significa un
radical alquilo de cadena recta o ramificada que contiene
de 1 a 6 átomos de carbono, tales como metilo, etilo,
isopropilo, n-butilo, s-butilo, t-butilo, n-amilo, s-amilo,
n-hexilo, 2-etilbutilo, y 4-metilamilo. Igualmente los
15 términos "alcoxi C_{1-6} ", "alquilsulfonilo C_{1-6} ", "acilo C_{2-7} "
y "aciloxi C_{2-7} " significan los susodichos radicales alqui-
lo C_{1-6} unidos por un átomo de oxígeno, o un radical
 $-SO_2-$, $-CO-$, o $-CO-O-$ respectivamente. Los términos "hidró-
xialquilo C_{1-6} " y "haloalquilo C_{1-6} " usados aquí significan
20 los susodichos radicales alquilo C_{1-6} sustituidos por uno
o mas hidroxilo o halógeno respectivamente, tales como por
ejemplo, 2-cloroetilo, 2-hidroxietilo, trifluorometilo,
clorometilo, 3-hidroxipropilo, 3-bromopropilo, 2-(2-cloro-
etil)-3-cloropropilo, pentafluoroetilo, 2-hidroxibutilo,
25 4-bromobutilo, y 6-clorohexilo.

Entre el susodicho grupo de compuestos de fórmula
1, hay un subgrupo preferido por la facilidad de disponi-
bilidad de las materias primas necesarias, subgrupo que
comprende compuestos en los que el radical $-CR^1R^2R^3$ está
30 en la posición 5- ó 6- del núcleo de benzoxazol, R^4 es

1 fenilo sustituido en cualquier posición utilizable por
uno o dos radicales seleccionados de alquilo C₁₋₄, alcoxi
C₁₋₄, acilo C₂₋₄, alquilsulfonilo C₁₋₄, monohaloalquilo
C₁₋₄, trifluorometilo, halógeno, nitro, amino, hidroxilo, u
5 opcionalmente sustituido en dos posiciones adyacentes por
metilendióxido, A representa -CH₂-, -CO-, -CHOR- ó -NR-
donde R es hidrógeno, metilo, etilo o acetilo, R¹ es hidró-
geno, metilo, cloro o bromo, R² es hidrógeno, metilo, eti-
lo, cloro, bromo, hidroxilo, alcoxi C₁₋₄, aciloxi C₂₋₄ o
10 NR¹¹R¹² donde R¹¹ es hidrógeno, metilo o etilo y R¹² es
hidrógeno, metilo, etilo o acetilo y R³ es:

- (i) el radical -COOR⁵ donde R⁵ es alquilo C₁₋₄; o
- (ii) el radical -COR⁶ donde R⁶ es -NHOH o -NR⁷R⁸ en
el cual R⁷ y R⁸ son independientemente hidró-
15 geno o alquilo C₁₋₄; o
- (iii) el radical -COOH o una sal de metal alcalino
o alcalinoterreo; alumínica o amónica de este;
o
- (iv) un radical nitrilo; o
- (v) un radical de fórmula Ia o Ib en el cual R¹³
20 y R¹⁴ son independientemente hidrógeno, meti-
lo, etilo o hidroxietilo.

Un grupo de compuestos de la presente invención
especialmente útiles son los de la fórmula



30 donde el radical -CH-R³ está en la posición 5- o 6- del

- 1 ácido 2-[2-(4-trifluormetilbencil)-5-benzoxazolil]-2-bromopropiónico
- ácido 2-[2-(3,4-diclorobencil)-5-benzoxazolil]-2-metoxibutírico
- 5 ácido 2-[2-(4-clorobencil)-6-benzoxazolil]-2-aminopropiónico
- ácido 2-[2-(4-metilbencil)-5-benzoxazolil]-2-(N-metil-amino) propiónico
- ácido 2-[2-(4-metoxibencil)-5-benzoxazolil]-2-(N-acetil-amino) acético
- 10 2-bencil-5-[1-(5-tetrazolil)etil] benzoxazol
- 2-(4-clorobencil)-5-[1-(5-tetrazolil)etil] benzoxazol
- 2-(4-clorobencil)-5-tetrazolilmetilbenzoxazol
- 2-(4-clorobencil)-5-[1-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)etil] benzoxazol
- 15 ácido 2-[2-(4-clorobenzoil)-5-benzoxazolil] acético
- ácido 2-[2-(4-bromobenzoil)-5-benzoxazolil] propiónico
- ácido 2-[2-(3,4-metilendioxibenzoil)-5-benzoxazolil] propiónico
- 20 ácido 2-[2-benzoil-5-benzoxazolil]-2-etilacético
- ácido 2-[2-(4-clorobenzoil)-6-benzoxazolil]-2-hidroxia-cético
- ácido 2-[2-(4-metoxibenzoil)-5-benzoxazolil]-2-(N-metil-acetilamino)acético
- 25 ácido 2-[2-benzoil-5-benzoxazolil] acético
- ácido 2-[2-benzoil-5-benzoxazolil] propiónico
- ácido 2-[2-(4-metilsulfonilbenzoil)-6-benzoxazolil] propiónico
- 30 ácido 2-[2-(3,4-dimetilbenzoil)-5-benzoxazolil] propiónico
- ácido 2-[2-(4-β-cloroetilbenzoil)-6-benzoxazolil] acético

- 1 ácido 2- [2-(4-trifluormetilbenzoil)-5-benzoxazolil] pro-
piónico
- ácido 2- [2-(3-nitro-4-clorobenzoil)-5-benzoxazolil] pro-
piónico
- 5 ácido 2- [2-(4-aminobenzoil)-6-benzoxazolil] propiónico
- ácido 2- [2-(4-hidroxibenzoil)-5-benzoxazolil] propiónico
- ácido 2- [2-(2,4-diclorobenzoil)-5-benzoxazolil] acético
- ácido 2- [2-(α -hidroxibencil)-5-benzoxazolil] acético
- ácido 2- [2-(α -hidroxibencil)-5-benzoxazolil] propiónico
- 10 ácido 2- [2-(α -hidroxi-4-clorobencil)-5-benzoxazolil]
propiónico
- ácido 2- [2-(α -hidroxi-3,4-dietilbencil)-6-benzoxazolil]
acético
- ácido 2- [2-(α -hidroxi-4-metoxibencil)-6-benzoxazolil]
propiónico
- 15 ácido 2- [2-(α -hidroxi-4-trifluormetilbencil)-5-benzoxa-
zolil] propiónico
- ácido 2- [2-(α -hidroxi-4-acetilbencil)-5-benzoxazolil]
propiónico
- 20 ácido 2- [2-(α ,4-dihidroxibencil)-6-benzoxazolil] acético
- ácido 2- [2-(α -hidroxi-2,4-diclorobencil)-5-benzoxazolil]
propiónico
- ácido 2- [2-(α -hidroxi-4-bromobencil)-5-benzoxazolil]
propiónico
- 25 ácido 2- [2-(α -hidroxi-4-clorobencil)-5-benzoxazolil]-
2-hidroxi propiónico
- ácido 2- [2-(α -hidroxi-4-metilbencil)-6-benzoxazolil]-
2,2-dibromoacético
- ácido 2- [2-(α -hidroxibencil)-5-benzoxazolil]-2-metoxi-
propiónico
- 30

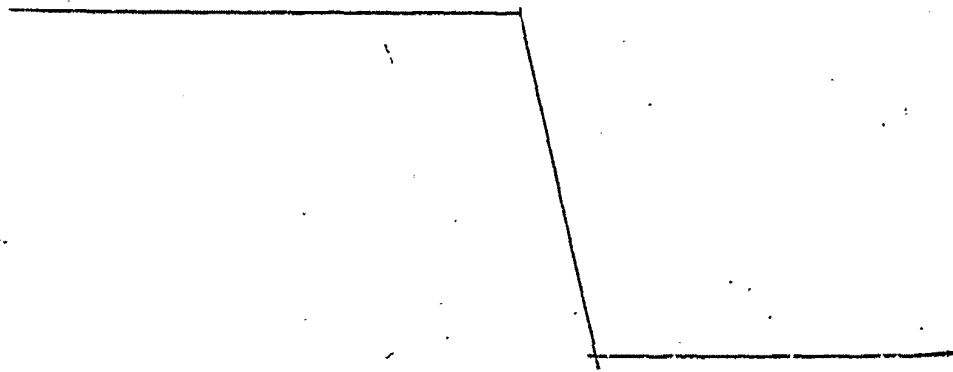
- 1 2-(α -hidroxi-4-clorobencil)-5-[1(5-tetrazolil)etil]benzo-
razol
- ácido 2-[2-(α -metoxibencil)-5-benzoxazolil] acético
- 5 ácido 2-[2-(α -etoxibencil)-5-benzoxazolil] propiónico
- ácido 2-[2-(α -acetoxibencil)-5-benzoxazolil] butírico
- ácido 2-[2-(α -metoxi-4-metilsulfonibencil)-5-benzoxazo-
lil] propiónico
- ácido 2-[2-(α -etoxi-3,4-dimetilbencil)-6-benzoxazolil]
propiónico
- 10 ácido 2-[2-(α ,4-dimetoxibencil)-6-benzoxazolil] propiónico
- ácido 2-[2-(α -acetoxi-4- β -cloroetilbencil)-5-benzoxazolil]
acético
- ácido 2-[2-(α -acetoxi-4-trifluormetilbencil)-5-benzoxazo-
lil] acético
- 15 ácido 2-[2-(α -etoxi-4-acetilbencil)-6-benzoxazolil] propió-
nico
- ácido 2-[2-(α -metoxi-3,4-dinitrobencil)-5-benzoxazolil]
butírico
- ácido 2-[2-(α -metoxi-3-aminobencil)-5-benzoxazolil] propió-
nico
- 20 ácido 2-[2-(α -acetoxi-2,4-diclorobencil)-6-benzoxazolil]
propiónico
- ácido 2-[2-(α -acetoxi-4-clorobencil)-5-benzoxazolil] acé-
tico
- 25 ácido 2-[2-(α -metoxi-4-clorobencil)-5-benzoxazolil] propió-
nico
- ácido 2-[2-(α -acetoxi-3,4-metilen dioxibencil)-5-benzoxa-
zolil] propiónico
- 30 ácido 2-[2-(α -metoxi-4-clorobencil)-5-benzoxazolil] 2-pro-
piónico

- 1 ácido 2-[2-(α -metoxibencil)-5-benzoxazolil]-2-etilpropio
nico
- ácido 2-[2-(α -acetoxi-4-trifluormetilbencil)-5-benzoxazo-
lil]-2-acetoxiacético
- 5 ácido 2-[2-(α -metoxi-3,4-diclorobencil)-6-benzoxazolil]
-2-metoxiacético
- ácido 2-[2-(α -etoxi-4-clorobencil)-5-benzoxazolil]-2-eto-
xipropiónico
- 10 ácido 2-[2-(α ,4-dimetoxibencil)-5-benzoxazolil]-2-cloro-
propiónico
- 2-(α -metoxibencil)-5-[1-(5-tetrazolil)etil] benzoxazol
- 2-(α -metoxi-4-clorobencil)-6-(5-tetrazolilmetil)benzoxazol
- 2-(α -metoxi-4-clorobencil)-5-[1-(2-oxazolinil)etil] benzo-
xazol
- 15 ácido 2-[2-anilino-5-benzoxazolil] propiónico
- ácido 2-[2-(N-metilanilino)-5-benzoxazolil] propiónico
- ácido 2-[2-(N-acetilanilino)-5-benzoxazolil] acético
- ácido 2-[2-(4-cloroanilino)-6-benzoxazolil] butírico
- 20 ácido 2-[2-(4-metilsulfonilanilino)-6-benzoxazolil] acético
- ácido 2-[2-(N,3,4-trimetilanilino)-5-benzoxazolil] propió-
nico
- ácido 2-[2-(4-metoxianilino)-5-benzoxazolil] propiónico
- ácido 2-[2-(4- β -cloroetilanolilino)-6-benzoxazolil] propió-
nico
- 25 ácido 2-[2-(4-trifluormetilanolilino)-6-benzoxazolil] acético
- ácido 2-[2-(N,4-diacetilanilino)-5-benzoxazolil] acético
- ácido 2-[2-(N-metil-3,4-dinitroanilino)-5-benzoxazolil]
propiónico
- 30 ácido 2-[2-(4-hidroxianilino)-6-benzoxazolil] propiónico

- 1 ácido 2-[2-(2,4-dicloroanilino)-6-benzoxazolil] propiónico
ácido 2-[2-(N-metil-4-bromoanilino)-5-benzoxazolil] acético
ácido 2-[2-anilino-6-benzoxazolil] acético
ácido 2-[2-(4-cloroanilino)-5-benzoxazolil] propiónico
- 5 2-(4-cloroanilino)-5-[1-(5-tetrazolil)etil] benzoxazol
2-(anilino)-5-[1(4,4-di-β-hidroxi-2-oxazolinil)etil]
benzoxazol
2-(4-cloroanilino)-5-[1-(4,4-dimetil-2-oxazolinil)etil]
benzoxazol
- 10 ácido 2-[2-(3,4-metilen dioxianilino)-5-benzoxazolil] acé-
tico
ácido 2-[2-(4-cloroanilino)-6-benzoxazolil]-2-metilpropio-
nico
ácido 2-[2-(4-trifluormetil-anilino)-5-benzoxazolil]-2-
aminopropiónico
- 15 ácido 2-[2-(4-bromoanilino)-5-benzoxazolil]-2,2-dibromo-
acético
ácido 2-[2-(N,4-dimetilanilino)-6-benzoxazolil]-2-(N-me-
tilamino) propiónico
- 20 ácido 2-[2-(4-metoxianilino)-5-benzoxazolil]-2-metoxipro-
piónico
ácido 2-[2-anilino-6-benzoxazolil] propiónico

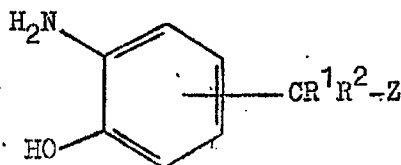
25

30



- 1 (ii) las sales sódicas, potásicas, cálcicas, aluminicas
y amónicas de los ácidos descritos en (i);
- (iii) los ésteres de alquilo C₁₋₄, especialmente los metíli-
co y etílico de los ácidos descritos en (i);
- 5 (iv) los acetonitrilos, propionitrilos y butironitrilos
correspondientes a los ácidos descritos en (i);
- (v) las acetamidas, propionamidas, y butiramidas, y sus
derivados N-metílicos o N-etílicos, correspondientes a los
ácidos descritos en (i); y
- 10 (vi) los ácidos acetohidroxámicos, propionilhidroxámicos
y butirilhidroxámicos correspondientes a los ácidos car-
boxílicos descritos en (i).

La presente invención también proporciona un método
para la preparación de los compuestos de fórmula I preceden-
tes, método que comprende la ciclación de un compuesto de
15 fórmula:



20 donde Z es el radical R³ o es un radical convertible a R³
usando un agente ciclante capaz de ceder el radical reque-
rido R⁴-A- u otro radical que sea convertible a R⁴-A-, y
conforme fuese necesario el compuesto resultante se convier-
te al compuesto deseado de fórmula I de manera ordinaria.

25 En el caso en que A en el producto final de fórmu-
la I sea -CH₂- o -CHOR- donde R es hidrógeno o alquilo C₁₋₆
el compuesto de fórmula I se puede obtener directamente por
reacción de un agente ciclante adecuado tal como un compues-
to de fórmula R⁴-A-COOH, (R⁴-A-CO)₂O, R⁴-A-COCl, R⁴-A-CO₂NH₂,

30

1 $R^4-A-CONHNH_2$ o R^4-A-CN , con el compuesto de fórmula III,
realizándose la reacción en caliente y/o en condiciones
ácidas, por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico, oxi-
cloruro de fósforo o ácido polifosfórico, o en condiciones
5 básicas, por ejemplo en presencia de piridina o trietilami-
na, dependiendo de los reactivos particulares implicados.

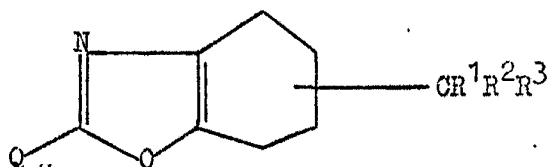
Se cree que la ciclación anterior procede via un
producto intermedio en el cual uno o mas átomos de hidro-
geno en los radicales amino o fenólico se han sustituido
por un radical del agente ciclante. Por ejemplo, cuando el
agente ciclante es un compuesto de fórmula $R^4-A-COOH$,
10 $R^4-A-COCl$, $R^4-A-CONH_2$, $R^4-A-CONHNH_2$ o $R^4-A-CHO$, el átomo
de hidrógeno en el radical hidroxílico fenólico se puede
sustituir por un radical $R^4-A-CO-$ y uno o ambos átomos de
15 hidrógeno en el radical amino se pueden sustituir por
 $R^4-A-CO-$ como antes o por el radical $R^4-A-CH=$ (cuando el
aldehído se usa como agente ciclante). Cuando A es $-CH_2-$,
los productos intermedios son estables y, si se desea, se
pueden aislar antes del cierre del anillo a benzoxazol.

20 En el caso en que el agente ciclante sea $R^4-A-CHO$,
el cierre de anillo se puede llevar a cabo en presencia de
un agente oxidante como tetraacetato de plomo o peróxido
de níquel.

En el caso en que A en el producto final de fórmu-
25 la I sea $-CO-$ o $-CHOR-$ donde R es acilo C_{2-7} , el compuesto
deseado se puede obtener a partir del correspondiente com-
puesto, preparado como se describe anteriormente, en el
cual A es $-CHOH-$ por oxidación, por ejemplo usando dióxido
de manganeso o trióxido de cromo o por acilación conven-
30 cional respectivamente.

1 En el caso en que A en el producto final de fórmula
la I sea -NH- el producto intermedio de fórmula III se
puede cerrar en anillo con un isocianato de fórmula $R^4\text{CNO}$
para obtener directamente el compuesto de fórmula I. Asi-
5 mismo, el compuesto intermedio de fórmula III se puede ci-
clar a una benzoxazolil-2-tiona, por ejemplo utilizando
un alquil xantato de un metal alcalino como etil xantato
potásico como agente ciclante, y la tiona se puede trans-
formar en el correspondiente 2-halocompuesto, por ejemplo
10 2-clorobenzoxazol, por halogenación por ejemplo con cloro
gaseoso. Para obtener el compuesto de fórmula I en el cual
A es -NR-, el 2-halocompuesto se hace reaccionar a conti-
nuación con la anilina adecuada de fórmula $R^4\text{-NHR}$. También
la tiona se puede hacer reaccionar directamente con la
15 anilina.

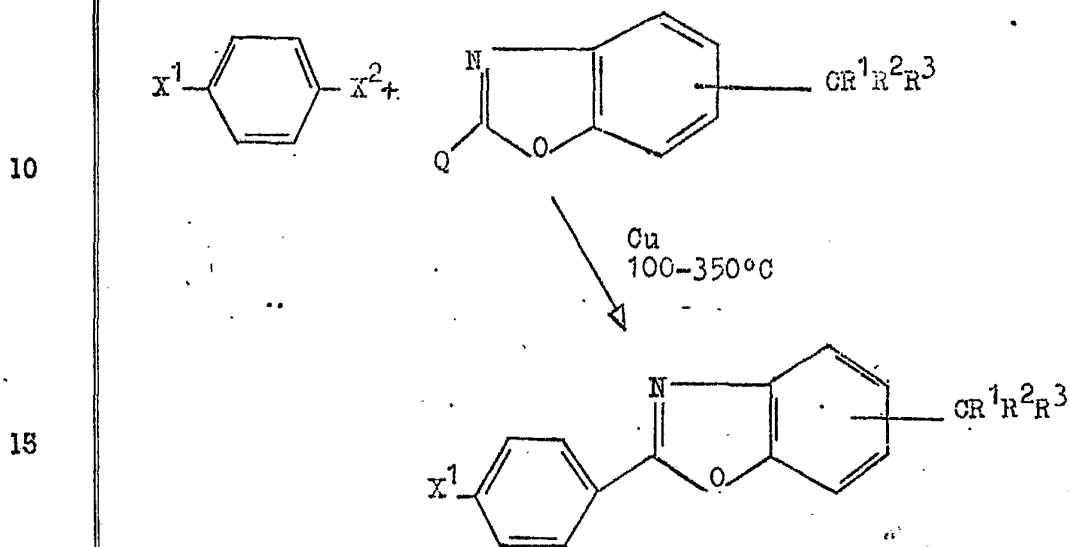
Los 2-tionas y haluros de benzoxazol en los cuales
 R^3 es un nitrilo, ácido carboxílico o sal, amido, éster o
radical de ácido hidroxénico, son compuestos nuevos. Escri-
biendo la tiona en su forma tiol, estos compuestos se pue-
den representar por la fórmula:
20



25 donde Q es SH o halógeno.

Como resultará inmediatamente obvio a los expertos
en el tema, los productos intermedios de fórmula IV en la
cual Q es un átomo de halógeno, por ejemplo yodo, también
se pueden transformar en derivados del 2-fenilo utilizando,
30 por ejemplo, la conocida reacción de Ullmann (véase por

1 ejemplo la página 1222 del Merck Index, VIII. edición
publicada en 1968). Los reactivos y las condiciones de la
reacción necesarios para esta reacción son bien conocidos
de los entendidos en la materia, no obstante a modo ilus-
5 trativo se puede considerar típico el siguiente esquema
de reacción:



donde X¹ es hidrógeno o halógeno, y Q y X² también son
halógenos.

20 En la realización de las reacciones precedentes,
se apreciará que, si el radical Z en el producto de parti-
da de fórmula III es capaz de reaccionar con el agente ci-
clante u otros reactivos usados, la reacción puede produ-
cir una mezcla de productos mas bien que el compuesto de-
25 seado de fórmula I solo. Aunque los productos no deseados
se podrían separar de la mezcla de la reacción, es obvia-
mente aconsejable utilizar un compuesto de fórmula III en
el cual Z es un radical que es incapaz de reaccionar con
los otros reactivos. Así, si Z es un radical transformable
30 en R³, Z es preferentemente hidrógeno o halógeno y si Z es

1 uno de los radicales rodeado por R^3 , es preferiblemente un radical nitrilo o un carboxi esterificado, carboxi salinificado o radical carboxamido.

5 Como se indicó antes, si Z no es el grupo R^3 , la realizacion completa del paso de ciclacion tiene que ser seguida por la transformacion del radical Z en el radical R^3 deseado. Como es bien sabido en la tecnica muchos tipos de radicales diferentes se pueden transformar en las funciones R^3 de los compuestos de esta invencion deseados. No
10 obstante, es preferible para los propositos de la presente invencion que, cuando Z no sea el grupo R^3 , sea hidrogeno o halogeno. Si Z es hidrógeno, el compuesto resultante de la reaccion de ciclacion se puede halogenar del modo acostumbrado, por ejemplo usando cloro, cloruro de sulfurilo, bromo o N-bromosuccinimida, preferentemente en presencia
15 de un disolvente adecuado tal como tetracloruro de carbono para obtener el correspondiente compuesto en el cual Z es halogeno. Este compuesto o el mismo compuesto obtenido a partir de la reaccion de ciclacion anterior, se puede hacer
20 reaccionar a continuacion con un cianuro de metal alcalino en un diluyente o disolvente adecuado, generalmente bajo el influjo del calor, para producir un compuesto de fórmula I en el cual R^3 es CN.

25 El último compuesto, o el mismo compuesto obtenido directamente mediante la reaccion de ciclacion anterior, se puede tratar a continuacion de numerosas formas para conseguir su transformacion a otro compuesto de fórmula I. Por ejemplo, el nitrilo se puede hacer reaccionar con un alcohol adecuado, en condiciones acidas para obtener un compuesto de fórmula I en el que R^3 es un radical carboxi es-
30

1 terificado. Tambien, el nitrilo se puede hidrolizar, por
ejemplo usando ácido sulfúrico, para obtener un compuesto
de fórmula I en el que R^3 es un radical carboxamida. La
hidrolisis del nitrilo o la carboxamida última citada, con
5 una base fuerte o un ácido tal como el ácido clorhídrico
concentrado da lugar a la formación de un compuesto de fórmula I en el cual R^3 es un radical carboxi. Un compuesto
resultante de fórmula I en el que R^3 es carboxi esterifica-
do se puede transformar en un derivado del ácido hidroxami-
10 mico por reacción con hidroxilamina.

Un nitrilo de fórmula I también se puede transformar en un compuesto en el que R^3 es un radical de fórmula I...
La por reacción con azida amónica, generalmente bajo el in-
flujo del calor. Igualmente, un compuesto de fórmula I en el
15 que R^3 es carboxi se puede transformar en un compuesto en
el que R^3 es un radical de fórmula Ib por reacción con un
amino alcohol adecuado de fórmula $H_2N-CR^{13}R^{14}-CH_2-OH$.

Un compuesto resultante de fórmula I en el que R^1
o R^2 es hidrógeno se puede halogenar para obtener un com-
20 puesto en el que R^1 o R^2 es halógeno, por ejemplo se puede
introducir un átomo de bromo por reacción con N-bromo-
succinimida, y si se quiere, el halocompuesto resultante
se puede rehalogenar para obtener un compuesto en el que
 R^1 y R^2 son halógenos. Un compuesto resultante en el que
25 R^2 es halógeno puede a su vez, ser usado para obtener otros
numerosos compuestos de fórmula I. Así, por hidrolisis,
por ejemplo utilizando hidróxido sódico, se puede transformar en el correspondiente compuesto en el que R^2 es hidróxi
y este último se puede acilar para producir un compuesto
30 en el que R^2 es aciloxi; por reacción con un alcóxido de

1 un metal alcalino tal como alcóxido sódico, se puede obtener el correspondiente compuesto en el que R^2 es alcoxi; y por reacción con amoniaco, una N-alquilamina o una N,N-dialquilamina, el compuesto en el que R^2 es halógeno se
5 puede transformar en el correspondiente compuesto de fórmula I en el que R^2 es amino, N-alquilamino o N,N-dialquilamino. Además, un compuesto resultante en el que R^2 es amino o N-alquilamino se puede acilar de forma normal para obtener un compuesto de fórmula I en el que R^2 es N-acilamino o N-acil-N-alquilamino respectivamente.
10

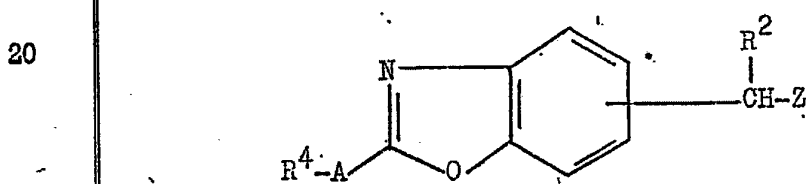
Además, un compuesto de fórmula I resultante en el que R^3 es un halógeno se puede transformar en el correspondiente ácido haciendo uso de la bien conocida reacción de Grignard (vease por ejemplo página 1172 del Merck Index, VIII edición publicada en 1968 o cualquier otro texto de referencia standard). Después de la reacción con Magnesio y tratamiento con CO_2 , se forma un compuesto de fórmula I en el que R^3 es el grupo $-C \begin{matrix} O \\ \diagup \\ \diagdown \\ OMeX \end{matrix}$ donde X es un átomo de halógeno. Este radical se puede transformar a continuación
15 en un radical de ácido carboxílico sencillo por hidrólisis.
20

Un ácido de fórmula I se puede transformar en sal por tratamiento con una base adecuada tal como un hidróxido de amonio, alquilamonio, arilalquilamonio, aluminio, metal alcalino o alcalinoterreo y por supuesto una sal de fórmula I se puede transformar fácilmente en el ácido libre por tratamiento con un ácido tal como ácido clorhídrico o sulfúrico. Un ácido de fórmula I o su sal se pueden transformar en un éster por tratamiento con un alcohol adecuado o por tratamiento con un haluro del radical éster adecuado o una sal de aquel haluro si el radical éster contiene un
25
30

1 átomo de nitrógeno básico. Por supuesto que un éster de
fórmula I se puede hidrolizar al correspondiente ácido de
fórmula I por tratamiento con un agente hidrolítico adecua-
do tal como una base o ácido inorgánico. Un ácido de fórmu-
5 la I o su éster también se puede transformar en una amida
de fórmula I por reacción con amoníaco o con una amina pri-
maria o secundaria adecuada.

Un compuesto resultante de fórmula I en el que R¹
y/o R² es hidrógeno se puede alquilar para obtener el co-
10 rrespondiente compuesto de fórmula I en el que R¹ y/o R²
es alquilo C₁₋₆. La alquilación se puede llevar a cabo por
interacción de un derivado de metal alcalino del derivado
de benzoxazol adecuado con un haluro de alquilo tal como
por ejemplo, yoduro de metilo o etilo.

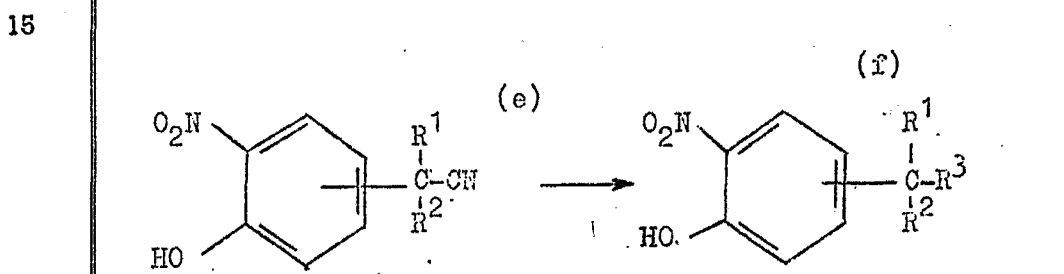
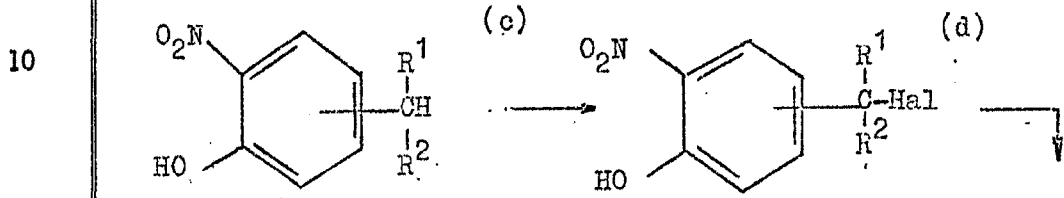
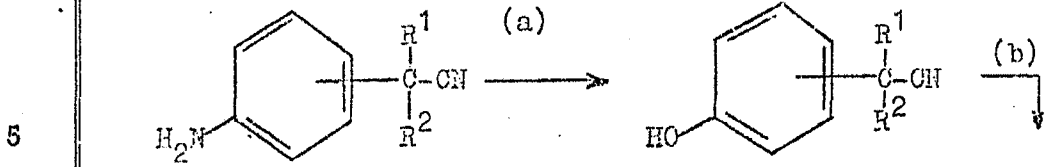
15 Como se indico antes, los compuestos de fórmula
II son especialmente útiles. Tales compuestos se pueden
preparar mediante un procedimiento que comprende la hidró-
lisis de un compuesto de fórmula V



25 donde Z representa un radical nitrilo, éster, carboxilato,
amido, ácido hidroxámico, o un radical de fórmula: $-\overset{\text{O}}{\parallel}{\text{C}}\text{OHX}$
donde X es un átomo de halógeno.

Los compuestos de fórmula III se pueden obtener
reduciendo los correspondientes nitro compuestos, que asi-
mismo se pueden obtener facilmente a partir de productos
30 químicos conocidos o facilmente preparados de acuerdo con

1 el siguiente esquema de reacción:



25

30

1 En el esquema anterior, la etapa (a) es efectuada
por diazotación seguida por tratamiento de la sal de dia-
zonio resultante con ácido sulfúrico diluido. La etapa (b)
se lleva a cabo por nitración, por ejemplo por adición de
5 ácido nítrico a una disolución del nitrilo en ácido acéti-
co glacial. Las etapas (c), (d) y (e) son como se describió
anteriormente en relación con la transformación de $Z=H \rightarrow Z=$
halógeno $\rightarrow Z-CN \rightarrow Z-R^3$.

10 Los compuestos de fórmula I en la cual R^3 es un
radical nitrilo son, como se puede ver de la descripción
anterior, útiles como productos intermedios para su trans-
formación en otros compuestos de fórmula I. Los otros com-
puestos de fórmula I son útiles en que son farmacologica-
mente activos. En especial, se ha probado que tienen toxi-
15 cidad baja y que poseen actividad analgésica, antipirética
y/o antiinflamatoria.

20 Las actividades anteriores se han demostrado en en-
sayos llevados a cabo en animales en dosis desde 0,1 a 250
mg/kg. En el tratamiento humano la dosis administrada pue-
de ser, por ejemplo, entre 0,1 y 25 mg/Kg, pero, por supues-
to, dosis fuera de este intervalo se pueden usar a merced
del tratamiento facultativo del paciente. Los compuestos
con actividad farmacológica de fórmula I se pueden adminis-
trar por vías enteral y parenteral y con este objeto nor-
25 malmente se formulan en composiciones farmacéuticas que
contienen la sustancia activa asociada con al menos un so-
porte admisible farmacéuticamente por la misma. Tales com-
posiciones forman parte de esta invención y normalmente
constan de la sustancia activa mezclada con un excipiente
30 o diluida con un excipiente o encerrada o encapsulada con

1 un excipiente en forma de una cápsula, bolsita, sello u
otro receptáculo. El excipiente puede ser un material só-
lido, semisólido o líquido, que sirve como vehículo, exci-
piente, agente de revestimiento o medio para la sustancia
5 activa. Algunos ejemplos de los excipientes que se pueden
utilizar son lactosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, manita,
almidón, goma acacia, fosfato cálcico, parafina líquida,
manteca de cacao, aceite de teobroma, alginatos, tragacan-
to, gelatina, metilcelulosa, polioxietileno, monolaurato
10 de sorbitán, hidroxibenzoato de metilo o propilo, acetato
ftalato de celulosa, acetato de acetil celulosa de baja
viscosidad, cera de parafina, cera mineral, cera vegetal,
goma vegetal, grasas de silicona tales como grasa de poli-
dimetil-siloxano, cloruro de polivinilo plastificado o no
15 plastificado, tereftalato de polietileno plastificado, co-
lágeno modificado, gel de polieter hidrofílico de estructura
entrelazada, alcohol polivinílico de estructura entrelazada
o acetato de polivinilo de estructura entrelazada parcial-
mente hidrolizado.

20 Las composiciones de la invención se formulan
convenientemente en forma de dosis única que contiene de
1 a 1000mg (preferentemente de 25 a 500 mg) de principio
activo. Ejemplos de formas de dosis únicas adecuadas son
25 tabletas, cápsulas de gelatina dura o blanda, microcápsu-
las y supositorios así como sistemas suministradores de la
droga que contienen la sustancia activa en un material po-
límero flexible no perforado a través del cual la droga se
puede liberar lentamente por difusión. Lo mas general es
que el término "forma de unidad de dosis" utilizado aquí, signi-
30 fica una unidad físicamente discreta que contiene el prin-

1 principio activo, generalmente mezclado con y/o rodeado de un soporte farmacéutico, siendo la cantidad de principio activo tal que una o mas unidades se requieran normalmente para una administración terapéutica sencilla.

5 Además de la sustancia activa de fórmula I, las composiciones de la presente invención pueden contener una o mas sustancias farmacológicamente activas, por ejemplo ácido acetilsalicílico y sus sales, cafeína, fosfato de codeína, fenilbutazona, paracetamol, dextropropoxifeno
10 e indometacina.

 Las composiciones de la presente invención serán, por supuesto, adaptadas a la vía particular de administración. Así, para administración oral, se pueden usar pastillas, píldoras, cápsulas, disoluciones o suspensiones; para administración parenteral, se pueden usar disoluciones o suspensiones de inyecciones estériles; para administración rectal, se pueden usar supositorios; y para administración local, se pueden usar cremas, lociones o ungüentos. Cualquiera de las composiciones anteriores puede, por supuesto, ser formulada en forma retardada o de cesión prolongada de manera bien conocida en la técnica.

20 Los siguientes ejemplos ilustrarán mas ampliamente la preparación de los compuestos de fórmula I:-

Ejemplo 1

25 (a) Se añaden 2,2 ml de cloruro de fenilacetilo a una disolución agitada de 3,15 g de 2-(3-amino-4-hidroxifenil) propionato de etilo en 50 ml de piridina anhidra y se calienta a 100 °C durante dos horas. El exceso de piridina se separa por destilación y el residuo se calienta
30 hasta que la temperatura del destilado inmediatamente por

1 encima de la mezcla de reacción es de 200 °C. La goma par-
do oscuro resultante se disuelve en 75 ml de éter y a con-
tinuación se lava con 3x50 ml de agua. La disolución ete-
rea se extrae con 50 ml de hidróxido sódico 1N, se lava
5 con 2x50 ml de agua y se evapora para obtener 2-(2-bencil-
5-benzoxazolil)propionato de etilo en forma de una goma
móvil pardo brillante, el cual se demuestra que es puro
mediante cromatografía de capa fina. Del mismo modo se
preparan y se caracterizan los siguientes ésteres:

- 10 (b) 2-[2-(4-clorobencil)-5-benzoxazolil] acetato de etilo
(c) 2-[2-(4-clorobencil)-6-benzoxazolil] propionato de etilo
(d) 2-[2-(4-clorobencil)-6-benzoxazolil] acetato de etilo
(e) 2-(2-bencil-6-benzoxazolil) acetato de etilo
(f) 2-[2-(3,4-diclorobencil)-5-benzoxazolil] propionato
15 de etilo

(g) Se añaden gota a gota 5,5 g de cloruro de 4-clorofe-
nil acetilo a una disolución de 5,5 g de 2-(3-amino-4-hi-
droxifenil) propionato de etilo en 20 ml de piridina. La
disolución se calienta en un baño de vapor durante dos ho-
20 ras. El exceso de piridina se elimina por destilación y
el residuo se calienta hasta que la temperatura del desti-
lado inmediatamente por encima de la mezcla de reacción
es de 230 °C. La goma pardo oscura resultante se disuelve
en cloroformo. La disolución de cloroformo se lava con
25 hidróxido sódico 2 N, agua, ácido clorhídrico 2N y agua.
A continuación la disolución clorofórmica se agita con
carbón vegetal y sulfato sódico anhidro, se filtra y eva-
pora para obtener 2-[2-(4-clorobencil)-5-benzoxazolil] pro-
pionato de etilo en forma de una goma parda.

30 Ejemplo 2

1 (a) Se añaden 15 ml de hidróxido sódico 2N a 3,1 g de
2-(2-bencil-5-benzoxazolil) propionato de etilo en 20 ml
de etanol. Después de dos horas a temperatura ambiente, se
añaden 50 ml de agua y se reduce el volumen a un cuarto
5 por evaporación a 40 °C. La disolución fría resultante se
extrae con éter, se acidifica con ácido clorhídrico con-
centrado y de nuevo se extrae con 3x50 ml de éter. Los
extractos etéreos se lavan con 2x25 ml de agua, se secan
sobre sulfato sódico y se evaporan. El residuo se crista-
liza a partir de acetona para obtener ácido 2-(2-bencil-
10 5-benzoxazolil) propiónico, punto de fusión 136-8 °C.

Del mismo modo se preparan los ácidos siguientes
(las estructuras de los ácidos se confirman por microaná-
lisis):-

- 15 (b) ácido 2-[2-(4-clorobencil)-5-benzoxazolil] acético
(c) ácido 2-[2-(4-clorobencil)-6-benzoxazolil] acético
(d) ácido 2-[2-(4-clorobencil)-6-benzoxazolil] propiónico
(e) ácido 2-(2-bencil-6-benzoxazolil)acético
(f) ácido 2-[2-(3,4-diclorobencil)-5-benzoxazolil] propiónico

20 (g) Se añaden 30 ml de disolución de hidróxido sódico 2N
a 5,8 g del éster etílico preparado en el Ejemplo 1(g)
en 40 ml de etanol. Después de dos horas de agitación a
temperatura ambiente se reduce el volumen por evaporación
a 40 °C y la disolución se diluye con 120 ml de agua. A
25 continuación se extrae dos veces con éter(x2), se acidifica
con ácido clorhídrico concentrado y se extrae tres veces
con cloroformo (x3). Los extractos de cloroformo se lavan con
agua, se secan sobre sulfato sódico anhidro y se evapora
hasta obtener un aceite. Este aceite se purifica usando
30 placas de cromatografía en capa fina preparativa para ob-

1 tener ácido 2-[2-(4-clorobencil)-5-benzoxazolil] propiónico,
punto de fusión 135-7 °C, que se caracteriza por espectros-
copia IR, UV y RMN y por microanálisis que da C 64,41 %
H 4,71 % N 4,57 %. El $C_{17}H_{14}ClNO_3$ tiene C 64,66 % H 4,44 %
5 N 4,44 %.

(h) Una mezcla de 4 g de 3-amino-4-hidroxifenil propionato
de etilo, 3 g de ácido 4-fluorfenilacético, 0,1 g de ácido
p-toluensulfónico y 50 ml de xileno se calienta a reflujo
durante 20 horas y el agua que se forma se separa usando
10 un aparato de Dean y Stark. La disolución se evapora a se-
quedad y el residuo se disuelve en éter. La disolución se
lava dos veces con disolución de hidróxido sódico 2N y
agua, se agita con carbón vegetal y sulfato sódico anhidro,
se filtra y evapora a sequedad. El aceite residual (3,7 g,
15 $n_D^{22,5}$ 1,5469) se disuelve en 30 ml de etanol y se añaden
con agitación durante 15 minutos 30 ml de disolución de
hidróxido sódico 2N. La mezcla de reacción se agita duran-
te 2½ horas, tiempo durante el cual se añaden lentamente
250 ml de agua. La disolución se extrae dos veces con éter,
20 se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y a conti-
nuación se extrae 3 veces con éter. Estos extractos eté-
reos se lavan con agua, se secan sobre sulfato sódico an-
hidro y se evapora hasta obtener un aceite. Este aceite
se purifica usando placas de cromatografía en capa fina
25 preparativas para obtener ácido 2-[2-(4-fluorbencil)-5-ben-
zoxazolil] propiónico, como un sólido blanco, punto de fu-
sión 91-93 °C, que se caracteriza por espectroscopia IR,
UV y RMN y mediante microanálisis que da C 68,40 % H 3,86 %
N 4,64 %. El $C_{17}H_{14}FNO_3$ tiene C 68,23 % H 4,68 % N 4,68 %.
30 (i) Se añaden, a porciones, con calentamiento, 15,1 g de

1 ácido 2,6-diclorofenilacético a 30 ml de cloruro de tionilo. La disolución se calienta sobre un baño de vapor durante media hora y luego se deja en reposo durante 2½ horas a temperatura ambiente. El exceso de cloruro de tionilo se separa por destilación a presión reducida y el residuo se destila para obtener el cloruro de ácido en forma de un aceite incoloro, punto de ebullición 149-150 °C/15 mm.

5
10 Se añaden en pequeñas porciones 14,8 g de este aceite a una disolución de 13 g de 3-amino-4-hidroxifenil propionato de etilo en 30 ml de piridina. La disolución resultante se calienta en un baño de vapor durante 2 horas. El exceso de piridina se separa por destilación y el residuo se calienta hasta que la temperatura del destilado inmediatamente encima de la mezcla de reacción es de 210 °C. Después de 5 minutos la mezcla de reacción se deja enfriar y a continuación se disuelve en éter. La disolución etérea se lava con disolución de hidróxido sódico 2N dos veces y con agua, se seca con sulfato sódico anhidro y se evapora a sequedad. El residuo se tritura con una pequeña cantidad de éter para obtener 1,6 g de un sólido blanco que se separa por filtración (el espectro IR del sólido parece indicar que es un material no cíclico). La disolución etérea se evapora hasta obtener un aceite.

15
20
25
30 11 g de este aceite se disuelven en 40 ml de etanol y se añaden en porciones durante 15 minutos 40 ml de disolución de hidróxido sódico 2N. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente y luego se diluye con 400 ml de agua. La disolución se extrae con dos porciones de éter, se acidifica con ácido clorhídrico

1 concentrado y luego se extrae con tres porciones de éter.
Estos últimos extractos etéreos se lavan con agua, se se-
can sobre sulfato sódico anhidro y se evapora hasta obte-
ner un aceite. Este aceite se purifica usando placas de
5 cromatografía en capa fina preparativa para obtener ácido
2- [2-(2,6-diclorobencil)-5-benzoxazolil] propiónico en for-
ma de sólido blanco, punto de fusión 122-124 °C, que se
caracteriza mediante espectroscopia IR, UV y RMN y por
microanálisis que da C 58,58 % H 3,78 % N 3,90 %. El
10 $C_{17}H_{13}Cl_2NO_3$ da C 58,29 % H 3,71 % N 4,00 %.

(j) El compuesto ácido 2- [2-(2-clorobencil)-5-benzoxazolil]
propiónico se prepara de modo exactamente análogo al pro-
cedimiento adoptado en el Ejemplo 2(h). El producto se
aisla en forma de polvo blanco, punto de fusión 92-4 °C.

15 Ejemplo 3

(a) Se calienta a reflujo durante 4 horas una mezcla de
4,86 g de 2-(3-amino-4-hidroxifenil)propionitrilo, 5,3 g
de etil xantato de potasio, 30 ml de etanol y 5,0 ml de
agua. La mezcla se filtra, se diluye con 15 ml de agua, se
20 acidifica con ácido acético y luego se diluye con mas a-
gua. El precipitado pardo resultante se filtra y recrista-
liza a partir de etanol acuoso para obtener 2-(2-tioxo-2,
3-dihidroxibenzoxazolil-5)propionitrilo, punto de fusión
173-6°C. Se pasa cloro seco a través de una suspensión de
25 8 g de la tiona en 200 ml de cloroformo recientemente se-
cado y destilado. Después de 20 horas la mayor parte del
sólido se ha disuelto y la mezcla se filtra. El filtrado
se lava con 100 ml de agua, 50 ml de hidróxido sódico 1N
y 3x100 ml de agua. La disolución orgánica seca (SO_4Na_2)
30 se evapora para obtener 2-(2-cloro-5-benzoxazolil)propio-

1 con sulfato sódico anhidro y se evapora para obtener 2-(2-
tioxo-2,3-dihidroxibenzoxazolil-5) propionato de etilo en
forma de un aceite. Se pasa cloro gaseoso a través de una
5 disolución de 9 g de la tiona en 150 ml de cloroformo re-
cientemente secado y destilado con agitación durante cua-
tro horas. La disolución se lava con agua, luego con diso-
lución de hidróxido sódico N y de nuevo tres veces con
agua. La disolución orgánica seca (SO_4Na_2) se evapora para
10 obtener 2-(2-cloro-5-benzoxazolil)propionato de etilo en
forma de un aceite pardo que se demuestra que es un solo
compuesto mediante cromatografía en capa fina.

(k) Se calienta sobre un baño de vapor durante una hora
una mezcla de 12,5 g del 2-clorocompuesto del Ejemplo 3(j)
y 25 g de p-cloroanilina. La mezcla de reacción se disuel-
15 ve en cloroformo y la disolución se lava dos veces con
ácido clorhídrico 2N, con agua, dos veces con disolución
de hidróxido sódico 2N y tres veces con agua. La disolución
cloroformica se agita con carbón vegetal y sulfato sódico
anhidro y luego se filtra y evapora. El residuo se puri-
20 fica usando placas de cromatografía en capa fina prepara-
tiva para obtener 2-[2-(4-cloroanilino)-5-benzoxazolil] pro-
pionato de etilo, punto de fusión 135-7 °C, que se carac-
teriza mediante espectroscopía IR, UV y RMN y por microa-
nálisis que da C 62,45 % H 5,11 % N 7,97 %. El $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{ClN}_3\text{O}_2$
25 tiene C 62,70 % H 4,93 % N 8,13 %.

Ejemplo 4

(a) Se calientan juntos a reflujo durante 2½ horas 2,75 g
de 2-[2-(4-cloroanilino)-5-benzoxazolil] propionitrilo y 20
ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla fría se
30 neutraliza a pH 5 con hidróxido sódico 5N y el sólido re-

1 sultante se separa por filtración, se lava con una pequeña
cantidad de agua de hielo y se seca. El sólido se reparte
entre hidróxido sódico 0,1N y cloroformo. La capa acuosa
5 se lava varias veces con cloroformo, se ajusta el pH a 3
y el producto se extrae con cloroformo. El extracto cloro-
fórmico se lava con agua, se seca sobre sulfato sódico y
se evapora para obtener ácido 2-[2-(4-cloranilino)-5-benzo-
xazolil] propiónico, que se demuestra que es puro mediante
cromatografía en capa fina (punto de fusión 206-8 °C).

10 De modo similar se preparan los siguientes ácidos:

(b) ácido 2-[2-anilino-5-benzoxazolil] propiónico

(c) ácido 2-[2-(N-metilanilino)-5-benzoxazolil] propiónico

(d) ácido 2-[2-(N,4-dimetilanilino)-6-benzoxazolil] acético

(e) ácido 2-[2-(4-cloranilino)-6-benzoxazolil] acético

15 (f) ácido 2-[2-(4-cloranilino)-5-benzoxazolil] acético

(g) ácido 2-[2-(N-metil-3,4-dicloranilino)-5-benzoxazolil]
propiónico

(h) ácido 2-[2-(N-acetil-4-cloranilino)-5-benzoxazolil]
propiónico

20 (i) ácido 2-[2-(4-metoxianilino)-6-benzoxazolil] propiónico.

La producción de los ácidos se confirma mediante cromato-
grafía en capa fina.

(j) Una mezcla de 2,9 g de 2-[2-(4-cloranilino)-5-benzoxa-
zoliil] propionato de etilo, 10 g de yoduro de litio seco,
25 0,4 g de cianuro sódico y 35 ml de metil etil cetona se
calienta a reflujo durante 18 horas. La disolución se di-
luye con agua y se hace alcalina con bicarbonato sódico.
La disolución se lava varias veces con cloroformo, se fil-
tra a través de una turunda "Supercel" y se acidifica con
30 ácido clorhídrico concentrado. El sólido obtenido se se-

1 para por filtración, se lava con agua y recristaliza a
partir de metanol acuoso, para obtener ácido 2-[2-(4-clor-
5 anilino)-5-benzoxazolil] propiónico en forma de polvo de
color de ante, punto de fusión 206-8 °C, que se caracteri-
za por espectroscopía IR, UV y de RMN y por microanálisis
que da: C 60,45 % H 4,31 % N 8,75 %. El $C_{16}H_{13}ClN_2O_3$
tiene C 60,66 % H 4,11 % N 8,85 %.

Ejemplo 5 .

10 (a) Una mezcla de 1,2 g de 2-(3-amino-4-hidroxifenil) pro-
pionato de etilo, 1 g de ácido mandélico y 50 ml de xile-
no se calienta utilizando un aparato de Dean y Stark.
Después de 24 horas, la disolución se evapora a sequedad
y el residuo se toma en cloroformo. Esta disolución se la-
15 va primero con disolución de hidróxido sódico, luego con
ácido clorhídrico y finalmente se seca sobre carbonato só-
dico. La disolución se evapora a sequedad para obtener
2-[2-(α -hidroxibencil)-5-benzoxazolil] propionato de etilo,
la estructura del cual se confirma por espectroscopía de
RMN.

20 De modo similar se preparan y caracterizan los
siguientes ésteres:

(b) 2-[2-(α -metoxibencil)-5-benzoxazolil] propanoato de etilo

(c) 2-[2-(α -hidroxi-3,4-diclorobencil)-6-benzoxazolil] ace-
tato de etilo

25 (d) 2-[2-(α -hidroxi-4-clorobencil)-6-benzoxazolil] propanoa-
to de etilo

(e) 2-[2-(α -hidroxibencil)-5-benzoxazolil] acetato de etilo

(f) Una mezcla de 10 g de 3-amino-4-hidroxifenil propiona-
to de etilo, 9,33 g de ácido 4-cloromandélico y 150 ml de
30 xileno se calientan a reflujo durante 22 horas y el agua

1 que se forma se extrae usando un aparato de Dean y Stark.
La disolución se evapora a sequedad y el residuo se disuel-
ve en éter. La disolución se lava con hidróxido sódico,
5 ácido clorhídrico y agua, luego se agita con carbón vege-
tal y sulfato sódico anhidro, se filtra y evapora a seque-
dad. El aceite residual, 15 g, se disuelve en una pequeña
cantidad de cloroformo y se cromatografía en una columna
de gel de sílice, usando cloroformo como disolvente elu-
yente; las primeras fracciones que contienen un compuesto
10 carbonilo se desprecian. El producto impuro obtenido se
purifica utilizando placas de cromatografía en capa fina
preparativa de sílice para obtener 2-[2(α -hidroxi-4-clo-
robencil)-5-benzoxazolil] propionato de etilo en forma de
una goma, $N_D^{21,4}$ 1,5681. La estructura se confirma median-
te espectroscopía IR, UV y de RMN y por microanálisis que
15 da C 62,54 % H 5,20 % N 3,79 %. El $C_{19}H_{18}ClNO_4$ tiene
C 63,4 % H 5,01 % N 3,89 %.

Ejemplo 6

(a) Una mezcla de 10 g de 3-amino-4-hidroxihidratroponitri-
20 lo, 14 g de ácido mandélico y 300 ml de xileno se calien-
tan durante 24 horas usando un aparato de Dean y Stark.
La disolución se separa por filtración, se evapora a se-
quedad y el residuo se disuelve en cloroformo. La disolu-
ción se lava con ácido y con base, se seca sobre carbonato
25 sódico y se eluye a través de una columna de gel de sílice
con éter para obtener 2-[2(α hidroxibencil)-5-benzoxazolil]
propionitrilo, la estructura del cual se confirma mediante
espectroscopía de RMN.

De modo similar se preparan y caracterizan los si-
30 guientes nitrilos:-

- 1 (b) 2-[2-(α -metoxibencil)-5-benzoxazolil] propionitrilo
(c) 2-[2-(α -hidroxi-4-clorobencil)-5-benzoxazolil] propio-
nitrito
nitrito
5 (d) 2-[2-(α -hidroxi-3,4-diclorobencil)-6-benzoxazolil] ace-
tonitrilo
(e) 2-[2-(α -hidroxi-4-clorobencil)-6-benzoxazolil] propioni-
trilo
(f) 2-[2-(α -hidroxibencil)-5-benzoxazolil] acetónitrilo.

Ejemplo 7

10 Por hidrólisis de los ésteres del Ejemplo 5 usan-
do el método del Ejemplo 2 o por hidrólisis de los nitri-
los del Ejemplo 6 usando el método del Ejemplo 4, se ob-
tienen los siguientes ácidos:-

- (a) ácido 2-[2-(α -hidroxibencil)-5-benzoxazolil] propiónico
15 (b) ácido 2-[2-(α -metoxibencil)-5-benzoxazolil] propiónico
(c) ácido 2-[2-(α -hidroxi-3,4-diclorobencil)-6-benzoxazo-
lil] acético
(d) ácido 2-[2-(α -hidroxi-4-clorobencil)-5-benzoxazolil]
propiónico
20 (e) ácido 2-[2-(α -hidroxi-4-clorobencil)-6-benzoxazolil]
propiónico
(f) ácido 2-[2-(α -hidroxibencil)-5-benzoxazolil] acético

El microanálisis llevado a cabo sobre los ácidos anterio-
res da de completo acuerdo con las estructuras esperadas.

25 Ejemplo 8

- (a) Una disolución de 5 g de 2-[2-(α -hidroxi-4-clorobencil)-
5-benzoxazolil] propionato de etilo en 25 ml de ácido acé-
tico glacial se añade lentamente a una disolución agitada
de 1,4 g de trióxido de cromo en 75 ml ácido acético gla-
30 cial. Se aumenta lentamente la temperatura de la mezcla

1 de reacción hasta 115 °C y se mantiene a esta temperatura
durante 30 minutos. La disolución se evapora a un pequeño
volumen y el residuo se diluye con agua y se extrae con
5 cloroformo. La disolución de cloroformo se seca sobre sul-
fato sódico anhidro y se evapora para obtener un aceite
que se purifica parcialmente utilizando placas de cromato-
grafía en capa fina. El aceite así obtenido se tritura con
10 40-60 ml de éter de petróleo para obtener 2-[2-(4-cloroben-
zoil)-5-benzoxazolil] propionato de etilo en forma de un
sólido blanco, punto de fusión 66-7 °C. La estructura se
confirma por espectroscopía IR, UV, y de RMN y por microa-
nálisis que da C 64,01 % H 4,64 % N 4,11 %. El $C_{19}H_{16}$
 $ClNO_4$ tiene C 63,78 % H 4,48 % N 3,92 %.

15 Del mismo modo, por oxidación de los α -hidroxibencil
compuestos del Ejemplo 7, se obtienen los otros ben-
zoil compuestos siguientes:-

- (b) ácido 2-(2-benzoil-5-benzoxazolil) propiónico
- (c) ácido 2-[2-(3,4-diclorobenzoil)-6-benzoxazolil]acético
- (d) ácido 2-[2-(4-clorobenzoil)-5-benzoxazolil] propiónico
- 20 (e) ácido 2-[2-(4-clorobenzoil)-6-benzoxazolil] propiónico
- (f) ácido 2-(2-benzoil-5-benzoxazolil) acético
- (g) Los compuestos de benzoilo de los Ejemplos 8(b) a (f)
también se preparan a partir de los α -hidroxibencil com-
puestos del Ejemplo 7 utilizando dióxido de manganeso como
25 agente oxidante. Los compuestos de los Ejemplos (b) a (g)
se caracterizan por cromatografía en capa fina

Ejemplo 9

30 Por acilación de los α -hidroxibencil compuestos
del Ejemplo 7 utilizando cloruro de acetilo, la acilación
se lleva a cabo en presencia de bicarbonato sódico y en

1 tolueno como disolvente, se obtienen los siguientes α -acetoxibencil compuestos:-

(a) ácido 2-[2-(α -acetoxibencil)-5-benzoxazolil] propiónico

(b) ácido 2-[2-(α -acetoxi-3,4-diclorobencil)-6-benzoxazolil] acético

(c) ácido 2-[2-(α -acetoxi-4-clorobencil)-5-benzoxazolil] propiónico

(d) ácido 2-[2-(α -acetoxi-4-clorobencil)-6-benzoxazolil] propiónico

10 (e) ácido 2-[2-(α -acetoxibencil)-5-benzoxazolil] acético.

El microanálisis de los compuestos anteriores está de acuerdo con las estructuras esperadas para ellos.

Ejemplo 10

15 (a) 28,0 g de cloruro de fenil acetilo se añaden durante 20 minutos a una disolución fría agitada de 29,0 g de 2-(3-amino-4-hidroxifenil) propionitrilo en 200 ml de piridina anhidra a 0-3 °C. Después que la adición es completa, se calienta la mezcla a 100 °C durante 1 hora. Después de la evaporación a presión reducida, se separa 2-(3-fenil-
20 acetamido-4-hidroxifenil) propionitrilo en forma de un aceite.

Este aceite se separa y luego se hierve 30 minutos durante los cuales la temperatura del vapor por encima del aceite aumenta a 200 °C. Por enfriamiento solidifica el residuo. La recristalización del sólido a partir de metanol produce 2-(2-bencil-5-benzoxazolil) propionitrilo el cual se demuestra que es puro mediante cromatografía en capa fina.

25 De modo similar se preparan y caracterizan los nitrilos siguientes:-
30

- 1 (b) 2-[2-(4-clorobencil)-5-benzoxazolil] propionitrilo
(c) 2-[2-(4-clorobencil)-5-benzoxazolil] acetónitrilo
(d) 2-[2-(4-clorobencil)-6-benzoxazolil] acetónitrilo
(e) 2-[2-(4-clorobencil)-6-benzoxazolil] propionitrilo
5 (f) 2-(2-bencil-6-benzoxazolil) acetónitrilo
(g) 2-[2-(3,4-diclorobencil)-5-benzoxazolil] propionitrilo
(h) 2-[2-(4-fluorobencil)-5-benzoxazolil] propionitrilo.

Ejemplo 11

Se repite el Ejemplo 1(a) con la excepción de que:

- 10 (a) ácido fenilacético
(b) anhídrido fenilacético
(c) fenil acetamida, y
(d) bencil hidrazona,

15 se usan en vez del cloruro de fenil acetilo como agente ciclante.

En cada caso, se demuestra que se ha formado 2-(2-bencil-5-benzoxazolil propionato de etilo mediante cromatografía en capa fina.

Ejemplo 12

- 20 (a) Se añaden lentamente 3,1 g de 4-clorofenilisocianato a una disolución agitada de 3,3 g de 2-(3-amino-4-hidroxifenil) propionitrilo en 35 ml de xileno a temperatura ambiente. Cuando la adición es completa se añaden 250 mg de ácido p-toluensulfónico, y la disolución se calienta
25 a reflujo usando un aparato de Dean y Stark. Una vez fría la disolución se lava con disolución acuosa de bicarbonato sódico y se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza para obtener 2-[2-(4-cloranilino)-5-benzoxazolil] propionitrilo en forma de un sólido cremoso que se caracteriza por espectroscopía de RMN
30

1 (b) De modo similar se prepara:

2-(2-anilino-5-benzoxazolil) propionitrilo

5 En los siguientes ejemplos de preparaciones farmacéuticas de la presente invención, el término "medicamento" se utiliza para indicar el compuesto ácido 2-(2-bencil-5-benzoxazolil) propiónico. Este compuesto puede, por supuesto, ser sustituido por cualquier otro compuesto activo de fórmula I y la cantidad de medicamento puede ser aumentada o disminuida dependiendo del grado de actividad del medicamento usado.

10

Ejemplo 13

Pastillas que contienen 100 mg cada una de medicamento se preparan como sigue:

15

Medicamento	100 mg
Almidón de patata	38 mg
Lactosa	25 mg
Etilcelulosa (disolución al 20% en alcohol industrial)	2 mg
Acido algínico	7 mg
Estearato magnésico	1 mg
20 Talco	2 mg

Total 175 mg

25

El medicamento, almidón y lactosa se pasan a través de un tamiz N° 44 mallas B.S.S. y se mezclan íntimamente. La disolución de etilcelulosa se mezcla con los polvos resultantes que a continuación se pasan a través de un tamiz N° 12 mallas B.S.S. Los gránulos formados se secan a 50-60 °C y a continuación se pasan a través de un tamiz N° 16 mallas B.S.S. El ácido algínico, el estearato de magnesio y el talco, previamente pasados a través de

30

1 de un tamiz Nº 60 mallas B.S.S., se añaden a los gránulos, se mezcla y comprime en una máquina de hacer pastillas para fabricar pastillas de 175 mg de peso cada una.

Ejemplo 14

5 Cápsulas que contienen 200 mg de medicamento cada una se preparan como sigue:

Medicamento	200 mg
Lactosa	48 mg
Estearato de magnesio	2 mg

10 El medicamento, el estearato de magnesio y la lactosa se pasan a través de un tamiz Nº 44 mallas B.S.S. y se envasan en cápsulas de gelatina dura en cantidades de 250 mg.

Ejemplo 15

15 Disoluciones inyectables que contienen cada una 100 mg de medicamento por cada 5 ml de disolución se preparan como sigue:

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

25 El medicamento se suspende en el agua y la disolución de hidróxido sódico se añade gota a gota con agitación hasta que el medicamento está en disolución. Se ajusta el pH de la disolución entre 8,0 y 8,5, se esteriliza la disolución por filtración a través de un filtro a prueba de bacterias y se envasa en ampollas de vidrio previamente esterilizadas que son cerradas herméticamente a continuación en condiciones asépticas.

Ejemplo 16

30 Supositorios conteniendo cada uno 250 mg de medi-

1 camento se preparan como sigue:

Medicamento 250 mg
Aceite de teobroma hasta 2000 mg

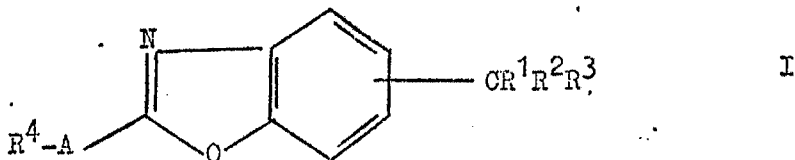
5 El medicamento se pasa a través de un tamiz N° 60
mallas B.S.S. y se suspende en el aceite de teobroma previa-
mente fundido usando el mínimo de calor necesario. A conti-
nuación se vierte la mezcla en un molde de supositorios de
capacidad nominal 2 g y se deja enfriar.

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

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para preparar un derivado del benzoxa-
zol de fórmula I:

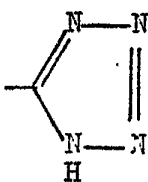
15



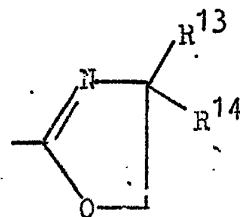
20

donde el radical $-CR^1R^2R^3$ está en la posición 5- o 6- del
nucleo de benzoxazol, R^1 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o haló-
geno, R^2 es hidrógeno, alquilo C_{1-6} , halógeno, hidroxilo, al-
coxi C_{1-6} , aciloxi C_{2-7} o $NR^{11}R^{12}$ donde R^{11} es hidrógeno o
alquilo C_{1-6} y R^{12} es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o acilo C_{2-7} ,
 R^3 es un radical nitrilo, carboxi o una sal, éster, amida
o ácido hidroxámico derivado de éste, o un radical de fórmula:

25



Ia

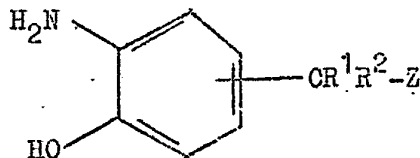


Ib

30

1 donde R^{13} y R^{14} son independientemente hidrógeno, alquilo
 C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} , R^4 es fenilo opcionalmente sus-
 tituido en cualquier posición utilizable por uno o mas al-
 quilsulfonilo C_{1-6} , alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo
 5 C_{1-6} , acilo C_{2-7} , nitro, amino, hidroxilo o halógeno u opcio-
 nalmente sustituido en dos posiciones adyacentes por meti-
 len- o etilendioxi, y A representa $-CH_2-$, $-CO-$, $-CHOR-$, o
 $-NR-$ donde R es hidrógeno, alquilo C_{1-6} o acilo C_{2-7} ; procedi-
 miento que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula

10



15 donde Z es el radical R^3 o es un radical transformable en
 R^3 , utilizando un agente ciclante capaz de ceder el radical
 R^4-A- necesario u otro radical que sea convertible en R^4-A- ,
 y conforme sea necesario transformar el compuesto resultante
 en el compuesto de fórmula I deseado.

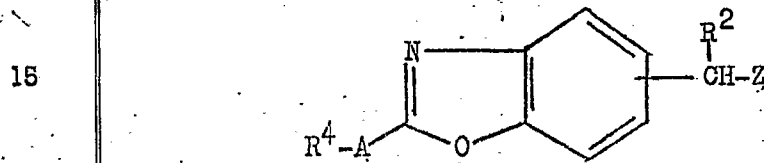
2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1,
 20 donde R^4 es fenilo sustituido en cualquier posición utili-
 zable por uno o dos radicales elegidos entre alquilo C_{1-4} ,
 alcoxi C_{1-4} , acilo C_{2-4} , alquilsulfonilo C_{1-4} , monohaloal-
 quilo C_{1-4} , trifluormetilo, halógeno, nitro, amino, hidro-
 xi, u opcionalmente sustituido en dos posiciones adyacentes
 25 por metilendioxi, A representa $-CH_2-$, $-CO-$, $-CHOR-$ o $-NR-$
 donde R es hidrógeno, metilo, etilo o acetilo, R^1 es hidró-
 geno, metilo, cloro o bromo, R^2 es hidrógeno, metilo, etilo,
 cloro, bromo, hidroxilo, alcoxi C_{1-4} , aciloxi C_{2-4} o $NR^{11}R^{12}$
 donde R^{11} es hidrógeno, metilo o etilo y R^{12} es hidrógeno,
 30 metilo, etilo o acetilo y R^3 es:

1 donde R¹⁵ es un radical alquilo que tiene de 1 a 4 átomos de carbono y M es un metal alcalino.

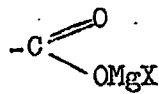
5 5. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes donde A representa el radical -CH₂-.

6. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, para preparar ácido 2-[2-bencil-5-benzoxazolil] propiónico o ácido 2-[2-(4-clorobencil)-5-benzoxazolil] propiónico.

10 7.- Un procedimiento para preparar un compuesto de fórmula II como el reivindicado en la reivindicación 3, que comprende la hidrólisis de un compuesto de fórmula V:



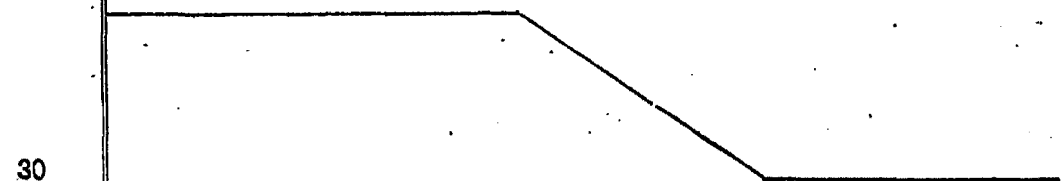
20 donde Z representa un radical nitrilo, éster, carboxilato, amido, de ácido hidroxámico, o un radical de fórmula:



donde X es un átomo de halógeno.

25 8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita:

"UN PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR UN DERIVADO DE BENZOAZOL"



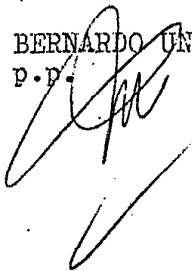
1

Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria Descriptiva que consta de cuarenta y tres páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 de Octubre de 1974

5

BERNARDO UNGRÍA
P.D.



10

15

20

25

30