

431500

Int. Cl. C.07 D // A.61K

MEMORIA DESCRIPTIVA

correspondiente a la solicitud de concesión de un.a

PATENTE DE INVENCION

SOLICITANTE: LILLY INDUSTRIES LIMITED.

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

ENUNCIADO: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE
UN DERIVADO DE BENZOAZOL"

Prioridad: Patente británica n.º 49258/73 del 23-10-73.

es

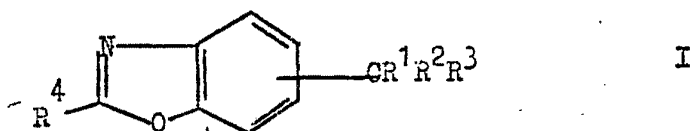
-1-

**POOR
QUALITY**

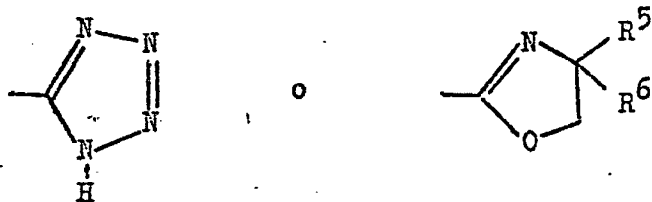
1 Esta invención se refiere a compuestos químicos heterocíclicos y mas particularmente a ciertos derivados nuevos de benzoxazol que son farmacológicamente activos y/o que se pueden utilizar como productos intermedios que se pueden utilizar en la preparación de compuestos que poseen actividad farmacológica.

5 El alcance de esta invención se extiende a procedimientos para preparar los compuestos de la invención, a composiciones farmacéuticas que contienen los compuestos farmacológicamente activos, y a métodos de tratamiento que comprenden la administración de una dosis eficaz de los compuestos activos o de composiciones farmacéuticas que comprenden los compuestos activos.

10 De acuerdo con la presente invención se proporcionan derivados nuevos del benzoxazol de fórmula:



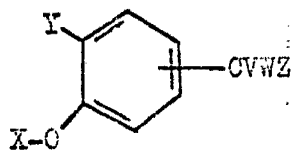
15 donde el radical $-CR^1R^2R^3$ está en la posición 5- o 6- del nucleo de benzoxazol, R^4 es un radical fenilo opcionalmente sustituido en cualquier posición utilizable por uno o mas alquilsulfonilo C_{1-6} , halógeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} haloalquilo C_{1-6} , nitro, acilo C_{2-7} , hidroxilo, amino, alquil-amino C_{1-6} o acilamino C_{2-7} u opcionalmente sustituido en dos posiciones adyacentes por metileno- o etilendioxi, R^3 es uno de los radicales



1 donde R⁵ y R⁶ son independientemente hidrógeno, alquilo
C₁₋₆ o hidroxialquilo C₁₋₆, y R¹ y R² son independiemen-
te hidrógeno o alquilo C₁₋₆, o R³ es un radical nitrilo, car-
boxi o una sal, éster, amida, o su derivado ácido hidroxá-
5 mico, o hidroximatilo o un éster del mismo, R¹ es un hidróge-
no, halógeno, o alquilo C₁₋₆, y R² es halógeno, hidroxí, a-
mino, alcoxi C₁₋₆, aciloxi C₂₋₇, alquilemino C₁₋₆, dial-
quilamino C₁₋₆, acilamino C₂₋₇, o N- alquilo C₁₋₆ acilamino
C₂₋₇.

10 El término "alquilo C₁₋₆" utilizado aquí signifi-
ca un radical alquílico 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-a-
milo, n-hexilo, 2-etilbutilo y 4-metilamilo. Del mismo modo
15 los términos "alcoxi C₁₋₆", "alquilsulfonilo C₁₋₆", "al-
quilemino C₁₋₆", "acilo C₂₋₇", "aciloxi C₂₋₇" y "acilamino
C₂₋₇" significan los ya citados radicales alquilo C₁₋₆ uni-
dos a través de un átomo de oxígeno o un radical -SO₂-,
-NH-, -CO-, -CO-O- o -CONH- respectivamente. Los términos
20 "hidroxialquilo C₁₋₆" y "haloalquilo C₁₋₆" usados aquí
significan los susodichos radicales alquilo C₁₋₆ sustituidos
por uno o mas hidroxí o átomos de halógeno respectivamente
tales como por ejemplo, clorometil, bromometil, trifluorme-
til, 2-clorocetil, 2-hidroxietil, pentafluoretíl, 3-hidroxí-
propil, 3-bromopropil, 2-clorobutil, 2-hidroxibutil, 4-bro-
mobutil, 2-(2-cloroetil)-3-cloropropil y 6-clorohexil.

25 La presente invención también aporta un procedi-
miento para preparar los susodichos compuestos de fórmula I
que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula:-



II

1
5
10
15
donde V, W y Z son respectivamente los radicales R^1 , R^2 y R^3 o, independientemente, pueden ser radicales que sean respectivamente transformables en los radicales R^1 , R^2 y R^3 , y en todo caso X es hidrógeno o el radical R^4CO- e Y es H_2N- o X es hidrógeno e Y es el radical $R^4CO-NH-$ o $R^4CH=N-$, siendo llevada a cabo la ciclación, en el caso de que X sea hidrógeno e Y sea H_2N- , en presencia de un agente ciclante capaz de ceder el radical R^4 necesario y cuando uno o mas de los radicales V, W y Z en el compuesto resultante no sean los mismos que los radicales R^1 , R^2 y R^3 , respectivamente, los citados radicales se conviertan en los radicales R^1 , R^2 , R^3 de manera convencional.

20
25
30
En la realización de la susodicha ciclación usando un compuesto de fórmula II en el cual X es hidrógeno e Y es H_2N- , se observa que, si uno o mas de los radicales V, W y Z son también capaces de reaccionar con el agente ciclante utilizado, la reacción puede producir una mezcla de productos mas bien que el compuesto deseado de fórmula I solo. Aunque los productos no deseados se pueden separar de la mezcla de la reacción, es evidentemente aconsejable utilizar un compuesto de fórmula II en el que V, W y Z sean radicales incapaces de reaccionar con el agente ciclante. Así, por ejemplo, en el caso de que Z sea un radical transformable en R^3 , Z es preferentemente hidrógeno o halógeno y si Z es uno de los radicales rodeados por R^3 , éste es preferentemente un radical nitrilo o un radical carboxi esterificado, hidroximetil esterificado, carboxamida

1 o carboxi salinizado.

La ciclación de un compuesto de fórmula II en el cual X es hidrógeno e Y es $R^4CO-NH-$ o en el cual X es R^4CO- e Y es H_2N- se puede llevar a cabo bajo el influjo del calor y/o en condiciones ácidas, por ejemplo en presencia de ácido clorhídrico o ácido polifosfórico. En caso de que X sea hidrógeno e Y sea $R^4CH=N-$, la ciclación se efectúa fácilmente por tratamiento con un agente oxidante tal como tetraacetato de plomo o peróxido de níquel.

10 Cuando se utiliza un compuesto de fórmula II en el cual X es hidrógeno e Y es H_2N- la ciclación se lleva a cabo normalmente mezclando el agente ciclante con el compuesto de fórmula II, normalmente en un disolvente adecuado que puede ser agua o un disolvente orgánico tal como piridina, a temperatura ambiente o mas baja seguido de aplicación de calor para completar la reacción. Ejemplos de agentes ciclantes que se pueden utilizar son compuestos de fórmula R^4COOH , $(R^4CO)_2O$, R^4COCl , R^4CONH_2 , $R^4CONHNH_2$, R^4CN , $R^4C(OR^7)=NH$, y $R^4CCL=NR^7$ donde R^7 es alquilo C_{1-4} .

20 Como se indicó antes, cuando uno o mas de los radicales V, W y Z no son los radicales R^1 , R^2 y R^3 respectivamente, la terminación de la etapa de ciclación tiene que ser seguida de la transformación en los radicales deseados R^1 , R^2 y/o R^3 . Como es bien sabido en la técnica, muchos tipos diferentes de radicales se pueden transformar en las funciones R^1 , R^2 y R^3 en los compuestos deseados de esta invención. No obstante, es preferible, a los propósitos de la presente invención que, si Z no es el radical R^3 , sea hidrógeno o halógeno. Si Z es hidrógeno, el compuesto resultante de la reacción de ciclación se puede halogenar del

25

30

1 modo convencional, por ejemplo usando cloro, cloruro de sul-
furilo, bromo o N-bromosuccinimida, preferentemente en pre-
sencia de un disolvente adecuado tal como tetracloruro de
5 cual Z es halógeno. Este compuesto o el mismo compuesto ob-
tenido directamente mediante la reacción de ciclación ante-
rior, se puede hacer reaccionar a continuación con un cia-
nuro de metal alcalino en un disolvente o diluyente adecua-
do, generalmente bajo el influjo del calor, para producir
10 un compuesto de fórmula I en el que R^3 es CN.

El último compuesto o el mismo compuesto obtenido
directamente mediante la reacción de ciclación anterior se
puede tratar a continuación de varias maneras para lograr
su transformación a otro compuesto de fórmula I. Por ejem-
15 plo, el nitrilo se puede hacer reaccionar con azida de a-
monio, la cual se forma preferentemente in situ en el medio
de la reacción, para producir un compuesto de la presente
invención donde R^3 es radical tetrazolilo. También el ni-
trilo se puede hacer reaccionar con un alcohol adecuado en
20 condiciones ácidas para producir un compuesto de fórmula I
en el que R^3 es un radical carboxi esterificado. También,
el nitrilo se puede hidrolizar, usando, por ejemplo, ácido
sulfúrico, para producir un compuesto de fórmula I en el
que R^3 es un radical carboxamido. La hidrólisis del nitrilo,
25 o la última carboxamida citada, con una base fuerte o un
ácido tal como ácido clorhídrico concentrado da lugar a la
formación de un compuesto de fórmula I en el cual R^3 es un
radical carboxi. Este compuesto se puede hacer reaccionar
con etanolamina o con un alquilo o un derivado hidroxialqui-
30 lo de éste para producir un compuesto de la invención en el

1 que R^3 es un radical oxazolinil u oxazolinil sustituido.
Un compuesto resultante de fórmula I en el que R^3 es carbo-
xi esterificado se puede transformar en un derivado del á-
cido hidroxámico por reacción con hidroxilamina. Un ácido
5 resultante de fórmula I, es decir, en el que R^3 es un radi-
cal carboxi o un éster de éste, se puede reducir fácilmente,
utilizando, por ejemplo, diborano o un hidruro metálico
complejo, para producir el correspondiente compuesto de
fórmula I en el que R^3 es hidroximetilo y el alcohol resul-
tante puede ser esterificado a continuación del modo con-
10 vencional, por ejemplo, por reacción con un ácido carboxí-
lico adecuado tal como un ácido alcanoico C_{2-4} .

Un ácido de fórmula I se puede neutralizar por tra-
tamiento con una base adecuada tal como un hidroxido de amo-
15 nio, de alquilamonio, de arilalquilamonio, de aluminio, de
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 una sal de este se pue-
de transformar en un éster por tratamiento con un alcohol
20 adecuado o con un haluro del radical del éster adecuado o
una sal de aquel haluro si el radical del éster contiene un
átomo de nitrógeno básico. Un éster de fórmula I puede hi-
drolizarse al correspondiente ácido o alcohol de fórmula I
por tratamiento con un agente hidrolítico adecuado tal como
25 una base o un ácido inorgánico. Un ácido de fórmula I o un
éster de este también se puede transformar en una amida de
fórmula I por reacción con amoníaco o con una amina prima-
ria o secundaria adecuada.

30 Un compuesto resultante de fórmula I en el

1 cual R^1 y/o R^2 es hidrógeno se puede alquilar para
producir el correspondiente de fórmula I en el que R^1 y/o
5 R^2 es alquilo C_{1-6} . La alquilación se puede llevar a cabo
por interacción de un derivado de metal alcalino del deri-
vado de benzoxazol adecuado con un haluro de alquilo tal
como, por ejemplo, yoduro de metilo o etilo.

Compuestos de fórmula I en los que R^1 es hidróge-
no o halógeno y R^2 es halógeno pueden, por ejemplo ser pre-
10 parados por reacción de los correspondientes compuestos
en los que R^1 y R^2 representan hidrógeno con un agente ha-
logenante adecuado, por ejemplo, N- bromosuccinimida. Los
compuestos de fórmula I en los que R^1 es hidrógeno y R^2
es halógeno se pueden hacer reaccionar, por ejemplo con
un alcohol para producir el correspondiente compuesto en el
15 que R^2 es alcoxi o se puede hidrolizar al correspondiente
hidroxicompuesto. Compuestos de fórmula I en los que R^2 es
alquilamino se pueden preparar, por ejemplo, a partir del
correspondiente compuesto de fórmula I en el que R^2 es hi-
drogeno, cuando R^3 es, por ejemplo, un radical nitrilo, por
20 reacción con la correspondiente amina. Los derivados hidro-
xi y amino pueden ser acilados posteriormente.

En el caso de los amino derivados se pueden ob-
tener monoacilo o diacil derivados.

En una situación en que pueda resultar difícil por
25 la vía anterior producir un compuesto de fórmula I en el
que los radicales R^4 y $-CR^1R^2R^3$ tienen los significados
deseados, se puede obtener un compuesto de fórmula I en
el que el radical R^4 no es el radical deseado, luego se rom-
pe el anillo de oxazol en el compuesto resultante, de mo-
30 do tal que se regenere un compuesto de fórmula II en el

1 cual X es hidrogeno e Y es H_2N^- ; por ejemplo por descompo-
sición con ácido clorhídrico concentrado a una temperatura
de unos $150^\circ C$, y el compuesto resultante de fórmula II se
recicla en presencia de un agente ciclante que aporta el
5 radical R^4 requerido.

Los compuestos de fórmula I en los cuales R^1 es
hidrogeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es halogeno, hidroxilo, o acilo-
xi C_{2-7} y R^3 es un radical nitrilo, carboxi o una sal,
éster, amida o derivado ácido hidroxámico de este, o hidro-
10 ximetilo o un éster de este, son productos intermedios
útiles no solo para la preparación de compuestos de fór-
mula I farmacologicamente activos de los definidos aquí sino
también para la preparación de los derivados de 2-fenilben-
zoxazol descritos y reivindicados en la Especificación de
15 la Patente Belga Nº 799.790. Estos últimos 2-fenilbenzoxa-
zoles se pueden preparar por hidrogenación de los compues-
tos intermedios de fórmula I, donde R^2 es halogeno, hidro-
xi o aciloxi C_{2-7} , utilizando como catalizador, por ejemplo
un metal del grupo VIII tal como platino.

20 Se comprendera que el alcance de la invención se
extiende no solo a un procedimiento completo para preparar
los compuestos nuevos de la invención según se describió
anteriormente sino también a las etapas de síntesis indi-
viduales según se describen aquí, y a las combinaciones de
25 dos o más de tales etapas de síntesis.

Se ha demostrado que los compuestos de fórmula I
tienen baja toxicidad y que poseen actividad analgesica,
antipiretica y/o antiinflamatoria; o, como ya se indicó
antes, se han encontrado útiles como productos intermedios
30 en la preparación de tales compuestos.

1 Las actividades anteriores se han demostrado en en-
sayos llevados a cabo en animales, normalmente en dosis
desde 0,1 a 250 mg/kg. En el tratamiento de las personas
la dosis administrada puede ser, por ejemplo, entre 0,1 y
5 25 mg/kg, pero por supuesto, se pueden utilizar dosis fue-
ra de este intervalo a discrección del tratamiento médico
del paciente. Los compuestos de fórmula I farmacológica-
mente activos se pueden administrar por las vías enteral
o parenteral y con este propósito normalmente se formulan
10 en composiciones farmacéuticas que comprenden la sustancia
activa asociada con al menos un excipiente farmacéutica-
mente aceptable de éste. Tales composiciones forman par-
te de esta invención y constan normalmente de la sustancia
activa mezclada con un excipiente, o diluida con un exci-
15 piente o envuelta o encapsulada por un portador en forma
de cápsula, bolsita, sello u otro recipiente. El portador
puede ser un material sólido, semi-sólido o líquido, que
sirve como un vehículo, excipiente, agente de revestimien-
to o medio para la sustancia activa. Algunos ejemplos de
20 portadores que se pueden utilizar son lactosa, dextrosa,
sacarosa, sorbitol, manita, almidón, goma acacia, fosfato
cálcico, parafina líquida, manteca de cacao, aceite de teo-
broma, alginatos, tragacanto, gelatina, metilcelulosa, po-
lioxietileno, monolaurato de sorbitán, hidroxibenzoato de
25 metilo o propilo, acetato italato de etilcelulosa, acetato
de acetilcelulosa de baja viscosidad, cera de parafina, cera
mineral, cera vegetal, goma vegetal, gomas de silicona ta-
les como goma de polidimetilsiloxano líquido, cloruro de
polivinilo plastificado o no plastificado, tereftalato de
30 polietileno plastificado, colágeno modificado, gel de po-

1 lieter hidrofílico de estructura entrelazada, alcohol polivinílico de estructura entrelazada o acetato de polivinilo parcialmente hidrolizado de estructura entrelazada.

5 Las composiciones de la invención se formulan ventajosamente en forma de dosis única que contiene 1 a 1000 mg. (preferiblemente 25 a 500 mg) de la sustancia activa. Ejemplos de formas de dosis única adecuada son pastillas, cápsulas de gelatina blanda o dura, microcápsulas y supositorios así como sistemas que liberan la droga comprendiendo el principio activo, contenido en un material polímero flexible no perforado a través del cual se puede liberar la droga lentamente por difusión. Generalmente, el término "en forma de dosis única" utilizado aquí significa una unidad física discreta que contiene la sustancia activa, generalmente mezclada con y/o envuelta por un portador farmacéutico, siendo la cantidad de la sustancia activa tal que normalmente se requiere una o mas unidades para una administración terapéutica sencilla.

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

25 Por supuesto que las composiciones de la presente invención se adaptarán a la vía particular de administración. Así, para administración oral, se pueden utilizar pastillas, píldoras, cápsulas, disoluciones o suspensiones; para administración parenteral, se pueden utilizar disoluciones o suspensiones de inyectables estériles; para admi-

30

1 nistración rectal, se pueden usar supositorios; y para ad-
ministración local, se pueden usar cremas, lociones o un-
güentos. Por supuesto que cualquiera de las composiciones
anteriores se puede formular en forma de cesión retardada
5 o sostenida en una forma bien conocida en la técnica.

Ejemplos de los nuevos derivados del benzoxazol de
la presente invención son los siguientes:

2-p-clorofenil-5-[1'-(5"-tetrazolil)etil] benzoxazol

10 2-p-clorofenil-5-[1'-(4",4"-dimetil-2"-oxazolinil-
2")etil] benzoxazol

2-bromo-2-(p-clorofenil-5-benzoxazolil) acetato de
etilo

2,2-dibromo-2-(p-clorofenil-5-benzoxazolil) acetato
de etilo

15 2-metoxi-2-(p-clorofenil-5-benzoxazolil) acetato de
metilo

2-metilamino-2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil) pro-
pionitrilo

20 ácido 2-metilamino-2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazo-
lil) propiónico

ácido N-acetil-2-metilamino-2-(2-p-clorofenil-5-
benzoxazol) propiónico

25 ácido 2-hidroxi-2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)
propiónico

y los correspondientes compuestos de 6-benzoxazolil.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención:

EJEMPLO 1

(a) 2-p-clorofenil-5-[1'-(5"-tetrazolil)etil] benzoxazol

30 Se añaden con enfriamiento durante 20 minutos 33,25 g,
0,19 moles, de cloruro de p-clorobencilo a una disolución

1 agitada de 28,35 g, 0,175 moles, de 2-(3-amino-4-hidroxifenil) propionitrilo en 200 ml de piridina seca a 0-3 °C.
Después que se completa la adición la mezcla se calienta
a 100 °C durante una hora. A continuación se evapora a presión reducida para obtener 2-(3-p-clorobenzamido-4-hidroxifenil)propionitrilo impuro en forma de un aceite. El aceite
5 se hierve durante 30 minutos, tiempo durante el cual la temperatura del vapor encima del aceite aumenta a 130 °C.
Por enfriamiento solidifica el residuo. La recristalización del sólido a partir de metanol produce 29/g de 2-(2'-p-clorofenil-5'-benzoxazolil) propionitrilo, punto de fusión
10 150-153 °C.

Análisis, calculado: C, 67,96; H, 3,92; N, 9,90

encontrado: C, 67,57; H, 3,96; N, 9,25.

15 Una mezcla de 5,1 g de 2-(2'-p-clorofenil-5'-benzoxazolil) propionitrilo, 1,31 g de azida sódica, 1,08 g de cloruro amónico y 20 ml de dimetilformamida se calienta a 125 °C durante 24 horas. La mezcla se evapora a sequedad y el residuo se agita con agua. El sólido se separa por
20 filtración y se recristaliza a partir de etanol. Esto produce 2,4 g del derivado de tetrazol, punto de fusión 232-234 °C.

Análisis, encontrado: C, 59,2; H, 4,0; N, 21,4; Cl, 11,1

[El $C_{16}H_{12}N_5OCl$ tiene: C, 59,0; H, 3,7; N, 21,5; Cl, 10,9%]

25

De modo similar se preparan:

- (b) 2-p-fluorfenil-5-[1'-(5"-tetrazolil)etil]benzoxazol
- (c) 2-(2,4-diclorofenil)-5-[1'-(5"-tetrazolil)etil]benzoxazol
- (d) 2-p-metilfenil-5-[1'-(5"-tetrazolil)etil]benzoxazol
- (e) 2-p-metoxifenil-5-[1'-(5"-tetrazolil)etil]benzoxazol
- 30 (f) 2-fenil-5-[1'-(5"-tetrazolil)etil]benzoxazol.

1 El microanálisis de los compuestos (b) a (f) está de completo acuerdo con los valores teóricos esperados.

EJEMPLO 2

5 (a) 2-(p-clorofenil-5-[1'-(4",4"-dimetil-2"-oxazolinil-2")-etil]benzoxazol

10 Se hierve a reflujo durante 2,5 horas una disolución de 28,3 g, 0,1 moles, de 2'-(2'-p-clorofenil-5'-benzoxazolil)propionitrilo (preparada como se describió en el Ejemplo 1) en 220 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla se vierte en un litro de mezcla hielo-agua. El ácido 2-(2'-p-clorofenil-5'-benzoxazolil) propiónico precipitado se separa por filtración y se lava con agua. El ácido seco pesa 25 g .

Análisis: C, 63,68; H, 4,00; N, 4,54;

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

Una mezcla de 3,5 g de ácido 2-(2'-p-clorofenil-5'-benzoxazolil) propiónico, 1,3 ml de 2-amino-2-metilpropanol y 70 ml de xileno se calienta usando un aparato de Dean y Stark para recoger el agua formada. Después de 24 horas, la disolución se evapora a sequedad y el residuo se cristaliza a partir de tolueno para obtener el compuesto del epígrafe.

De modo similar se preparan:

(b) 2-fenil-5-[1'-(4",4"-dimetil-2"-oxazolinil-2")etil]benzoxazol.

25 (c) 2-(2,4-diclorofenil)-5-[1'-(4",4"-dimetil-2"-oxazolinil-2")etil]benzoxazol

(d) 2-p-fluorfenil-5-[1'-(4",4"-dimetil-2"-oxazolinil-2")etil]benzoxazol

(e) 2-p-metilfenil-5-[1'-(4",4"-dimetil-2"-oxazolinil-2")etil]benzoxazol

30

1 (f) 2-p-metoxifenil-5-[1'-(4",4"-dimetil-2"-oxazolinil-2")
etil] benzoxazol

Los compuestos de los Ejemplos (b) a (f) anteriores se caracterizan por una combinación de cromatografía
5 en capa fina y microanálisis de C, H y N.

EJEMPLO 3

(a) 2-bromo-2-(p-clorofenil-5-benzoxazolil) acetato de etilo

10 Se calienta a reflujo durante dos horas una suspensión de 16,5 g de hidrocioruro de éter p-cloro-benzimidotílico y 12,53 g de ácido 3-amino-4-hidroxifenil acético en 75 ml de metanol. Después de dejar en reposo a temperatura ambiente durante la noche el producto sólido blanco se separa por filtración. La recristalización a partir de etanol produce ácido 2-(p-clorofenil)-5-benzoxazolilacético,
15 punto de fusión 241-242 °C.

Análisis, calculado: C, 62,61; H, 3,50; N, 4,86.

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

20 Se calienta a reflujo durante 38 horas una suspensión de 26 g de ácido 2-(p-clorofenil)-5-benzoxazolilacético y 4,6 g de ácido p-toluensulfónico en 156 ml de benceno seco y 78 ml de etanol absoluto. La evaporación produce un sólido que se disuelve en 2 l de acetato de etilo y se lava con 6x50 ml de una disolución acuosa saturada de bicarbonato sódico. La evaporación de la fase orgánica produce
25 24,1 g de 2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil) acetato de etilo en forma de un sólido; punto de fusión 133 °C.

30 Una suspensión de 19,68 g de 2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil) acetato de etilo, 10 g de N-bromosuccinimida y aproximadamente 20 mg de α -azoisobutironitrilo en 300 ml de tetracioruro de carbono seco se calienta a reflujo

1 bajo luz ultravioleta durante 29 horas. Después de enfriar
a temperatura ambiente, la mezcla se separa por filtración.
El filtrado se evapora hasta que de 27,4 g de una goma que
5 solidifica. La RMN indica la presencia de 2-bromo-(2-p-clo-
rofenil-5-benzoxazolil)acetato de etilo aproximadamente
10% molar. Una suspensión de 3,87 g de este compuesto de
bromo impuro, 0,15 g de N-bromosuccinimida y aproxima-
mente 20 mg de α -azoisobutironitrilo en 50 ml de tetraclo-
10 ruro de carbono seco se calienta a reflujo bajo la luz ul-
travioleta durante 21 horas más. Después de enfriar la
mezcla de reacción a temperatura ambiente y de separar por
filtración los sólidos no disueltos, se evapora la disolu-
ción de tetracloruro de carbono hasta obtener un aceite
pardo, que posteriormente solidifica. Este sólido se re-
15 cristaliza dos veces a partir de etanol para obtener 2,4
g de un sólido de color de ante, punto de fusión 81-82 °C.

Análisis: $C_{17}H_{10}BrClNO_3$

Calculado: C, 51,73; H, 3,31; N, 3,54; Br, 20,25

Encontrado: C, 51,45; H, 3,29; N, 3,50; Br, 20,46

20 Del mismo modo se preparan y caracterizan:

- (b) 2-bromo-2-(fenil-5-benzoxazolil) acetato de etilo
- (c) 2-bromo-2-(p-fluorfenil-5-benzoxazolil) acetato de etilo
- (d) 2-bromo-2-(2,4-diclorofenil-5-benzoxazolil) acetato de
etilo
- 25 (e) 2-bromo-2-(p-metoxifenil-5-benzoxazolil) acetato de
etilo
- (f) 2-bromo-2-(p-metilfenil-5-benzoxazolil)acetato de etilo

EJEMPLO 4

- (a) 2,2-dibromo-2-(p-clorofenil-5-benzoxazolil)acetato de
30 etilo

1 3,16 g del compuesto de bromo del Ejemplo 3 se
suspenden juntamente con 2,86g de N-bromosuccinimida y
aproximadamente 20 mg de α -azoisobutironitrilo en 4,5 ml
5 de tetracloruro de carbono seco y se calientan a reflujo
bajo luz ultravioleta durante 66 horas. Después de enfriar
a temperatura ambiente y filtrar para separar los sólidos
no disueltos, la disolución de tetracloruro de carbono se
evapora hasta que queda una goma que solidifica. El espec-
tro de RMN del sólido demuestra que éste es el producto
10 requerido.

De modo similar se preparan y caracterizan:

(b) 2,2-dibromo-2-(fenil-5-benzoxazolil) acetato de etilo

(c) 2,2-dibromo-2-(p-fluorfenil-5-benzoxazolil) acetato
de etilo

15 (d) 2,2-dibromo-2-(2,4-diclorofenil-5-benzoxazolil) aceta-
to de etilo

(e) 2,2-dibromo-2-(p-metoxifenil-5-benzoxazolil) acetato
de etilo

(f) 2,2-dibromo-2-(p-metilfenil-5-benzoxazolil) acetato
20 de etilo

EJEMPLO 5

(a) 2-metoxi-2-(p-clorofenil-5-benzoxazolil)acetato de meti-
lo

25 Se disuelven 0,23 g de sodio en 60 ml de metanol
seco y se añade esta disolución a 2,8 g de 2-bromo-2-(p-
clorofenil-5-benzoxazolil) acetato de etilo. La disolución
resultante se agita durante 68 horas a temperatura ambiente
y luego se evapora a 20 °C a vacío hasta obtener un aceite
residual. El aceite se agita con 50 ml de agua y se ajusta
30 el pH a 4 mediante adición de ácido acético glacial. La

1 suspensión resultante se extrae con 3x75 ml de éter. Se reu-
nen los extractos y se lavan con 3x25 ml de disolución sa-
turada de bisulfito sódico. Después de secar (SO_4Na_2), se
5 evapora la disolución etérea hasta que quedan 2,15 g de un
sólido gomoso. Se purifica 1 g por cromatografía para ob-
tener 0,4 g de un sólido ceroso, que posteriormente se re-
cristaliza a partir de tetracloruro de carbono y éter de
petroleo de 40-60°. El sólido resultante es el producto
requerido, punto de fusión 100-105 °C.

10 Del mismo modo se preparan y caracterizan mediante
microanálisis de C, H y N:

- (b) 2-metoxi-2-(fenil-5-benzoxazolil) acetato de metilo
(c) 2-etoxi-2-(p-fluorfenil-5-benzoxazolil) acetato de me-
tilo
15 (d) 2-metoxi-2-(2,4-diclorofenil-5-benzoxazolil) acetato
de metilo
(e) 2-metoxi-2-(p-metoxifenil-5-benzoxazolil) acetato de
metilo
(f) 2-metoxi-2-(p-metilfenil-5-benzoxazolil) acetato de me-
tilo
20

EJEMPLO 6

- (a) 2-metilamino-2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propio-
nitrilo

25 5 g de 2-(2'-p-clorofenil-5-benzoxazolil)propioni-
trilo y 50 ml de una disolución al 33 % de metilamina en
etanol a reflujo durante 24 horas producen el compuesto
metilamino esperado en forma de un aceite. La estructura
de este producto se confirma por cromatografía en capa fina.

30 De modo similar se prepararon y caracterizaron me-
diante cromatografía en capa fina los siguientes nitrilos.

- 1 (b) 2-metilamino-2-(2-p-fluorfenil-5-benzoxazolil)propio-
nitrito
- (c) 2-metilamino-2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propionitrilo
- (d) 2-metilamino-2-[2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxazolil]
5 propionitrilo

EJEMPLO 7

- (a) ácido 2-metilamino-2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)
propiónico

10 Se calientan a reflujo durante 3 horas 2,0 g del
nitrito del Ejemplo 6(a) y 20 ml de ácido clorhídrico con-
centrado. La disolución fría se trata con disolución de
OHNa al 50 % hasta que el pH es 5. Este produce el ácido
esperado que se prueba es puro por cromatografía en capa
fina.

15 Del mismo modo, se preparan por hidrólisis
de los nitrilos obtenidos en los Ejemplos 6(b) a (d) y se
caracterizan mediante cromatografía en capa fina los áci-
dos siguientes:

- 20 (b) ácido 2-metilamino-2-(2-p-fluorfenil-5-benzoxazolil)
propiónico
- (c) ácido 2-metilamino-2-(2-fenil-5-benzoxazolil)propiónico
- (d) ácido 2-metilamino-2-[2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxa-
zolil] propiónico

EJEMPLO 8

- 25 (a) ácido N-acetil-2-metilamino-2-(2-p-clorofenil-5-ben-
zoxazolil)propiónico

30 Se calientan a reflujo durante 1 hora 1 g del áci-
do del Ejemplo 7(a) y 10 ml de anhídrido acético y el exce-
so de anhídrido se evapora a presión reducida. La recrista-
lización del sólido a partir de etanol produce el compuesto

1 de N-acetil deseado. La cromatografía en capa fina está de acuerdo con la estructura esperada.

5 Del mismo modo se preparan y caracterizan mediante microanálisis de C, H y N los compuestos de N-acetilo siguientes:

- (b) ácido N-acetil-2-metilamino-2-(2-p-fluorfenil-5-benzoxazolil) propiónico.
- (c) ácido N-acetil-2-metilamino-2-(2-fenil-5-benzoxazolil) propiónico.
- 10 (d) ácido N-acetil-2-metilamino-2-[2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxazolil] propiónico.

EJEMPLO 9

- (a) ácido 2-hidroxi-2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil)acético

15 La reacción del 2-bromo-2-(p-clorofenil-5-benzoxazolil)acetato de etilo con disolución de hidróxido sódico produce el hidroxiaácido esperado. La formación del producto final se confirma por cromatografía en capa fina.

De modo similar se preparan y caracterizan los 2-hidroxicompuestos siguientes:

- 20 (b) ácido 2-hidroxi-2-(2-p-fluorfenil-5-benzoxazolil)acético
- (c) ácido 2-hidroxi-2-(2-p-clorofenil-5-benzoxazolil) propiónico.
- (d) ácido 2-hidroxi-2-[2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxazolil] propiónico
- 25 (e) ácido 2-hidroxi-2-(2-fenil-5-benzoxazolil) propiónico
- (f) ácido 2-hidroxi-2-(2-fenil-5-benzoxazolil)acético
- (g) ácido 2-hidroxi-2-[2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxazolil] propiónico.

EJEMPLO 10

(a) Cianhidrina de 2-p-clorofenil-6-benzoxazolilcarboxal-
dehido

Se calienta a reflujo en presencia de radiación U.
V. durante dos horas una suspensión de 40 g. de N-bromosuc-
cinimida en una disolución de 50 g. de 2-p-clorofenil-6-
metilbenzoxazol en 65 ml. de tetracloruro de carbono. La
disolución se filtra y se evapora a sequedad. El residuo
se cristaliza a partir de tetracloruro de carbono para ob-
tener bromuro de 2-p-clorofenil-6-benzoxazoliletilo.

Se calienta a reflujo durante 3 horas una mezcla
de 65 g. de este compuesto, 20 g. de hexamina, 25^o ml. de
ácido acético y 25^o ml. de agua. Se añaden 25^o ml. de áci-
do clorhídrico concentrado y se continua calentando a reflu-
jo durante una hora. Después de enfriar se separa el sólido
por filtración y se cristaliza para obtener 2-p-cloro-
fenil-6-benzoxazolilcarboxaldehido, punto de fusión 153°C.

Análisis: Encontrado: C, 65,6; H, 3,2; N, 5,6; Cl,
14,0.

El $C_{14}H_8ClNO_2$ tiene: C, 65,3; H, 3,1; N, 5,4; Cl,
13,8.

27,5 ml. de una disolución saturada de metabisulfi-
to sódico en agua se añade de modo regular a una suspensión
de 25g. de suspensión de 2-p-clorofenil-6-benzoxazolilcar-
boxaldehido en una disolución de 5 g. de cianuro sódico en
200ml. de agua. Después de agitar durante 3 horas se sepa-
ra el sólido por filtración y se recristaliza a partir de
acetato de etilo para producir cianhidrina de 2-p-clorofe-
nil-6-benzoxazolilcarboxaldehido, punto de fusión 178°C.

Análisis, encontrado: C, 63,3; H, 3,4; N, 9,6; Cl, 12,7

1 El $C_{15}H_9ClN_2O_2$ tiene: C, 53,3; H, 3,2; N, 9,8; Cl,
12,5.

De modo similar se preparan y caracterizan por microanálisis de C, H, N, las cianhidrinas siguientes:

5 (b) cianhidrina de 2-p-fluorfenil-6-benzoxazolilcarboxaldehido

(c) cianhidrina de 2-p-clorofenil-5-benzoxazolilcarboxaldehido

(d) cianhidrina de 2-fenil-5-benzoxazolilcarboxaldehido

10 (e) cianhidrina de 2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxazolilcarboxaldehido

EJEMPLO 11

(a) ácido 2-p-clorofenil-6-benzoxazolilglicólico

15 Se calienta en un baño de vapor durante una hora una disolución de 20 g. de cianhidrina de 2-p-clorofenil-6-benzoxazolilcarboxaldehido en 200 ml. de ácido clorhídrico concentrado. El sólido producido por dilución con agua se cristaliza a partir de ácido acético para obtener ácido 2-p-clorofenil-6-benzoxazolilglicólico, punto de fusión
20 222-4°C.

Análisis, encontrado: C, 59,6; H, 3,6; N, 4,7; Cl,
12,0

El $C_{15}H_{10}ClNO_4$ tiene: C, 59,3; H, 3,3; N, 4,6; Cl,
11,7

25 Las cianhidrinas de los Ejemplos 10(b) a (e) se hidrolizan de modo similar para producir:

(b) ácido 2-p-fluorfenil-6-benzoxazolilglicólico

(c) ácido 2-p-clorofenil-5-benzoxazolilglicólico

(d) ácido 2-fenil-5-benzoxazolilglicólico

30 (e) ácido 2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxazolilglicólico

1 El microanálisis de C, H, y N llevado a cabo sobre los ácidos anteriores esta en perfecta concordancia con sus estructuras esperadas.

EJEMPLO 12

5 (a) 2-p-clorofenil- α -metoxi-6-benzoxazolilacetato de metilo

10 Se agita durante 16 horas una mezcla de 4,4 g. de ácido 2-p-clorofenil-6-benzoxazolilglicólico, 6,6 g. de óxido de plata y 60 ml. de metanol. La disolución se filtra y evapora a sequedad. El residuo se cristaliza a partir de tetracloruro de carbono para producir 2-p-clorofenil- α -metoxi-6-benzoxazolilacetato de metilo, punto de fusión 131-2°C.

15 Análisis, encontrado: C, 61,3; H, 4,5; N, 4,1; Cl, 10,8

El $C_{17}H_{14}ClNO_4$ tiene C, 61,5; H, 4,3; N, 4,2; Cl, 10,7

De modo similar se preparan (y caracterizan por microanálisis) los α -metoxi compuestos siguientes:

20 (b) 2-p-clorofenil- α -metoxi-5-benzoxazolilacetato de metilo

(c) 2-(2,4-diclorofenil)- α -metoxi-5-benzoxazolilacetato de metilo

EJEMPLO 13

25 (a) ácido 2-p-clorofenil- α -metoxi-6-benzoxazolilacético

Se disuelven 4,0g. de 2-p-clorofenil- α -metoxi-6-benzoxazolilacetato de metilo en 50 ml. de dioxano y se añade una disolución de 0,7 g. de hidróxido sódico en agua. La disolución se agita durante 3 horas y luego se evapora a sequedad. El residuo se agita con ácido clorhídrico diluido durante 30 minutos. El sólido se separa por filtración

30

1 y se recristaliza a partir de agua-etanol para obtener
ácido 2-p-clorofenil- α -metoxi-6-benzoxazolilacético, punto
de fusión 164-6°C.

5 Análisis, encontrado: C, 60,3; H, 3,9; N, 4,6; Cl,
11,0

El $C_{16}H_{12}ClNO_4$ tiene C, 60,5; H, 3,8; N, 4,4; Cl,
11,2%

De modo similar se hidrolizan los ésteres de los
Ejemplos 12(b) y(c) para producir:

10 (b) ácido 2-p-clorofenil- α -metoxi-5-benzoxazolil acético

(c) ácido 2-(2,4-diclorofenil)- α -metoxi-5-benzoxazolil ace-
tico

La cromatografía en capa fina esta en completa con-
cordancia con las estructuras de los ácidos esperados.

15 EJEMPLO 14

(a) ácido 2-fenil-5-benzoxazolilacético

20 Se hidrogena durante 4 horas una disolución de 2g.
de α -hidroxi-2-fenil-5-benzoxazolilacetónitrilo en 30 ml.
de ácido acético que contiene paladio o carbón vegetal. El
catalizador se separa por filtración y la disolución se
evapora a sequedad. El residuo se recristaliza para obte-
ner ácido 2-fenil-5-benzoxazolilacético, punto de fusión
175°C.

De modo similar se preparan los siguientes ácidos:

25 (b) ácido 2-p-fluorfenil-5-benzoxazolilacético

(c) ácido 2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxazolilacético

(d) ácido 2-p-clorofenil-6-benzoxazolil acético

EJEMPLO 15

(a) ácido 2-p-clorofenil-5-benzoxazolilacético

30 Una disolución de 3 g. de α -bromo-2-p-clorofenil-

1 5-benzoxazolilacetato de metilo en 30 ml. de dioxano se
trata con disolución acuosa de hidróxido sódico 2N. La mez
cla se acidifica y se separa por filtración ácido α -bromo-
2-p-clorofenil-5-benzoxazolilacético impuro. Este sólido
5 se disuelve en 30 ml. de etanol y se añade paladio o car-
bon vegetal. La disolución se hidrogena durante 3 horas.
Se extrae el catalizador y la disolución se evapora a se-
quedad. El residuo se cristaliza para obtener ácido 2-p-
clorofenil-5-benzoxazolilacético, punto de fusión 241-242°C

10 De modo similar se preparan los ácidos siguientes:

- (b) ácido 2-p-clorofenil-6-benzoxazolilacético
- (c) ácido 2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxazolilacético
- (d) ácido 2-p-fluorfenil-5-benzoxazolilacético

EJEMPLO 16

- 15 (a) ácido α -acetoxi-2-p-clorofenil-5-benzoxazolilacéti-
co

Se calienta a reflujo durante 24 horas una mezcla
de 4 g. de ácido 2-p-clorofenil-5-benzoxazolilglicólico y
y 50 ml. de cloruro de acetilo. El residuo de evaporación
20 se cristaliza para obtener ácido α -acetoxi-2-clorofenil-5-
benzoxazolilacético puro.

Una disolución de 2,5 g. de este compuesto en 30
ml. de ácido acético que contiene paladio o carbon vegetal
se hidrogena durante dos horas. Se extrae el catalizador
25 y la disolución se evapora a sequedad. El residuo se cris-
taliza para obtener ácido 2-p-clorofenil-5-benzoxazolilacé-
tico puro de punto de fusión 241-2°C.

De modo similar se prepara:

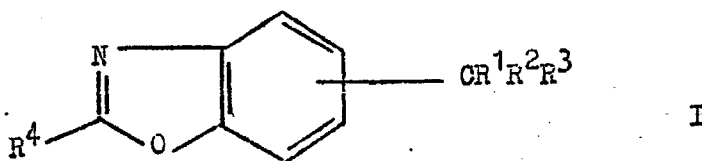
- (b) ácido 2-fenil-5-benzoxazolilacético de P.F. 175°C.
- 30 (c) ácido 2-(2,4-diclorofenil)-5-benzoxazolilacético

1 (d) ácido 2-(p-clorofenil-6-benzoxazolil) acético

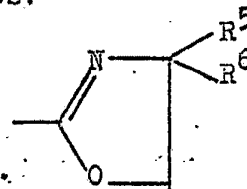
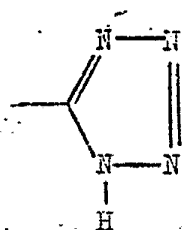
En resumen, la Patente de Invención que se solicita deberá recaer sobre las siguientes

REIVENDICACIONES

5 1. Un procedimiento de preparación de un derivado de benzoxazol de fórmula I:



10 donde el radical $-CR^1R^2R^3$ esta en la posición 5- o 6- del núcleo de benzoxazol, R^4 es un radical fenilo opcionalmente sustituido en cualquier posición utilizable por uno o más alquilsulfonilo C_{1-6} , halogeno, alquilo C_{1-6} , alcoxi C_{1-6} , haloalquilo C_{1-6} , nitro, acilo C_{2-7} , hidroxilo, amino, alquilamino C_{1-6} , o acilamino C_{2-7} u opcionalmente sustituido en dos posiciones adyacentes por metileno o etilendioxi, R^3 es uno de los radicales.

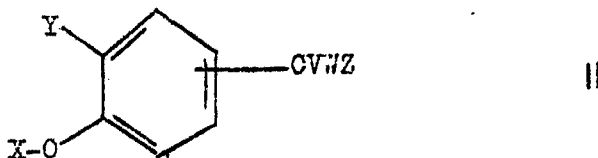


20 donde R^5 y R^6 son independientemente hidrógeno, alquilo C_{1-6} o hidroxialquilo C_{1-6} , R^1 y R^2 son independientemente hidrógeno o C_{1-6} ; o R^3 es un radical nitrilo, carboxi o una sal, éster, amido, o el derivado ácido hidroxámico de éste, o hidroximetil o un éster del mismo R^1 es hidrogeno, halógeno o alquilo C_{1-6} , y R_2 es halógeno, hidroxilo, amino, alcoxi C_{1-6} , aciloxi C_{2-7} , alquilamino C_{1-6} , dialquilamino C_{1-6} , acilamino C_{2-7} o N-alquilo C_{1-6} acilamino C_{2-7} ; procedimien

25

30

1 to que comprende la ciclación de un compuesto de fórmula:



5 donde V, W y Z son respectivamente los radicales R^1 , R^2 y R^3 o, independientemente, pueden ser radicales que son respectivamente convertibles en los radicales R^1 , R^2 y R^3 y o bien X es hidrógeno o el radical R^4CO- e Y es H_2N- o X es hidrógeno e Y es el radical $R^4CO-NH-$ o $R^4CH=N-$, siendo
10 llevada a cabo la ciclación en el caso en que X es hidrógeno e Y es H_2N- , en presencia de un agente ciclante capaz de ceder el radical R^4 requerido y cuando uno o mas de los radicales V, W y Z en el compuesto resultante no son los
15 mismos que los radicales R^1 , R^2 y R^3 , respectivamente, convirtiendo los citados radicales V, W y Z en los radicales R^1 , R^2 y R^3 del modo convencional.

2. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1 y donde V y W son R^1 y R^2 respectivamente.

20 3. Un procedimiento de acuerdo con las reivindicaciones 1 o 2 donde Z es R^3 .

4. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 3, donde R^1 es hidrógeno o alquilo C_{1-6} , R^2 es halógeno, hidróxi o aciloxi C_{2-7} y R^3 es un radical nitrilo o carboxi
25 o una sal, o un éster, anida o derivado ácido hidroxámico de éste.

5. Un procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4 adicionalmente caracterizado en que el compuesto de fórmula I en el cual R^2 es halógeno, hidróxi o aciloxi C_{2-7} se reduce para formar un compuesto en el que R^2 es hidrógeno.
30

1 6. Un procedimiento de preparación de un compuesto de fórmula I en el que R^2 es hidrógeno y R^3 es un radical nitrilo, carboxi o una sal, éster, amida o el derivado ácido hidroxámico de éste, que comprende la reducción de un compuesto de
5 fórmula I en el que R^2 es halógeno, hidroxilo, aciloxi C_{2-7} y R^3 es un radical nitrilo, carboxi o una sal, éster, amida, o el derivado ácido hidroxámico de éste.

7. Un procedimiento de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 donde R^4 es fenilo o halofenilo.

10 8. Se reivindica por último como objeto sobre el que ha de recaer la Patente de Invención que se solicita: "UN PROCEDIMIENTO DE PREPARACION DE UN DERIVADO DE BENZOXAZOL".

15 Todo conforme queda descrito y reivindicado en la presente Memoria descriptiva, que consta de veintiocho páginas mecanografiadas.

Madrid, 23 de octubre de 1974

BERNARDO UNGRIA

p.p.



20

25

30