

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 482.056	(12) A1
(13) FECHA DE PRESENTACION 29.6.79		

Concedido el Registro de ⁽¹⁴⁾ ~~patente~~ ⁽¹⁵⁾ ~~de~~ ⁽¹⁶⁾ ~~la~~ ⁽¹⁷⁾ ~~pre-~~ ⁽¹⁸⁾ ~~sentada~~ ⁽¹⁹⁾ ~~de~~ ⁽²⁰⁾ ~~la~~ ⁽²¹⁾ ~~pre-~~ ⁽²²⁾ ~~sentada~~ ⁽²³⁾ ~~de~~ ⁽²⁴⁾ ~~la~~ ⁽²⁵⁾ ~~pre-~~ ⁽²⁶⁾ ~~sentada~~ ⁽²⁷⁾ ~~de~~ ⁽²⁸⁾ ~~la~~ ⁽²⁹⁾ ~~pre-~~ ⁽³⁰⁾ ~~sentada~~ ⁽³¹⁾ ~~de~~ ⁽³²⁾ ~~la~~ ⁽³³⁾ ~~pre-~~ ⁽³⁴⁾ ~~sentada~~ ⁽³⁵⁾ ~~de~~ ⁽³⁶⁾ ~~la~~ ⁽³⁷⁾ ~~pre-~~ ⁽³⁸⁾ ~~sentada~~ ⁽³⁹⁾ ~~de~~ ⁽⁴⁰⁾ ~~la~~ ⁽⁴¹⁾ ~~pre-~~ ⁽⁴²⁾ ~~sentada~~ ⁽⁴³⁾ ~~de~~ ⁽⁴⁴⁾ ~~la~~ ⁽⁴⁵⁾ ~~pre-~~ ⁽⁴⁶⁾ ~~sentada~~ ⁽⁴⁷⁾ ~~de~~ ⁽⁴⁸⁾ ~~la~~ ⁽⁴⁹⁾ ~~pre-~~ ⁽⁵⁰⁾ ~~sentada~~ ⁽⁵¹⁾ ~~de~~ ⁽⁵²⁾ ~~la~~ ⁽⁵³⁾ ~~pre-~~ ⁽⁵⁴⁾ ~~sentada~~ ⁽⁵⁵⁾ ~~de~~ ⁽⁵⁶⁾ ~~la~~ ⁽⁵⁷⁾ ~~pre-~~ ⁽⁵⁸⁾ ~~sentada~~ ⁽⁵⁹⁾ ~~de~~ ⁽⁶⁰⁾ ~~la~~ ⁽⁶¹⁾ ~~pre-~~ ⁽⁶²⁾ ~~sentada~~ ⁽⁶³⁾ ~~de~~ ⁽⁶⁴⁾ ~~la~~ ⁽⁶⁵⁾ ~~pre-~~ ⁽⁶⁶⁾ ~~sentada~~ ⁽⁶⁷⁾ ~~de~~ ⁽⁶⁸⁾ ~~la~~ ⁽⁶⁹⁾ ~~pre-~~ ⁽⁷⁰⁾ ~~sentada~~ ⁽⁷¹⁾ ~~de~~ ⁽⁷²⁾ ~~la~~ ⁽⁷³⁾ ~~pre-~~ ⁽⁷⁴⁾ ~~sentada~~ ⁽⁷⁵⁾ ~~de~~ ⁽⁷⁶⁾ ~~la~~ ⁽⁷⁷⁾ ~~pre-~~ ⁽⁷⁸⁾ ~~sentada~~ ⁽⁷⁹⁾ ~~de~~ ⁽⁸⁰⁾ ~~la~~ ⁽⁸¹⁾ ~~pre-~~ ⁽⁸²⁾ ~~sentada~~ ⁽⁸³⁾ ~~de~~ ⁽⁸⁴⁾ ~~la~~ ⁽⁸⁵⁾ ~~pre-~~ ⁽⁸⁶⁾ ~~sentada~~ ⁽⁸⁷⁾ ~~de~~ ⁽⁸⁸⁾ ~~la~~ ⁽⁸⁹⁾ ~~pre-~~ ⁽⁹⁰⁾ ~~sentada~~ ⁽⁹¹⁾ ~~de~~ ⁽⁹²⁾ ~~la~~ ⁽⁹³⁾ ~~pre-~~ ⁽⁹⁴⁾ ~~sentada~~ ⁽⁹⁵⁾ ~~de~~ ⁽⁹⁶⁾ ~~la~~ ⁽⁹⁷⁾ ~~pre-~~ ⁽⁹⁸⁾ ~~sentada~~ ⁽⁹⁹⁾ ~~de~~ ⁽¹⁰⁰⁾ ~~la~~

L 1 SET. 1980

PATENTE DE INVENCION

MICROFILMADO

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 853.313 949.128	(32) FECHA 21.11.77 6.10.78	(33) PAIS E.U.A. E.U.A.
--	-----------------------------------	-------------------------------

(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL C07D 31/22, 31/24, 31/25, 31/26, 31/27, 31/28, 31/29, 31/30, 31/31, 31/32, 31/33, 31/34, 31/35, 31/36, 31/37, 31/38, 31/39, 31/40, 31/41, 31/42, 31/43, 31/44, 31/45, 31/46, 31/47, 31/48, 31/49, 31/50, 31/51, 31/52, 31/53, 31/54, 31/55, 31/56, 31/57, 31/58, 31/59, 31/60, 31/61, 31/62, 31/63, 31/64, 31/65, 31/66, 31/67, 31/68, 31/69, 31/70, 31/71, 31/72, 31/73, 31/74, 31/75, 31/76, 31/77, 31/78, 31/79, 31/80, 31/81, 31/82, 31/83, 31/84, 31/85, 31/86, 31/87, 31/88, 31/89, 31/90, 31/91, 31/92, 31/93, 31/94, 31/95, 31/96, 31/97, 31/98, 31/99, 31/100	(52) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA No 475.100
--------------------------	--	--

(54) TITULO DE LA INVENCION "UN METODO PARA PREPARAR ACIDOS 1,2-BENZISOXAZOLOXIACETICOS".
--

(71) SOLICITANTE (ES) HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT	(71) SOLICITANTE (ES) (HOE 77/F 277 Div.II)
---	--

DOMICILIO DEL SOLICITANTE D-6230 Frankfurt Main 80, R.F.A.

(72) INVENTOR (ES) Gregory Michael Shutske, Linda Louise Setescak y Richard Charles Allen
--

(73) TITULAR (ES)

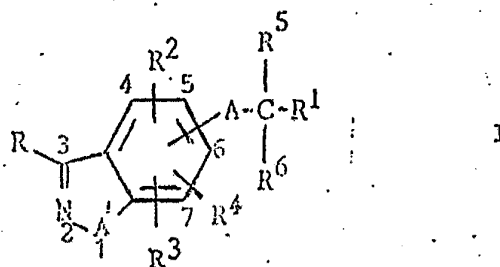
(74) REPRESENTANTE DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ	(74) REPRESENTANTE (P. - 72.368)
---	-------------------------------------

bcp.

POOR QUALITY

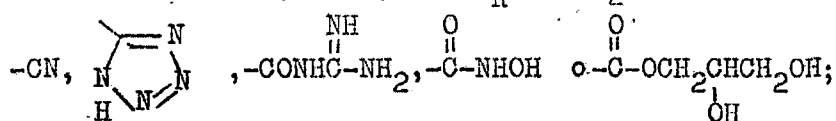
Este invención se refiere a nuevos ácidos
1,2-benzisoxazoloxiscéticos y compuestos relacionados que
son útiles como diuréticos, uricosúricos e hipertensores,
a métodos para su preparación y a composiciones farmacéu-
ticas que contienen tales compuestos como ingrediente ac-
tivo.

Los compuestos de esta invención pueden
ser representados por la fórmula general



en la que R es hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior,
alquino inferior, cicloalcoholo, cicloalqueno,
bicicloalcoholo, tricicloalcoholo, cicloalcoholo alcoholo
inferior, cicloalqueno alcoholo inferior, naftilo,

tienilo, furilo, pirrolilo, piridilo, o piridil-N-óxido;
R¹ es un grupo carboxilo libre o esterificado de 1 a 8 á-
tomos de carbono, -COZ, -CON $\begin{matrix} R^7 \\ \diagup \\ R^8 \end{matrix}$, -CH₂OH, -CHO, -CH(OR⁹)₂,



R^2 , R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno de ellos puede ser hidrógeno, halógeno o alcoholo inferior; X es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoholo(inferior) tio, alcoxi inferior, hidroxí, trifluorometilo, nitro, amino o acilamino; R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 , iguales o diferentes pueden ser cada uno hidrógeno, o alcoholo inferior; A y A' son iguales o diferentes y pueden ser O ó S; Z es cloro, bromo o flúor; y m y n son iguales o diferentes y cada uno puede ser el número entero 1, 2 ó 3. También se encuentran incluidos dentro de la extensión de la presente invención las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos antes indicados, que son capaces de formar las mismas.

Algunos de los compuestos dentro de la extensión de esta invención tienen mayor actividad farmacéutica que otros. Algunos de los últimos, tales como aquellos en que R^1 es un grupo carboxilo esterificado CN, CH_2OH ó CHO son, no obstante, deseables como intermedios para la preparación de los compuestos más activos. Según se ha indicado antes, R puede ser un grupo heterocíclico tal como tienilo, furilo, pirrolilo o piridilo, así como un grupo alifático o carbocíclico. Un grupo preferido de compuestos es el constituido por aquellos en que R es un anillo aromático en particular un anillo de fenilo que tiene un substituyente en orto, en particular un átomo de

halógeno, preferiblemente fluoro con respecto a la posición de unión a la estructura de anillo global. Otro grupo preferido de compuestos es el constituido por aquellos en que R¹ es un grupo carboxilo que puede estar esterificado por un grupo alcoxi inferior o un grupo bencilo. También son preferidos aquellos compuestos en que A y A' representan cada uno oxígeno.

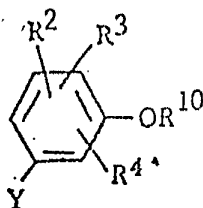
En las definiciones anteriores y a lo largo de toda esta Solicitud de Patente las expresiones siguientes tienen los siguientes significados:

"tienilo, furilo, pirrolilo o piridilo" significa radicales sin substituir y substituidos en donde los substituyentes son halógeno o alcohol inferior; "inferior" significa de 1 a 4 átomos de carbono; "cicloalcoholo" significa un anillo carbocíclico saturado de 3 a 8 átomos de carbono; "biciclo- y tricicloalcoholo", respectivamente, significan sistemas de anillos bi- y tricarbocíclicos que contienen de 7 a 10 átomos de carbono; y "cicloalqueno" significa un anillo carbocíclico insaturado de 5 a 8 átomos de carbono.

Las sales fisiológicamente aceptables de esta invención, incluyen aquellas formadas con una base de un metal alcalino o alcalino térreo o con una base orgánica no tóxica tal como etanolamina, dietanolamina o N-metil glucamina.

Los compuestos de la presente invención pueden ser preparados mediante una de las siguientes series de reacciones de varias etapas en que, al menos que se indique de otro modo, R, R¹ a R⁸, X, m y n son como se ha definido anteriormente, e Y es cloro o flúor, y temperatura ambiente significa aproximadamente 20-25°C.

a₁. Un fenol o alcoxibenceno de fórmula

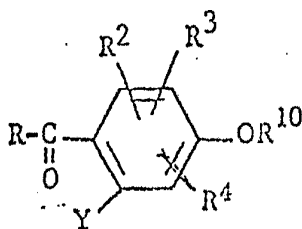


II

en la que R¹⁰ es hidrógeno o alcohol inferior, se hace reaccionar en condiciones de Friedel-Crafts con un haluro de ácido de fórmula




en la que R es como se ha definido antes y Z es cloro, bromo ó flúor, para proporcionar un compuesto de fórmula

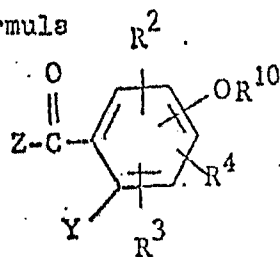


III

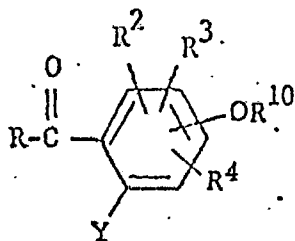
Un método preferido lleva consigo el uso de 1,2-dicloroetano como disolvente y cloruro de aluminio como el catalizador de Friedel-Crafts.

a₂) Un compuesto de fórmula R-H, en la que

R es $(X)_m$  tienilo, pirrolilo o furilo, se hace reaccionar bajo condiciones de Friedel-Crafts, con un haluro de ácido de fórmula



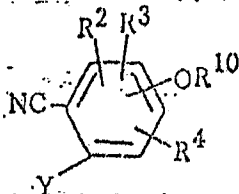
en la que Y, Z y R^{10} son como se ha definido en la secuencia A, anterior, para proporcionar un compuesto de fórmula



Un método preferido lleva consigo el uso de 1,2-dicloroetano como disolvente y cloruro de aluminio como catalizador de Friedel-Crafts.

a₃) Un compuesto de fórmula

a₃) A compound of the formula

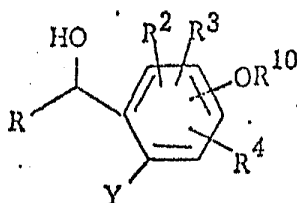


en la que R^{10} es alcoholo inferior, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula R-MgZ ó R-Li donde R no es hidrógeno, seguido de hidrólisis para proporcionar un compuesto

de Fórmula IIIa.

Condiciones preferidas incluyen el uso de tetrahidrofurano como disolvente, a una temperatura de -70°C a temperatura ambiente.

a₄) Un compuesto de Fórmula IIIa en la que R es hidrógeno y R¹⁰ es alcoholo inferior se hace reaccionar según el Método a₃) para proporcionar un compuesto de fórmula



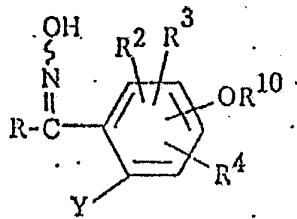
donde R no es hidrógeno.

a₅) Se oxida un compuesto como se prepara en el Método a₄) proporcionando un compuesto de Fórmula IIIa en donde R no es hidrógeno. Un método tal implica el uso de trióxido de cromo en ácido acético glacial.

a₆) Un compuesto de Fórmula III ó IIIa en que R¹⁰ es alcoholo inferior, puede ser desalcoholado por métodos conocidos en la técnica para obtener el compuesto III ó IIIa correspondiente en que R¹⁰ es hidrógeno. Un método tal implica tratamiento con cloruro de aluminio en benceno.

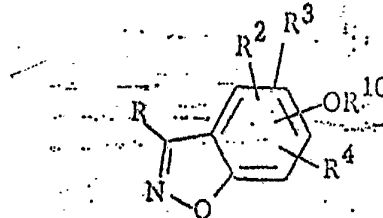
a₇) Un compuesto de Fórmula III ó IIIa se trata con clorhidrato de hidroxilamina en un disolvente

tal como piridina para proporcionar el correspondiente compuesto de fórmula



VI

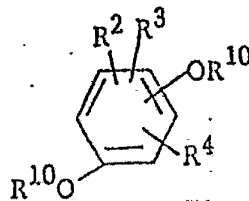
10 a₈) Un compuesto de Fórmula VI se cicli-
sa por tratamiento con una base en presencia de un disol-
vente a una temperatura comprendida entre la temperatura
ambiente y la de reflujo del medio de reacción para propor-
cionar el correspondiente compuesto bicíclico de fórmula



VII

Un método preferido de ciclización utiliza la base hidru-
ro de sodio en la mezcla disolvente dimetilformamida-ben-
ceno, a reflujo.

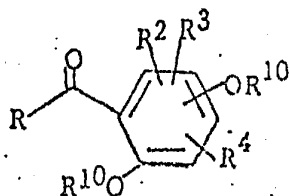
20 a₉) Un difenol o dialcoxibenceno de fó-
mula




VIII

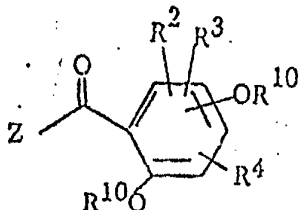
en la que R², R³, R⁴ y R¹⁰ son como se ha definido ante-
riormente, se hace reaccionar según el procedimiento del

Método a₁) para proporcionar un compuesto de fórmula



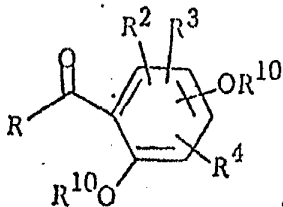
IX

a₁₀) Un compuesto de fórmula R-H en que R es (X)_m  tienilo, pirrolilo ó furilo, se hace reaccionar bajo condiciones de Friedel-Crafts con un haluro de ácido de fórmula



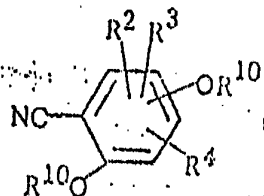
X

en la que Z y R², R³, R⁴ y R¹⁰ son como se ha definido anteriormente para proporcionar un compuesto de fórmula



XI

a₁₁) Un compuesto de fórmula

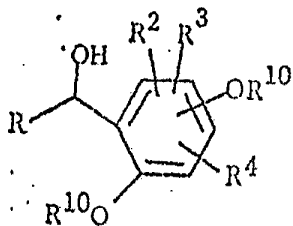


XII

en la que R¹⁰ es alcoholo inferior, se trata según el Método a₃) para producir el compuesto correspondiente de fórmula XI.

a₁₂) Un compuesto de Fórmula XI en donde R es hidrógeno y R¹⁰ es alcoholo inferior, se hace reaccionar

ner según el Método a₃) para proporcionar un compuesto de fórmula



XIII

en la que R no es hidrógeno.

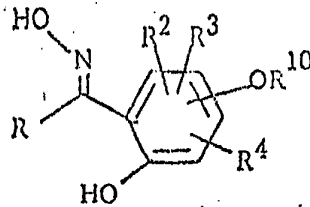
a₁₃) Se oxida un compuesto como se prepara en el Método a₁₂) para proporcionar un compuesto de fórmula XI en donde R no es hidrógeno. Un método tal lleva consigo el uso de trióxido de cromo en ácido acético glacial.

a₁₄) Un compuesto de fórmula XI en el que R¹⁰ es alcoholo inferior puede ser desalcoholado selectivamente para proporcionar el correspondiente compuesto V en el que R¹⁰ en posición orto respecto al grupo carbonilo, es hidrógeno o está desalcoholado completamente, proporcionando un compuesto como se describe en la fórmula XI, en la que ambos grupos R¹⁰ son hidrógeno.

El primer procedimiento puede ser efectuado mediante el uso de un equivalente de cloruro de aluminio, el último mediante dos equivalentes, ocurriendo ambos procesos en disolventes tales como benceno.

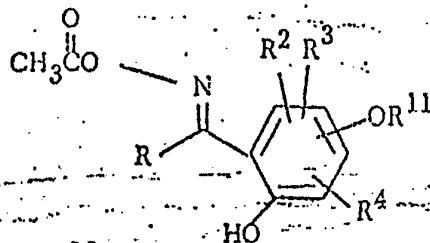
a₁₅) Un compuesto de fórmula XI en donde por lo menos el R¹⁰ que está en posición orto respecto al grupo carbonilo es hidrógeno, se trata según el procedi-

miento del Método g para proporcionar un compuesto de fórmula



XIV

a₁₆) Un compuesto de fórmula XIV se acetila para proporcionar un compuesto de fórmula

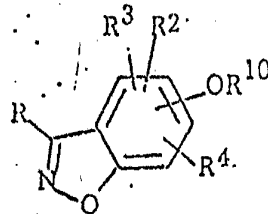


XV

en donde R¹¹ es hidrógeno, alcoholo inferior o acetilo.

Un método preferido utiliza anhídrido acético como reactivo y disolvente.

a₁₇) Se cicliza un compuesto de fórmula XV por tratamiento con una base en presencia de un disolvente a una temperatura comprendida entre la ambiente y la del reflujo de la mezcla de reacción, para proporcionar el correspondiente compuesto bicíclico

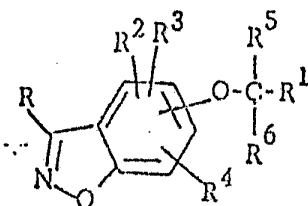


VII

a₁₈) Un compuesto de fórmula VII en donde

R^{10} es alcoholo inferior, puede ser desalcoholado para proporcionar el compuesto correspondiente en que R^{10} es hidrógeno. Un método preferido es el tratamiento con clorhidrato de piridina a 170-200°C.

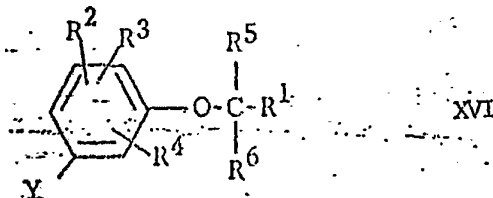
5
 a₁₉) Un compuesto de fórmula VII en donde R^{10} es hidrógeno, se hace reaccionar con un compuesto de fórmula $Z-C(R^5)(R^6)-R^1$ en donde R^1 es un grupo carboxilo libre o esterificado, CN, CH_2OH , ó $CH(OR^9)_2$ y R^9 es alcoholo inferior, en presencia de una base y un disolvente para proporcionar un compuesto de fórmula



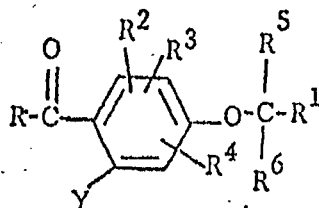
15 con R^1 así definido.

Un método preferido utiliza hidruro de sodio como la base y dimetilformamida como el disolvente.

b₁) Se trata un éster o nitrilo de un ácido fenoxialcanoico de fórmula



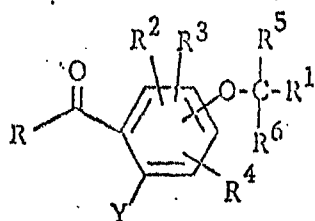
25 según el procedimiento del Método a₁) para proporcionar un compuesto de fórmula



XVII

5
Un método preferido se lleva a cabo con un catalizador de cloruro de aluminio y disulfuro de carbono como disolvente.

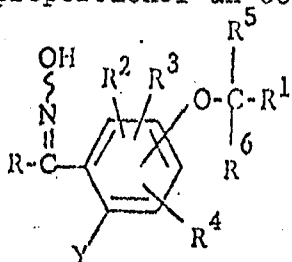
10 b₂) Un compuesto de fórmula III ó IIIa en donde R¹⁰ es hidrógeno, puede ser tratado según el procedimiento del Método a₁₉) para proporcionar un compuesto de fórmula



XVIII

15 en donde R¹ es un grupo carboxilo libre o esterificado, CN, CH₂OH ó CH(OR⁹)₂.

20 b₃) Un compuesto de fórmula XVIII ó XIX puede ser tratado según el procedimiento del Método a₇) para proporcionar un compuesto de fórmula

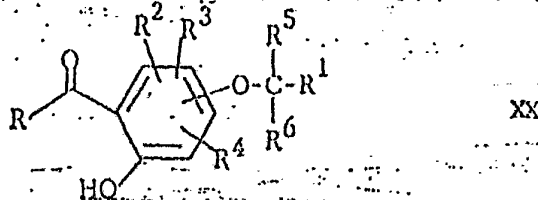


XIX

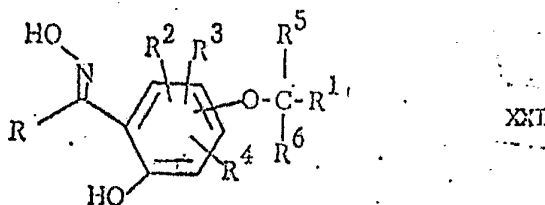
25 b₄) Un compuesto de Fórmula XIX se cicli-

se según el procedimiento del Método a₈) para proporcionar el compuesto correspondiente de la invención, de fórmula Ia.

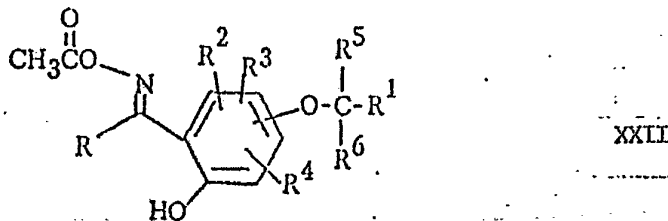
c₁) Un compuesto de fórmula IX en donde R¹⁰ es H, se trata según el procedimiento del Método a₁₉) para proporcionar un compuesto de fórmula



c₂) Un compuesto de fórmula XX se trata según el procedimiento del Método a₇) para proporcionar un compuesto de fórmula



c₃) Un compuesto de fórmula XXII se trata según el procedimiento del Método a₁₆) para proporcionar un compuesto de fórmula



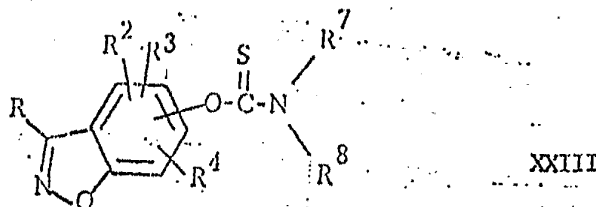
c₄) Se cicla un compuesto de fórmula XXII según el procedimiento del Método a₁₇) para proporcionar

un compuesto de la invención Ia.

d₁) Un compuesto de fórmula XI, preparado como en el Método a₁₄), en donde R es hidrógeno, se trata con ácido hidroxilamino-o-sulfónico en un disolvente tal como agua, para producir un compuesto de fórmula VII.

d₂) Un compuesto de fórmula XX en el que R es hidrógeno, se trata según el procedimiento del Método BB para producir un compuesto de la invención Ia.

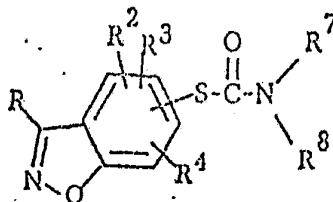
e₁) Un compuesto de fórmula VII en el que R¹⁰ es hidrógeno y X es distinto de hidroxilo o amino, se trata con un haluro de dialciltiocarbamilo en presencia de una base, para producir un compuesto de fórmula



en la que R⁷ y R⁸ son alcoholos inferiores.

Un método preferido lleva consigo el uso de cloruro de dimiltiocarbamilo en dimetilformamida como disolvente e hidruro de sodio como base.

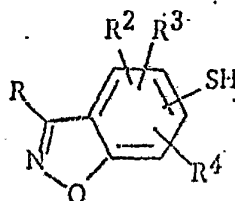
e₂) Un compuesto de fórmula XXIII se transpone térmicamente proporcionando un compuesto de fórmula



XXIV

5 por calentamiento como una masa fundida.

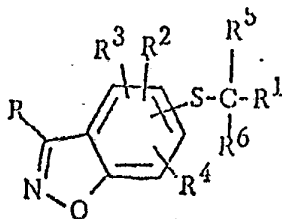
e₃) Un compuesto de fórmula XXIV se hidroliza por un método conveniente conocido en la técnica, para proporcionar un compuesto de fórmula



XXV

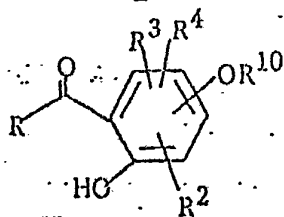
Un método tal utiliza hidróxido de sodio diluido como agente de hidrólisis.

15 e₄) Se trata un compuesto de fórmula XXV según el procedimiento del Método a₁₉) para producir un compuesto de fórmula



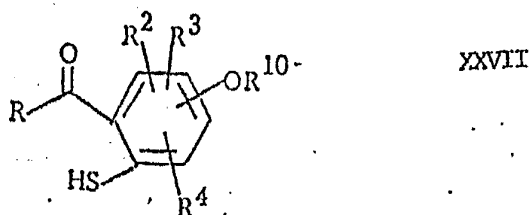
Ib

20 f₁) Un compuesto de fórmula

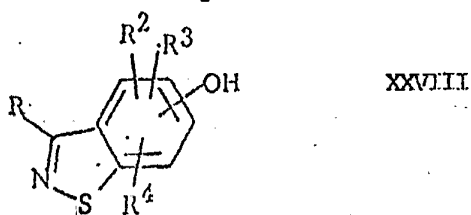


XXVI

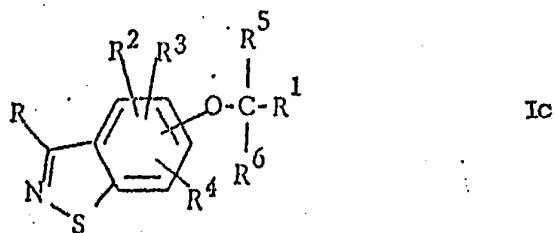
como se describe en el Método a₁₄) en el que R¹⁰ es alcohol inferior y X no debe ser amino o hidroxilo, se trata sucesivamente según los métodos de e₁), e₂) y e₃) proporcionando un compuesto de fórmula



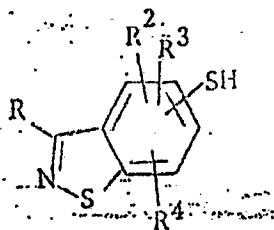
10 f₂) Un compuesto de fórmula XXVII se trata sucesivamente según los Métodos a₇), a₁₆), a₁₇) y a₁₈) para proporcionar un compuesto de fórmula



20 f₃) Se trata un compuesto de fórmula XXVIII según el Método a₁₉) proporcionando un compuesto de fórmula

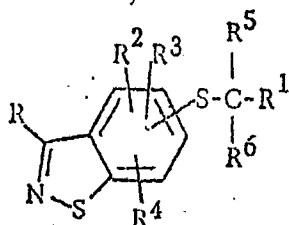


g₁) Un compuesto de fórmula XXVIII se trata sucesivamente según los Métodos e₁), e₂) y e₃) proporcionando un compuesto de fórmula



XXIX

5
E₂) Un compuesto de fórmula XXIX se trata según el Método a₁₉) proporcionando un compuesto de fórmula



Ia

10
h) Un compuesto de la invención de fórmula Ia, Ib, Ic ó Id, en donde R¹ es un éster de ácido carboxílico o CN se convierte fácilmente en el compuesto correspondiente en que R¹ es COOH.

15
Un método adecuado es hidrólisis con una base tal como hidróxido de sodio.

20
i) Un compuesto de la invención de fórmula Ia, Ib, Ic ó Id en el que R¹ es CH(OR⁹)₂ se convierte fácilmente en el compuesto correspondiente en que R¹ es CHO.

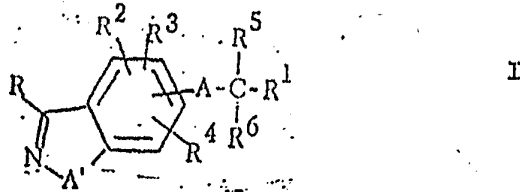
Un método adecuado es hidrólisis con un ácido mineral diluido.

25
j) Un compuesto de fórmula Ia en el que X, R², R³ y R⁴ no son alcoholos inferiores, en el que R¹ es

CH₂OH o como se prepara en el Método i) en el que R¹ es CHO, se convierte en el compuesto correspondiente en el que R¹ es COOH.

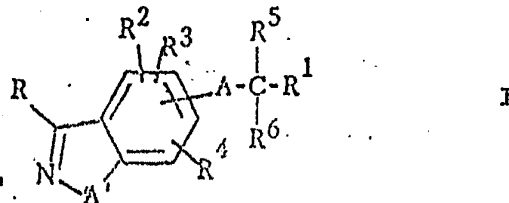
Un método adecuado es la oxidación con permanganato de potasio.

1) Un compuesto de la invención de fórmula



en donde R¹ es COOH se convierte fácilmente en un compuesto en el que R¹ es CO₂. Un método adecuado es tratamiento con SO₂.

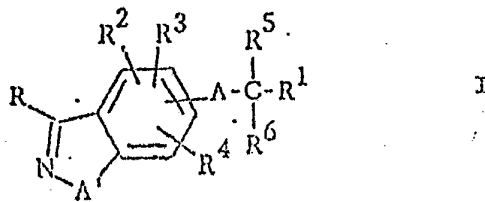
m) Un compuesto de fórmula



en donde R¹ es CO₂, se convierte fácilmente en el compuesto correspondiente en el que R¹ es CON $\begin{matrix} \text{R}^7 \\ \text{R}^8 \end{matrix}$, CONHOH o CONHC-NH₂ por tratamiento, respectivamente con N $\begin{matrix} \text{R}^7 \\ \text{R}^8 \end{matrix}$, NH₂OH ó NH₂C-NH₂ en presencia o ausencia de un separador de ácido.

n) Un compuesto de la invención de fórmula

la

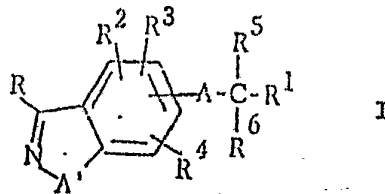


5

en donde R^1 es CN, se convierte fácilmente en el compuesto correspondiente en el que R^1 es . Un método adecuado es el tratamiento con NH_3 en dimetilformamida.

o) Un compuesto de fórmula

10

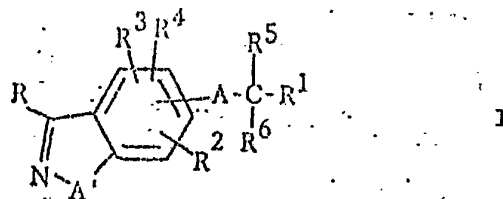


15

en la que R^1 es COZ , CON , $CONHOH$, $CONHC-NH_2$, , o cualquier otro grupo no definido específicamente que sea convertible mediante un procedimiento hidrolítico en un grupo $COOH$, se convierte en un compuesto de la invención en el que R^1 es $COOH$ mediante hidrólisis ácida o básica.

p) Un compuesto de fórmula

20



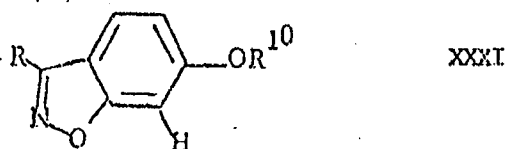
25

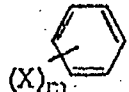
en donde R^1 es $COOH$ puede ser convertido en una sal mediante tratamiento en un disolvente adecuado con una base apro

02019

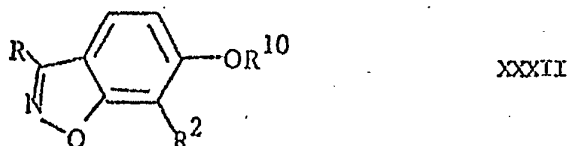
piada, orgánica o alcalina o alcalino-térrea.

q) Un compuesto de fórmula



en donde R es  R¹⁰ es alcoholo inferior y X no es hidroxilo o amino, se trata con una base fuerte seguido de un electrófilo adecuado proporcionando un compuesto de fórmula

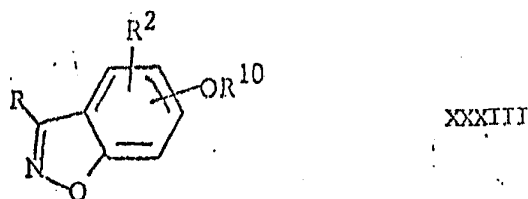
10

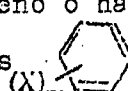


en la que R² es halógeno o alcoholo inferior. Una base preferida es n-butil-litio y los electrófilos preferidos incluyen bromo, yodo, cloro, N-halosuccinimidas y haluros de alcoholo.

15

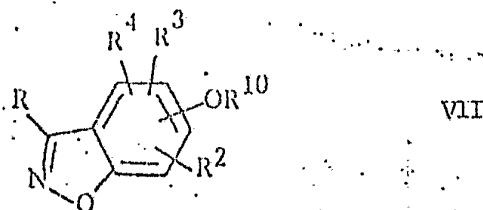
r) Un compuesto de fórmula



en la que R² es hidrógeno o halógeno, R¹⁰ es hidrógeno o alcoholo inferior, R es  y X es halógeno, se trata con halógeno elemental en un disolvente tal como ácido

25

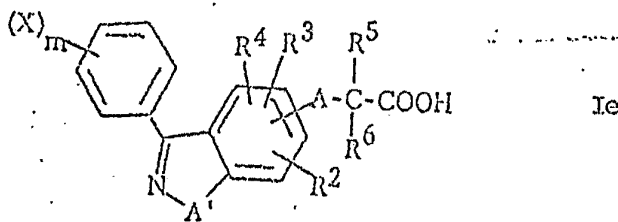
acético proporcionando un compuesto de fórmula



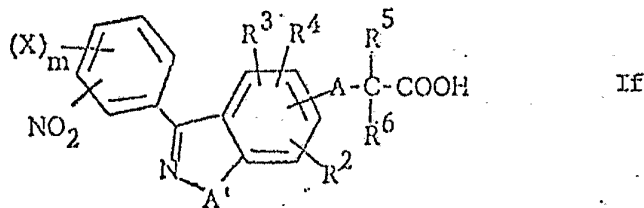
en donde R³ y R⁴ o ambos pueden ser halógeno.

s) Un compuesto de la invención de fórmula

mula

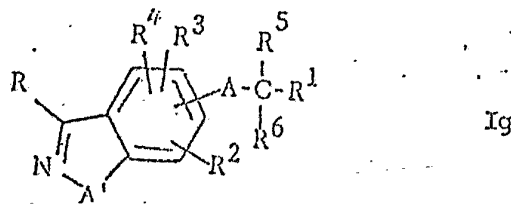


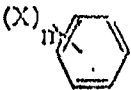
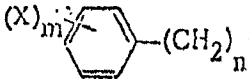
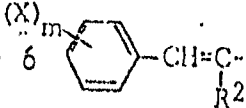
en la que m es 1 ó 2 y X no es NO₂, se nitra por tratamiento con ácido nítrico en ácido acético glacial, proporcionando el compuesto correspondiente de fórmula



t) Un compuesto de la invención de fórmula

mula

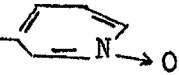


en la que R es  ;  - (CH₂)_n - ó  y X es alcoxi, se desalcohila proporcionando el compuesto correspondiente de la invención en que X es hidroxilo.

Un método es el tratamiento cuidadoso con tribromuro de boro.

u) Un compuesto como se describe para el material de partida del Método t) anterior, excepto que X es nitro y puede ser reducido por un método conveniente conocido en la técnica proporcionando el compuesto correspondiente en que X es amino. Un método implica el uso de limadura de hierro en ácido clorhídrico etanólico acuoso.

v) Un compuesto como se describe para el material de partida del Método t) anterior, excepto que X es amino y puede ser acilado por métodos conocidos en la técnica, proporcionando el compuesto correspondiente de la invención en que X es acilamino. Un método adecuado es acilación con un anhídrido.

w) Un compuesto de fórmula VII en donde R es piridilo se trata con un agente oxidante proporcionando el correspondiente compuesto de fórmula VII en el que R es  . Un agente oxidante adecuado tal es el ácido 3-cloro-perbenzoico.

Puede apreciarse que los tiempos de reacción y las condiciones de reacción exactas de todas y cada una de las etapas de reacción anteriores de las series

de reacciones antes indicadas, dependen de los reactivos y disolventes particulares empleados.

5 Todos los materiales de partida antes indicados son o bien compuestos conocidos o pueden prepararse fácilmente mediante métodos rutinarios conocidos en la técnica partiendo de materiales que pueden adquirirse fácilmente.

10 Por ejemplo, un material de partida aplicable a la series a₂), a₄), a₅), a₁₂) y a₁₃) para producir un compuesto de la invención en que el grupo O-CH₂-R¹ ocupa la posición 5, es el ácido 2-cloro-5-metoxibenzoico. Tal material puede ser preparado a partir de la 2-cloro-5-nitroanilina que puede adquirirse fácilmente, mediante procedimientos conocidos por los expertos en la técnica, por ejemplo diazotación y tratamiento con CuCN, obteniendo 15 2-cloro-5-nitrobenzocitrilo; seguido por reducción con limadura de hierro en ácido clorhídrico etanólico acuoso a 5-amino-2-clorobenzocitrilo; seguido de diazotación para dar 2-cloro-5-hidroxibenzocitrilo; seguido de metilación con sulfato de dimetilo para dar 2-cloro-5-metoxibenzocitrilo; concluyendo con hidrólisis a ácido 2-cloro-5-metoxibenzoico. Puede apreciarse que pueden obtenerse fácilmente otros ácidos alcoxi-orto-halobenzoicos, ácidos 20 alcoxi(hidroxi)orto-alcoxi-(hidroxi)benzoicos, -aldehidos, y -nitrilos así como diversos halo-alcoxi-(hidroxi)-, y

disalcoxi(hidroxil)-bencenos, con substituciones requeridas, mediante series similares u otras reacciones comunes conocidas por los expertos en la técnica.

Los compuestos de la invención son agentes diuréticos útiles debido a su capacidad de producir diuresis en mamíferos. La actividad diurética se mide en el ratón mediante un método similar al descrito por O.M. Kagawa y M.J. Kalm, Arch. Intern. Pharmacodyn. 137, 241 (1962). Se administran los medicamentos por vía oral a un grupo de 6 ratones y se compara el volumen medio de orina excretado dividiéndole por el volumen medio excretado por un grupo testigo positivo de 6 ratones a los que se administró por vía oral 1000 mg/kg de urea, un agente diurético conocido. Las proporciones resultantes de medicamento/urea si son superiores a uno indican acción diurética. La actividad diurética en este ensayo de algunos de los compuestos de esta invención y de ácido tienílico y ácido etacrínico, diuréticos tipo, se ilustra en la Tabla I.

TABLA I

<u>COMPUESTO</u>	<u>DOSIS</u> <u>mg/Kg (P.O.)</u>	<u>PROPORCION DE</u> <u>MEDICAMENTO/UREA</u>
Acido		
{[7-cloro-3-(2-fluorofenil)- 1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi}- acético	4 32	2,2 6,1
Acido { [7-cloro-3-(2-tienil)- 1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi } - acético	64	1,2

	COMPUESTO	DOSIS mg/Kg (P.O.)	PROPORCION DE MEDICAMENTO/UREA
5	Acido {[7-cloro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi} -acético	64	2,0
	Acido {[7-cloro-3-(2-furil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi} -acético	64	1,1
	Acido {[7-cloro-3-(4-tolil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi} -acético	4 64	1,2 2,0
10	Acido {[7-cloro-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi} -acético	64	1,5
	Acido {[7-cloro-3-(5-metil-2-furil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi} -acético	64	2,0
15	Acido {[7-cloro-3-(3-furil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi} -acético	64	2,0
	Acido {[7-cloro-3-(2-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi} -acético	4 16 32	1,3 2,4 5,6
20	Acido {[7-cloro-3-(2-tolil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi} -acético	64	2,3
	Acido [(3-bencil-7-cloro-1,2-benzisoxazol-6-il)] -acético	64	1,2
	Acido {[7-cloro-3-(1-naftil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi} -acético	64	1,1
25	Acido {[7-cloro-3-(3-metil-2-tienil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi} -acético	64	1,4

COMPUESTO	DOSIS mg/Kg (P.O.)	PROPORCION DE MEDICAMENTO/URIA
Acido { [7-cloro-3-(2,6-difluoro fenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] - oxi } -acético	4 64	3,1 7,0
5 Acido { [3-(2-fluorofenil)-1,2- benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	4 64	1,3 4,6
Acido { [3-(2-fluorofenil)-7-metil- 1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acéti co	8 64	2,1 6,4
10 Acido { [3-(2-fluorofenil)-7-yodo- 1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acé- tico	64	2,3
Acido { [7-bromo-3-(2-fluorofenil)- 1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acéti co	4 64	1,7 6,2
15 Acido { [7-cloro-3-(trans-β-fluoroes- tiril)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	64	1,0
Acido { [5,7-dicloro-3-(2-fluorofe- nil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -tio } - acético	64	3,1
Acido tienílico	64	1,8
20 Acido etacrínico	16 64	1,2 2,5

Tal utilidad es obtenida cuando se admi-
nistra a un paciente que requiere un tratamiento apropiado,
un compuesto de la invención a una dosis oral, paren-
teral o intravenosa comprendida entre 0,1 - 500 mg/kg de

peso corporal por día. Los intervalos preferidos incluyen 1,0-200 mg/kg de peso corporal por día.

Los compuestos de la invención son útiles también como agentes antihipertensores debido a su capacidad de hacer disminuir la presión sanguínea en mamíferos. La acción antihipertensora se mide en la rata hipertensa espontánea mediante el método indirecto de manoteo de la cola descrito por A. Schwartz, Ed., *Methods in Pharmacology*, Vol, I, página 135, Appleton-Century-Crofts, Nueva York, Nueva York 1971. En este procedimiento se trata por vía oral con el medicamento un grupo de 5 animales durante 3 días en relación con un grupo testigo del mismo número. Se mide el descenso en la presión sanguínea el tercer día después de la administración. La acción antihipertensora, expresada como disminución en mm en la presión arterial media en este ensayo, de algunos de los compuestos de esta invención, se ilustra en la Tabla II.

TABLA II

<u>COMUNICADO</u>	<u>MG/KG (P.O.)</u>	<u>DISMINUCION DE LA PRESION SANGUINEA mm/HG</u>
Acido [7-cloro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi)-acético	50	15
Acido [7-cloro-3-(2-furil)-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi)-acético	50	22

02019

**POOR
QUALITY**

	COMPUESTO	MG/KG (P.O.)	DISMINUCION DE LA PRESION SANGUINEA mm/HG
5	Acido { [7-cloro-3-(4-tolil)- 1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	50	16
	Acido { [7-cloro-3-(4-clorofenil) -1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } - acético	50	16
10	Acido { [7-cloro-3-(5-metil-2- tienil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	50 10	53 35
	Acido [(3-bencil-7-cloro-1,2- benzisoxazol-6-il) -oxi] -acético	50	27
	Acido { [7-cloro-3-(1-naftil)-1,2- benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	50	39
15	Acido { [7-cloro-3-(2,3-dimetilfe- nil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	50	21
	Acido { [7-cloro-3-(4-fluorofenil) -1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acé- tico	50	19
20	Oxido de ácido { [7-cloro-3-(2-piri- dil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } - acético	50	21
	Acido { [3-(2-fluorofenil)-7-metil -1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acé- tico	50	28
25	Acido { [7-cloro-3-(trans- β -fluo- roestiril)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	50	27

Tal utilidad se obtiene cuando se administra un compuesto de la invención a un paciente que requiere un tratamiento apropiado a una dosis oral, parenteral o intravenosa comprendida entre 0,1 - 500 mg/kg de peso por día. Las dosis preferidas incluyen de 1,0 a 200 mg/kg de peso por día.

Los compuestos de la invención son útiles además como agentes uricosúricos debido a su capacidad de ocasionar una excreción aumentada de ácido úrico en mamíferos. La actividad uricosúrica se mide en un procedimiento en el que a grupos de seis ratas Wistar se administra por vía oral el compuesto en ensayo suspendido o disuelto en agua destilada suficiente de tal modo que el volumen administrado es equivalente a 25 ml/kg. Se administra a un grupo testigo correspondiente agua solamente a este nivel. Se recoge la orina durante cinco horas y se determina el contenido de ácido úrico en una Analizador Biocromático Abbott usando reactivo Uricosquant[®]. Los resultados de cada grupo se expresan como el valor medio de mg de ácido úrico excretado/kg de rata. Se comparan los grupos tratados con grupos testigo para obtener un significado estadístico. En general valores de 2,5 mg de A.U./kg o mayores son considerados como indicativos de acción uricosúrica. En la Tabla III se proporcionan datos representativos.

TABLA III

	<u>COMPUESTO</u>	<u>DOSIS MG/KG</u>	<u>MG A.U./KG</u>
5	Acido { [7-cloro-3-(2-tienil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	256	3,5
	Acido [7-cloro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi } -acético	128	2,6
	Acido { [7-cloro-3-(2-furil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	128	2,5
10	Acido { [7-cloro-3-(5-metil-2-tienil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	128	3,4
	Acido { [7-cloro-3-(3-furil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	128	2,7
15	Acido { [7-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	64 128 256 512	3,3 4,0 5,7 13,5
	Acido { [7-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	32	3,0
20	Acido { [7-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	64	2,5
	Acido { [7-cloro-3-(2,4-difluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	64	4,4
25	Acido { [3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético	128	2,5

<u>COMPUESTO</u>	<u>DOSIS MG/KG</u>	<u>MG A.U./KG</u>
Acido { [5,7-dicloro-3-(2-fluoro- fenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -tio } -acético	128	3,8
Acido tienílico	64	2,9
Acido etacrínico		inactivo

5

10

Tal utilidad se obtiene cuando un compuesto de la invención se administra a un paciente que requiere un tratamiento apropiado a una dosis oral, parenteral o intravenosa comprendida entre 0,1 y 500 mg/kg de peso corporal por día. Las dosis preferidas incluyen de 1,0 a 200 mg/kg de peso corporal por día.

15

20

Es notable que una ventaja significativa de estos compuestos es su doble actividad como diuréticos y uricosúricos. Como es sabido, muchos pacientes experimentan un aumento de concentración de ácido úrico en la sangre durante el tratamiento con la mayoría de los diuréticos corrientemente comercializados. Los niveles elevados de ácido úrico son un problema grave en pacientes con artritis gotosa. Adicionalmente, los niveles elevados de ácido úrico están siendo considerados de modo creciente como un factor de riesgo en enfermedades cardiovasculares. Por consiguiente esta capacidad acompañante de producir diuresis y excreción aumentada de ácido úrico representa una ventaja principal de los compuestos aquí descritos.

25

02019

Compuestos de la invención incluyen:

Acido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(1-buten-2-il)-1,2-ben-} \right. \right.$
 $\left. \left. \text{zisoazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;

5 Acido $\left[(7\text{-cloro-3-etil-1,2-benzisoxazol-} \right.$
 $\left. 6\text{-il)oxi} \right]$ acético;

Acido $\left[(7\text{-cloro-3-ciclopropil-1,2-benzi-} \right.$
 $\left. \text{soxazol-6-il)oxi} \right]$ -acético;

Acido $\left[(7\text{-cloro-3-ciclohexil-1,2-benziso-} \right.$
 $\left. \text{xazol-6-il)oxi} \right]$ -acético;

10 Acido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-norbornil)-1,2-ben-} \right. \right.$
 $\left. \left. \text{zisoazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;

Acido $\left\{ \left[3\text{-(1-adamantil)-7-cloro-1,2-ben-} \right. \right.$
 $\left. \left. \text{zisoazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;

15 Acido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(1-ciclohexen-1-il)-1,2-} \right. \right.$
 $\left. \left. \text{-benzisoazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ acético;

Acido $\left[(7\text{-cloro-3-ciclopropilmetil-1,2-} \right.$
 $\left. \text{benzisoazol-6-il)-oxi} \right]$ -acético;

Acido $\left[(7\text{-cloro-3-ciclopentilmetil-1,2-} \right.$
 $\left. \text{benzisoazol-6-il)oxi} \right]$ -acético;

20 Acido $\left[(7\text{-cloro-3-(2-ciclopenten-1-metil-} \right.$
 $\left. \text{-1,2-benzisoazol-6-il)oxi} \right]$ acético;

Acido $\left[(7\text{-cloro-3-propergil-1,2-benziso-} \right.$
 $\left. \text{xazol-6-il)oxi} \right]$ acético;

25 Acido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(4-metoxifenil)-1,2-} \right. \right.$
 $\left. \left. \text{benzisoazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;

Acido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(4-hidroxi-2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ acético;

Acido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(3-trifluorometilfenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ acético;

5

Acido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(4-nitrofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;

Acido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(4-aminofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;

10

Acido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(4-acetamidofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ acético;

Acido $\left\{ \left[4,5\text{-dicloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;

Acido $\left\{ \left[\left(4,7\text{-dicloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right) \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;

15

Acido $\left[\left(4\text{-metil-3-fenil-1,2-benzisoxazol-6-il} \right) \text{oxi} \right]$ acético;

Acido $\left[\left(5\text{-metil-3-fenil-1,2-benzisoxazol-6-il} \right) \text{oxi} \right]$ acético;

20

Acido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-pirrolil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ acético;

Acido $\left[\left(3\text{-fenil-1,2-benzisoxazol-4-il} \right) \text{oxi} \right]$ acético;

Acido $\left[\left(3\text{-fenil-1,2-benzisoxazol-5-il} \right) \text{oxi} \right]$ acético;

25

Acido $\left[\left(3\text{-fenil-1,2-benzisoxazol-7-il} \right) \text{oxi} \right]$

acético;

[7-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxi-acetato de bencilo;

{3-(2-tienil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxi} acetato de n-propilo;

{(3-fenil-1,2-benzisoxazol-7-il)oxi} acetato de t-butilo;

Cloruro de {7-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxi} -acetilo;

Acido {7-bromo-3-(2-fluoro-4-hidroxifenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxi} acético;

{7-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxi} -acetamida;

N,N-dietil- {7-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxi} -acetamida;

2- {7-bromo-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxi} -etanol;

1,1-dietoxi-2- {7-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxi} etano;

{7-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxi} -acetaldehído;

{7-bromo-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxi} -acetonitrilo;

N-hidroxi- {7-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxi} -acetamida;

- 5
 N-amidino- $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acetamida;
 5- $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi-metil} \right\}$ tetrazol;
 Acido $\left\{ \left[7\text{-bromo-5-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ acético;
 Acido $\left\{ \left[7\text{-bromo-5-metil-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ acético;
- 10
 $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ acetato de glicerilo;
 Acido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisotiazol-6-il} \right] \text{tio} \right\}$ -acético;
 Acido $\left\{ \left[7\text{-bromo-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisotiazol-6-il} \right] \text{tio} \right\}$ -acético;
- 15
 Acido $\left\{ \left[7\text{-bromo-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;
 Acido $\left\{ \left[7\text{-metil-3-(2,5-difluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;
- 20
 Acido $\left\{ \left[7\text{-bromo-3-(2,3-difluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;
 Acido $\left\{ \left[7\text{-bromo-3-(2,5-difluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;
 Acido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisotiazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ -acético;
- 25
 Acido $\left\{ \left[7\text{-bromo-3-(2-fluorofenil)-1,2-ben}$

zisotiazol-6-il] oxí -acético;

Acido { [7-cloro-3-[4-(metiltio)fenil]-1,2
-benzisoxazol-6-il] -oxí } acético;

5 Acido { [7-fluor-3-(2-fluorofenil)-1,2-
benzisoxazol-6-il] oxí } -acético; y

Acido { [7-cloro-3-(3-fluoro-2-tienil)-1,2
-benzisoxazol-6-il] oxí } -acético.

A los pacientes pueden serles administradas cantidades efectivas de los compuestos de la invención mediante uno cualquiera de diversos métodos, por ejemplo, oralmente como en cápsulas o tabletas, parenteralmente en forma de soluciones o suspensiones estériles, y en algunos casos por vía intravenosa en forma de soluciones estériles. Los ácidos libres, productos finales, aún cuando eficaces por sí mismos, pueden ser formulados y administrados en forma de sus sales farmacéuticamente aceptables con fines de estabilidad, conveniencia de cristalización, solubilidad aumentada y semejantes.

Los compuestos activos de la presente invención pueden administrarse por vía oral, por ejemplo, con un diluyente inerte o con un excipiente comestible, o pueden ser incluidos en cápsulas de gelatina, o pueden ser comprimidos en tabletas. Con fines de administración terapéutica por vía oral, los compuestos activos de la invención pueden incorporarse a excipientes y usarse en

5
10
forma de tabletas, trociscos, cápsulas, elixires, suspensiones, jarabes, sellos, gomas de mascar y semejantes. Estas preparaciones deben contener por lo menos 0,5% de compuesto activo, pero puede variar según la forma particular y puede estar comprendido convenientemente entre 4% y aproximadamente 70% del peso de la unidad. La cantidad de compuesto activo en tales composiciones debe ser tal que se obtenga una dosificación adecuada. Las composiciones y preparaciones preferidas, según la presente invención, se preparan de modo que una forma unitaria de dosificación por vía oral contenga entre 1,0 y 300 miligramos de compuesto activo.

15
20
25
Las tabletas, píldoras, cápsulas, trociscos y semejantes pueden contener también los ingredientes siguientes: un aglutinante tal como celulosa microcristalina, goma tragacanto o gelatina, y un excipiente tal como almidón, lactosa, un agente de desintegración tal como ácido algínico, Primogel, almidón de maíz y semejante; un lubricante tal como estearato de magnesio o Sterotex; un agente de deslizamiento tal como dióxido de silicio coloidal; y puede añadirse un agente edulcorante tal como sacarosa o sacarina o un agente aromatizante tal como pipermint, salicilato de metilo o aroma de naranja. Cuando la forma de administración unitaria es una cápsula, puede contener, además de materiales del ti-

5 po anterior, un excipiente líquido tal como un aceite gra-
so. Otras formas unitarias de administración pueden con-
tener otros diversos materiales que modifican las forme
física de la unidad de administración, por ejemplo, recu-
brimientos. Así, tabletas o píldoras pueden recubrirse
con azúcar, goma laca u otros agentes de recubrimientos
entéricos. Un jarabe puede contener, además de los com-
puestos activos, sacarose como agente edulcorante y cier-
tos agentes de conservación, colorantes, y agentes aroma-
tizantes. Los materiales usados en la preparación de es-
tas diversas composiciones deben ser farmacéuticamente
puros y no tóxicos en las cantidades usadas.

10
15 Para los fines de la administración te-
rapéutica parenteral, los compuestos activos de la inven-
ción pueden incorporarse a una solución o suspensión. Es-
tas preparaciones deben contener por lo menos 0,1% de com-
puesto activo, pero puede variar entre 0,5 y aproximada-
mente 30% del peso de las mismas. La cantidad de compues-
to activo en tales composiciones es tal que pueda obtener-
se una dosificación adecuada. Las composiciones y prepara-
ciones preferidas según la presente invención se preparan
de modo que una unidad de administración parenteral con-
tenga entre 0,5 y 100 miligramos de compuesto activo.

20
25 Las soluciones o suspensiones pueden in-
cluir también los componentes siguientes: un diluyente

estéril tal como agua para inyección, solución salina, aceites fijos, polietilenglicoles, glicerina, propilenglicol u otros disolventes sintéticos; agentes antibacterianos tales como alcohol bencílico o metil parabenos; antioxidantes tales como ácido ascórbico o bisulfito de sodio; agentes quelantes tales como ácido etilendiaminotetracético; tamponantes tales como acetatos, citratos o fosfatos y agentes para el ajuste de la presión osmótica tales como cloruro de sodio o dextrosa. La preparación parenteral puede ser incluida en ampollas, jeringas desechables o viales de dosis múltiples, de vidrio o plástico.

La presente invención se ilustra además mediante los ejemplos siguientes de compuestos y procedimientos representativos.

Ejemplo 1

a. A una solución de 31,6 g de cloruro de 2-fluorobenzóilo en 100 ml de dicloroetano, se añaden en porciones 26,5 g de cloruro de aluminio a lo largo de un periodo de 30 minutos. Una vez completada la adición, la mezcla se vuelve amarilla y después oscurece. Después de esto a esta mezcla oscurecida se añade gota a gota una solución de 32 g de 2,3-dicloroanisol en 50 ml de 1,2-dicloroetano. Una vez completada la adición la mezcla se agita durante 2 horas antes de verterla sobre una

mezcla de 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de hielo triturado.

La fase orgánica de la mezcla de dos fases se evapora en vacío y la mezcla acuosa se extrae con éter. Los extractos etéreos reunidos se levantan sucesivamente con una solución de carbonato de potasio al 10%, y con agua y se evapora a sequedad quedando un sólido blanco sucio que se recrystaliza en una mezcla de éter-hexano obteniéndose el producto 2'-fluoro-4-metoxi-2,3-diclorobenzofenona que posee un punto de fusión de 74^o a 77^oC.

b. Una mezcla de 38,5 g de 2'-fluoro-4-metoxi-2,3-diclorobenzofenona y 34,7 g de cloruro de aluminio en 250 ml de benceno, se calienta a reflujo durante 5 horas, y después se vierte sobre una mezcla de 100 ml de ácido clorhídrico concentrado y 100 ml de hielo. La mezcla de dos fases se extrae con acetato de etilo y los extractos combinados se secan y concentran a sequedad quedando un residuo sólido. El residuo se tritura con hexano y el sólido resultante se recrystaliza en una mezcla de éter-hexano obteniéndose el producto 2,3-dicloro-4-hidroxi-2'-fluoro-benzofenona que tiene un punto de fusión de 128^o a 131^oC.

c. Una solución de 31,8 g de 2,3-dicloro-4-hidroxi-2'-fluoro-benzofenona y 15,3 g de clorhidrato

de hidroxilamina en 150 ml de piridina, se calienta a reflujo durante 64 horas. Después de esto, la piridina se evapora en vacío y se añade una solución acuosa al 5% de ácido clorhídrico. La solución acidificada se extrae con acetato de etilo y los extractos reunidos se secan antes de ser concentrados a sequedad. El sólido resultante se recristaliza en una solución acuosa de etanol obteniéndose el producto 2,3-dicloro-4-hidroxi-2'-fluorobenzofenona oxima con un punto de fusión de 168° a 175°.

10 d. Una solución de 18,4 g de 2,3-dicloro-4-hidroxi-2'-fluorobenzofenona oxima y 3,6 g de hidru-
ro de sodio en 120 ml de dimetilformamida y 120 ml de
benceno, se mantiene a una temperatura comprendida entre
15 80-85° durante 3 horas. Después de esto, se permite que
la mezcla alcance la temperatura ambiente después de lo
cual se añade gota a gota una solución de 11,0 g de bro-
moacetato de etilo en 20 ml de dimetilformamida. Una vez
completada la adición, se agita la mezcla durante 30 mi-
nutos y después se añade agua para descomponer el exceso
20 de hidruro de sodio. La mezcla se extrae con acetato
de etilo y los extractos reunidos se secan y evaporan a
sequedad quedando un residuo sólido. El residuo se re-
cristaliza varias veces en alcohol etílico de 95% obte-
niéndose el producto puro [7-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-
25 benzisoxazol-6-il]-oxi-acetato de etilo que tenía un pun

to de fusión de 102° a 104°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{13}ClFNO_4$: 58,38% de C; 3,75% de H;
4,01% de N.

Encontrado 58,11% de C; 3,62% de H;
3,86% de N.

Ejemplo 2

Una mezcla de 10,0 g de $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acetato de etilo, 100 ml de hidróxido de sodio al 10% y 350 ml de alcohol etílico se calienta a reflujo durante 3,5 horas. Seguidamente el alcohol etílico se separa en vacío y el residuo se acidifica con una solución al 5% de ácido clorhídrico teniendo lugar la formación de un precipitado sólido. El precipitado se recoge por filtración y se seca. El producto desecado se recristaliza en alcohol etílico de 95% obteniéndose el producto ácido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acético que tiene un punto de fusión de 190° a 191°C.

Ejemplo 3

a. A una mezcla de 12,5 g de cloruro de aluminio y 45 ml de disulfuro de carbono se añaden gota a gota 7,1 g de cloruro de 2-fluorobenzóilo al tiempo que se mantiene la temperatura por debajo de 0°C. Esta baja temperatura se mantiene durante 1,5 horas. Mientras se

mantiene esta misma temperatura baja, se añaden por porciones 5 g de ácido 2,3-dicloro-fenoxiacético. Una vez completada la adición la mezcla de reacción se mantiene a esta temperatura baja durante 30 minutos y después se permite que alcance la temperatura ambiente, después de lo cual se calienta a reflujo durante 28 horas. Se decanta el disulfuro de carbono de la solución sometida a calentamiento a reflujo quedando un residuo de color anaranjado obscuro que se vierte sobre una mezcla de 500 ml de hielo/agua y 100 ml de ácido clorhídrico concentrado. El precipitado rosa resultante se recoge por filtración, se lava con 300 ml de agua caliente (50°C) y se seca en una estufa de vacío. El producto seco se recrystaliza dos veces en alcohol etílico acuoso formando el producto ácido 2,3-dicloro-4-(2-fluorobenzoil)fenoxiacético que tiene un punto de fusión de 153° a 156°C.

b. Una mezcla de 1,0 g de ácido 2,3-dicloro-4-(2-fluorobenzoil)fenoxiacético y 1 g de clorhidrato de hidroxilamina en 10 ml de piridina, se calienta a reflujo durante 2 horas. Seguidamente el disolvente se evapora en vacío y el residuo se agita durante 16 horas con ácido clorhídrico de 5%. Se separa por filtración el producto y el sólido recogido se recrystaliza en alcohol etílico acuoso obteniéndose el producto ácido 2,3-dicloro-4-(2-fluorobenzohidroximoil)fenoxiacético que tiene un punto

de fusión de 91° a 96°C.

c. Una mezcla de 0,3 g de ácido 2,3-dicloro-4-(2-fluorobenzohidroximoi)fenoxiacético y 0,05 g de hidruro de sodio en 5 ml de benceno y 5 ml de dimetilformamida, se calienta a reflujo durante 3 horas. A la mezcla, una vez enfriada, se añade ácido clorhídrico al 5% haciendo que el benceno se separe. El benceno se evapora en vacío y el precipitado resultante se recoge por filtración y se recrystaliza en alcohol etílico acuoso obteniéndose el producto ácido [7-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxiacético que tiene un punto de fusión de 188° a 189°.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_9ClFNO_4$: 56,00% de C; 2,83% de H;
4,36% de N

Encontrado: 55,94% de C; 2,86% de H;
4,32% de N.

Ejemplo 4

a. Una mezcla de 3,8 g de (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-2'-tienilmetanona y 2,0 g de clorhidrato de hidroxilemina en 20 ml de piridina, se calienta a reflujo durante 6 horas. Seguidamente la piridina se evapora en vacío. Al residuo se añade ácido clorhídrico al 5% y la mezcla acidificada se extrae con acetato de etilo. El extracto, sucesivamente, se lava con agua, se seca y

se evapora a sequedad. El residuo se recristaliza en una mezcla de etanol y agua obteniéndose el producto (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-2'-tienilmetanona-oxima que tiene un punto de fusión de 179° a 183°C.

5 b. A una mezcla de 3,0 g de la (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-2'-tienilmetanona-oxima en 30 ml de dimetilformamida y 30 ml de tolueno, se añaden 0,62 g de hidruro de sodio. Seguidamente, la mezcla de reacción se mantiene a 100°C durante 2 horas y después a 115°C
10 durante 2,5 horas. Se permite que la mezcla se enfríe antes de añadirle gota a gota una solución de 1,9 g de bromacetato de etilo en 10 ml de dimetilformamida. Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agita durante 2,25 horas y después se añade agua para descomponer
15 el exceso de hidruro de sodio. La mezcla de reacción se extrae con acetato de etilo y el extracto, sucesivamente, se lava con agua, se seca y se evapora. El residuo se recristaliza en etanol obteniéndose el producto [7-cloro-3-(2-tienil)-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi-
20 acetato de etilo que tiene un punto de fusión de 142° a 143°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{12}ClNO_4S$: 53,33% de C; 3,58% de H;
4,15% de N

Encontrado: 53,28% de C; 3,58% de H;
25 4,17% de N.

Ejemplo 5

5 a. Una solución de 18,0 g de 2,3-dicloro-4-hidroxi-benzofenona y 9,3 g de clorhidrato de hidroxilamina en 100 ml de piridina, se calienta a reflujo durante 2 horas. Seguidamente, la piridina se evapora bajo vacío y el líquido residual se reparte entre ácido clorhídrico al 5% y acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca, y se evapora obteniéndose la oxima de la 2,3-dicloro-4-hidroxibenzofenona.

10 Dicha 2,3-dicloro-4-hidroxibenzofenona se prepara de un modo coincidente con el procedimiento descrito en el Ejemplo 1 (a) y (b) reemplazando el cloruro de 2-fluorobenceno por cloruro de benceno.

15 b. Una solución de 2,3-dicloro-4-hidroxibenzofenona-oxima y 2,6 g de hidruro de sodio en 50 ml de dimetilformamida y 50 ml de tolueno se calienta a 118°C y se mantiene a esta temperatura durante 50 minutos. Seguidamente, se deja que se enfríe la reacción antes de la adición gota a gota de 7,9 g de bromoacetato de etilo en
20 50 ml de dimetilformamida. Una vez completada la edición se agita la mezcla de reacción a temperatura ambiente durante 40 minutos. A la mezcla bien agitada se añade gota a gota agua para descomponer el exceso de hidruro de sodio. El tolueno se evapora en vacío y el precipitado resultante se recoge por filtración y después se enjuaga con éter
25

obteniéndose [(7-cloro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-6-il) oxi] acetato de etilo, que tiene un punto de fusión de 130° a 132°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{14}ClNO_4$: 61,54% de C; 4,25% de H;
4,22% de N.

Encontrado: 61,34% de C; 4,15% de H;
4,17% de N.

Ejemplo 6

A una solución de 8,3 g de [7-cloro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi] acetato de etilo, Ejemplo 5, en 160 ml de alcohol etílico, se añaden 6 ml de hidróxido de sodio 7N. Seguidamente, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 45 minutos. El precipitado se recoge por filtración y después se lava sucesivamente con alcohol etílico y éter. El precipitado se suspende en 200 ml de agua caliente y esta mezcla se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla acidificada se agita durante 1 hora y el precipitado gris se recoge por filtración. El precipitado se recristaliza en acetato de etilo obteniéndose el producto puro ácido [(7-cloro-3-fenil-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi] acético que tiene un punto de fusión de 219° a 221°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{10}ClNO_4$: 59,32% de C; 3,32% de H;
4,61% de N.

Encontrado: 59,33% de C; 3,38% de H;
4,57% de N.

Ejemplo 7

19,8 g de 3,2-dicloro-4-hidroxifenil-2'-
5 furilmetanona-oxina se disuelven en 200 ml de dimetilfor-
mamida, y después se añaden 4,8 g de hidruro de sodio. Una
vez cesa el desprendimiento de hidrógeno gaseoso la mezcla
de reacción se calienta a 130°C. La mezcla se enfría a 5°C
y a la mezcla enfriada se añade una solución de 16,7 g de
10 bromoacetato en 20 ml de dimetilformamida. Después de agi-
tar durante 45 minutos la mezcla de reacción se vierte en
agua obteniéndose un producto cristalino. El producto se
recoge por filtración, se lava sucesivamente con alcohol
etílico y éter, y finalmente se recristaliza en una mezcla
15 de alcohol etílico+acetato de etilo obteniéndose el pro-
ducto [(7-cloro-3-(2-furil)-1,2-benzisoxazol-6-il)oxi]-ace-
tato de etilo, que tenía un punto de fusión de 151° a 152
°C.

Análisis:

20 Calculado para $C_{15}H_{12}ClNO_5$: 56,00% de C; 3,76% de H;
4,35% de N

Encontrado: 55,91% de C; 3,83% de H;
4,32% de N.

Ejemplo 8

25 A una suspensión hirviente de 15,0 g de
[(7-cloro-3-(2-furil)-1,2-benzisoxazol-6-il)-oxi]-acetato

de etilo, Ejemplo 7, en 500 ml de alcohol etílico de 95% hirviente, se añaden 10 ml de una solución al 50% de hidróxido de sodio haciendo que precipite la sal sódica casi inmediatamente. Se añaden otros 300 ml de alcohol etílico de 95% y se mantiene la ebullición durante 30 minutos. La mezcla de reacción se deja enfriar ligeramente, después de lo cual se añade 100 ml de una solución de ácido clorhídrico al 5%. El producto comienza a separarse al enfriar, se añaden 250 ml de agua y la mezcla diluida se enfría con hielo. El precipitado se recoge por filtración y se recristaliza en alcohol isopropílico obteniéndose el producto ácido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-furil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acético de punto de fusión 230° a 233°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_8ClNO_5$: 53,17% de C; 2,74% de H;
4,77% de N

Encontrado 52,83% de C; 2,83% de H;
4,74% de N.

Ejemplo 9

a. Una mezcla de 28,3 g de (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-(5'-metil-2'-tienil)metanona y 14,0 g de clorhidrato de hidroxilemina en 300 ml de piridina, se calienta a reflujo durante 16 horas. Seguidamente se separa el disolvente en vacío y el residuo se trata con ácido clorhídrico al 5%. El residuo tratado se extrae sucesiva-

mente con una mezcla de dicloroetano y éter y se seca y el disolvente se separa por evaporación. El producto se tritura con hexano obteniéndose la oxima deseada, (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-(5'-metil-2'-tienil)metanona-oxi-
5 me.

b. A una mezcla de la oxima anterior en 200 ml de dimetilformamida se añaden 5,3 g de hidruro de sodio. La mezcla de reacción se mantiene, sucesivamente, en 120°C durante 1,5 horas, 130°C durante 1 hora, y
10 140°C durante 1 hora y después se enfría a 35°C. A esta mezcla fría se añaden 18,3 g de bromoacetato de etilo en 20 ml de dimetilformamida, y la mezcla se agita durante 20 minutos. La mezcla de reacción se vierte en una solución saturada de cloruro de sodio obteniéndose un producto
15 cristalino que se recoge por filtración. El producto se lava sucesivamente con alcohol metílico y éter y después se recristaliza en alcohol isopropílico obteniéndose el producto $\left[\left[7\text{-cloro-3-(5-metil-2-tienil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right]$ -acetato de etilo que tiene un punto de fusión de 149° a 150°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}ClNO_4S$: 54,62% de C; 4,04% de H;
3,98% de N

Encontrado: 54,60% de C; 3,97% de H;
25 3,98% de N.

Ejemplo 10

La sustitución de la (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-(5'-metil-2'-tienil)metanona por (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-(5'-metil-3'-fúril)metanona en el procedimiento descrito en el Ejemplo 9(a), siguiendo entonces el procedimiento descrito en el Ejemplo 9(b), proporciona $\left[\left[7\text{-cloro-3-(5-metil-2-fúril)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right]$ -acetato de etilo, que tiene un punto de fusión de 139° a 141°C.

10

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{14}ClNO_5$: 57,23% de C; 4,20% de H;
4,17% de N

Encontrado: 57,28% de C; 4,18% de H;
3,93% de N.

Ejemplo 11

A una suspensión de 15,0 g de $\left[\left[7\text{-cloro-3-(5-metil-2-fúril)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right]$ -acetato de etilo, Ejemplo 10, en 800 ml de alcohol etílico, se añaden 10 ml de una solución de hidróxido de sodio al 50%. La mezcla de reacción se calienta a reflujo agitando fuertemente durante 1,5 horas y se añaden 100 ml de ácido clorhídrico al 5%. La solución resultante es, sucesivamente, enfriada y diluida con agua y el producto empieza a cristalizar. El producto se recoge por filtración y recristaliza en alcohol metílico obteniéndose el ácido $\left[\left[7\text{-cloro-} \right. \right.$

15

20

25

3-(5-metil-2-furil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxil} acético,
punto de fusión 217-219°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}ClNO$: 54,65% de C; 3,28% de H;
4,55% de N.

Encontrado: 54,74% de C; 3,40% de H;
4,49% de N.

Ejemplo 12

a. Una mezcla de 2,3-dicloro-4-hidroxi-4'-metilbenzofenona y 12,5 g de clorhidrato de hidroxilamina en 200 ml de piridina se calienta a reflujo durante 2 horas. Seguidamente la piridina se separa por evaporación en vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo y ácido clorhídrico al 5%. El extracto de acetato de etilo, sucesivamente, se lava con agua, se seca y se concentra a sequedad quedando 2,3-dicloro-4-hidroxi-4'-metilbenzofenona oxima.

b. Una mezcla de la oxima anterior y 5,2 g de hidruro de sodio en 300 ml de dimetilformamida se mantiene a 87°C durante 3 horas. Se deja que esta mezcla se enfríe a temperatura ambiente, después de lo cual se añaden gota a gota 16,0 g de bromoacetato de etilo en 50 ml de dimetilformamida. Una vez completada la adición se agita la mezcla durante 30 minutos y se vierte en agua produciéndose un precipitado que es } [7-cloro-3-(4-tolil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxil} acetato de etilo, punto de fusión 157-159°C.

Ejemplo 13

Una mezcla de 20 g de $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(4-tolil)-1,2-benzisoxazol-6-il oxi} \right] \text{acetato} \right\}$ de etilo, Ejemplo 12, y 15 ml de hidróxido de sodio al 50% en 600 ml de alcohol etílico, se calienta a reflujo durante 1 hora. Seguidamente la mezcla caliente se diluye con 500 ml de agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La suspensión acidificada, sucesivamente, se agita durante 30 minutos y se filtra, recristalizándose la torta del filtro en dimetilformamida, obteniéndose el producto ácido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(4-tolil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ acético que tiene un punto de fusión de 257° a 260°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{14}ClNO_4$: 60,48% de C; 3,78% de H;
4,41% de N.

Encontrado: 60,39% de C; 3,77% de H;
4,28% de N.

Ejemplo 14

a. Una mezcla de 41 g de (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-4'-clorobenzofenona y 18,9 g de clorhidrato de hidroxilamina en 300 ml de piridina, se calienta a reflujo durante 2 horas. Seguidamente se retira la piridina, en vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo y ácido clorhídrico al 5%. La porción de acetato de etilo se lava con agua, se seca y se concentra a sequedad, sucesivamente, quedando la 2,3-dicloro-4-hidroxi-4'-cloro-

benzofenona oxima.

b. Una mezcla de 41,5 de la oxima anterior y 7,9 g de hidruro de sodio en 300 ml de dimetilformamida, se mantiene a una temperatura de 111°C durante 2 horas. Seguidamente se permite que la mezcla de reacción se enfríe a temperatura ambiente después de lo cual se añá de gota a gota una mezcla de 23 g de bromoacetato de etilo en 50 ml de dimetilformamida. Una vez completada la adición la mezcla de reacción se agita durante 30 minutos y se deja en reposo durante 16 horas. La mezcla se vierte en agua obteniéndose un precipitado, que se recoge por filtración, de $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ acetato de etilo, punto de fusión 179°C.

Ejemplo 15

Una mezcla de 25 g de $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ acetato de etilo, Ejemplo 14, y 20 ml de hidróxido sódico al 50% en 400 ml de alcohol etílico, se calienta a reflujo durante 1 hora. La mezcla caliente se diluye con 300 ml de agua y después se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla acidificada se agita durante 30 minutos y después se filtra, recristalizándose la torta del filtro en una mezcla de dimetilformamida-acetato de etilo obteniéndose el producto ácido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(4-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ acético, de punto de fusión 254° a 257°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_9Cl_2NO_4$: 53,28% de C; 2,68% de H;
4,14% de N

Encontrado: 53,01% de C; 2,39% de H;
4,03% de N.

En los ejemplos anteriores, donde no se indica específicamente, el precursor oxima se prepara a partir de la cetona apropiada de un modo semejante al del Ejemplo 1c.

Ejemplo 16

Una suspensión de 0,72 g de [7-cloro-3-(2-tienil)-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi-acetato de etilo, Ejemplo 4, y 10 ml de solución acuosa concentrada de hidróxido de sodio en 40 ml de alcohol etílico, se calienta a reflujo durante 1 hora. Seguidamente el alcohol etílico se separa por evaporación en vacío. La suspensión residual se acidifica con ácido clorhídrico concentrado y después se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos. El producto crudo resultante se recoge por filtración y después se recristaliza en alcohol etílico obteniéndose el producto ácido [7-cloro-3-(2-tienil)-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi-acético, punto de fusión 217-220°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_8ClNO_4S$: 50,41% de C; 2,60% de H;
4,52% de N.

Encontrado: 50,13% de C; 2,47% de H;
4,48% de N.

Ejemplo 17

a. Una mezcla de reacción de 32,8 g de cloruro del ácido 3-metil-2-tiofeno carboxílico y 35,4 g de 2,3-dicloroanisol y 26,7 g de cloruro de aluminio en 200 ml de disulfuro de carbono, se calientan a reflujo durante 40 horas antes de verter en ácido clorhídrico-hielo. El producto cristalino resultante se recoge por filtración y después, sucesivamente, se lava con hexano y se recrystaliza en una mezcla de tolueno-hexano obteniéndose el producto (2,3-dicloro-4-metoxi)(3-metil-2-tienil)metanona, punto de fusión 136-138°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{10}Cl_2O_2S$: 51,84% de C; 3,35% de H;
10,65% de S.

Encontrado: 51,81% de C; 3,35% de H;
10,85% de S.

b. Una mezcla de 0,6 g de (2,3-dicloro-4-metoxi)(3-metil-2-tienil)metanona y $NH_2OH.HCl$ en piridina, se convierte en su oxima correspondiente. Seguidamente, la oxima (mezcla de isómeros)(37,8 g) se disuelve en 70 ml de dimetilformamida y la solución se añade a una suspensión de 3,3 g de hidruro de sodio en 100 ml de dimetilformamida. Una vez completada la reacción se vierte en agua. El pH de la mezcla acuosa se ajusta a 6-7 con ácido clorhídrico diluido. El precipitado resultante se

recoge por filtración y después, sucesivamente, se lava bien con éter y se recristaliza en una mezcla de tolueno-hexano obteniéndose el producto, 7-cloro-3-(3-metil-2-tienil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 154-156°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{10}ClNO_2S$: 55,81% de C; 3,60% de H;
5,01% de N; 11,46% S

Encontrado 55,90% de C; 3,54% de H;
4,98% de N; 11,22% S.

c. Una mezcla de 13,3 g de 7-cloro-3-(3-metil-2-tienil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol y 25 g de BBr_3 en CH_2Cl_2 se calienta a reflujo aproximadamente 18 horas y después se vierte en H_2O y se extrae con éter. El extracto etéreo se seca y se evapora, triturándole después con hexano, obteniéndose 7-cloro-6-hidroxi-3-(3-metil-2-tienil)-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 197-198°C.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_8ClNO_2S$: 54,24% de C; 3,03% de H;
5,27% de N.

Encontrado: 54,22% de C; 3,05% de H;
5,08% de N.

d. Una mezcla de 10,3 g de 7-cloro-6-hidroxi-3-(3-metil-2-tienil)-1,2-benzisoxazol en 60 ml de DMF se añade a una suspensión de NaH (1,1 g) en 40 ml

de DMF. Se añade entonces bromoacetato de etilo (6,7 g) y la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 30 minutos. Se añaden después 100 ml de H₂O y 25% de NaOH acuoso y la mezcla de reacción se calienta a 90°C durante tres horas. La mezcla de reacción se vierte después en H₂O y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La mezcla acidificada se extrae con éter, se lava con agua y se seca. Por evaporación y recristalización en una mezcla de acetato de etilo-hexano se obtiene el ácido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(3-metil-2-tienil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acético.

Análisis:

Calculado para C₁₄H₁₀ClNO₄S: 51,93% de C; 3,11% de H;
4,33% de N.

Encontrado: 51,93% de C; 3,05% de H;
4,28% de N.

Ejemplo 18

Una mezcla de 15,0 g de $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(5-metil-2-tienil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acetato de etilo del Ejemplo 9b y 10 ml de NaOH al 50% en 800 ml de etanol, se calienta a reflujo durante 30 minutos y después se añaden 100 ml de HCl al 5%, haciendo la solución homogénea. A medida que la solución enfría y se añade agua adicional comienza a cristalizar un producto. El producto se filtra y se recristaliza en isopropanol obteniéndose el ácido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(5-metil-2-tienil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acético, punto de fusión 235-238°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}ClNO_4S$: 51,93% de C; 3,11% de H;
4,33% de N; 9,91% de S.

Encontrado: 51,69% de C; 3,14% de H;
4,20% de N; 10,02% S.

Ejemplo 19

Se disuelven en 125 ml de CS_2 cloruro de 3-furoilo (18,0 g) y 2,3-dicloroanisol (24,7 g), y se trata con $AlCl_3$ (18,7 g) primeramente a 50°C y después a temperatura ambiente. Después de cinco horas la reacción se enfría con hielo/HCl y se extrae con CH_2Cl_2 . Por desecación y evaporación se obtiene un producto cristalino que se tritura con hexano obteniéndose el 4-(3-furoil)-2,3-dicloroanisol, punto de fusión 118-122°C.

Se prepara un baño fundido de piridina. HCl, añadiendo 16 ml de HCl concentrado (0,186 moles) a 14,2 g de piridina, calentado la mezcla a 210°C bajo nitrógeno, y dejando que destile el H_2O . El anisol (5,0 g) se añade en porciones, se continúa calentando durante una hora, y la solución se vierte sobre hielo, extrayéndola con acetato de etilo. Por desecación y evaporación se obtiene el 4-(3-furoil)-2,3-diclorofenol, punto de fusión 138-142°C.

El fenol se combina con clorhidrato de hidroxilamina en piridina y se calienta a reflujo durante tres horas. Se evapora la piridina y la mezcla resultante

se acidifica con ácido clorhídrico y después se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua se seca y se evapora a sequedad, obteniéndose una oxima que se disuelve en 100 ml de DMF y se añade a una suspensión de NaH (7,0 g) en 100 ml de DMF. Después de calentar durante dos horas a 120°C, la reacción se enfría a 45°C y se añade bromoacetato de etilo (24,0 g) en 20 ml de DMF. La reacción se enfría con salmuera y el producto sólido resultante se filtra, se lava con etanol y después con éter obteniéndose un éster fenoxi crudo. La hidrólisis del éster crudo durante 45 minutos en etanol a reflujo (500 ml) que contiene 10 ml de NaOH al 50%, proporciona un ácido cristalino después de acidificar y enfriar. El ácido se recristaliza suspendiéndole en metanol hirviente y añadiendo DMF hasta que tiene lugar la disolución. Después se añade agua y la cristalización comienza inmediatamente obteniéndose el ácido $\left\{ \begin{array}{l} [7\text{-cloro-3-} \\ (3\text{-fúril)-1,2\text{-benzisoxazol-6-il}] \text{-oxi} \end{array} \right\}$ -acético, punto de fusión 225-227°C.

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_8ClNO_5$: 53,17% de C; 2,74% de H; 4,77% de N.

Encontrado : 53,36% de C; 2,85% de H; 4,71% de N.

Ejemplo 20

a. A una solución de 24,6 g de cloruro

de 2,6-difluoro benzofilo en 100 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden en porciones 18,5 g de $AlCl_3$ a lo largo de un periodo de 30 minutos. A ello se añade una solución de 22,5 g de 2,3-dicloroanisol en 100 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla se agita durante una hora y se vierte sobre 100 ml de HCl concentrado y hielo. La capa orgánica se separa y la capa acuosa se extree con $CHCl_3$. El extracto orgánico se lava con agua, se seca (Na_2SO_4) y se evapora obteniéndose un aceite que cristaliza en hexano obteniéndose 2,3-dicloro-4-metoxi-2',6'-difluorobenzofenona, sólida, que por recristalización en éter tiene un punto de fusión de 94-96°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_8Cl_2F_2O_2$: 53,02% de C; 2,54% de H;
11,98% de F.

Encontrado: 53,21% de C; 2,50% de H;
12,08% de F.

b. Una mezcla de 50,5 g de 2,3-dicloro-4-metoxi-2',6'-difluorobenzofenona, y 44,27g de clorhidrato de hidroxilamina en 200 ml de piridina, se calienta a reflujo durante 48 horas. La piridina se evapora en vacío y el residuo se reparte entre HCl al 5% y acetato de etilo. El extracto se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora, obteniéndose una mezcla de isómeros. Una muestra analítica de la 2,3-dicloro-4-metoxi-2',6'-difluorobenzofenonaoxima, punto de fusión 173-189°C, se

recristaliza en etanol de 95%.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_9Cl_2F_2NO_2$: 50,62% de C; 2,73% de H;
4,22% de N.

5 Encontrado: 50,84% de C; 2,68% de H;
4,14% de N.

10 c. A una mezcla de 5 g de NaH en 200 ml de DMF, se añaden 48 g de 2,3-dicloro-4-metoxi-2',6'-difluorobenzofenonaóximo en 250 ml de DMF, gota a gota, en atmósfera de N_2 , mientras se mantiene la temperatura aproximadamente 40°C. Después de la adición de la mezcla se agita 30 minutos y se vierte en agua con hielo. Se filtra un producto crudo, que es una mezcla de isómeros, y se cromatografía sobre gel de sílice con $CHCl_3$ como eluyente obteniéndose 7-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, que se recristaliza en tolueno para análisis; punto de fusión 175-179°C.

15 Análisis:

Calculado para $C_{14}H_8ClF_2NO_2$: 56,87% de C; 2,73% de H;
4,74% de N.

20 Encontrado: 56,99% de C; 2,64% de H;
4,64% de N.

25 d. Una mezcla de 10,8 g de 7-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol y 40,3 g de clorhidrato de piridina, se calienta a 200°C durante 1 hora y después se vierte en agua con hielo, agitándose

fuertemente. Precipita el producto 7-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol que se filtra y seca. Se recrystaliza en tolueno una muestra analítica, punto de fusión 216-220°C.

5

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_6ClF_2NO_2$: 55,43% de C; 2,15% de H;
4,97% de N.

Encontrado: 55,59% de C; 2,29% de H;
4,96% de N.

10

e. Una mezcla de 1,18 g de NaH y 9,2 g de 7-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol en 15 ml de DMF, se agita una hora. Se añade una solución de 6,06 g de bromoacetato de etilo en 40 ml de DMF gota a gota y se agita durante media hora. Se añaden diez mililitros de NaOH al 50% y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 1 hora. Se añade HCl concentrado a la solución caliente hasta que esté ácida. Se añade agua y precipita el ácido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2,6-difluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acético, que se filtra, se seca y recrystaliza en tolueno-acetonitrilo obteniéndose un producto que tiene un punto de fusión de 170-172°C.

15

20

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_8ClF_2NO_4$: 53,04% de C; 2,37% de H;
4,12% de N.

Encontrado: 53,17% de C; 2,38% de H;
4,18% de N.

25

Ejemplo 21

a. Una mezcla de 20,36 g de cloruro de α -fluorocinamóilo y 14,4 g de $AlCl_3$ en 100 ml de 1,2-dicloroetano, se agita durante 1 hora seguido de la adición gota a gota de 17,7 g de 2,3-dicloroanisol en 100 ml de 1,2-dicloroetano. La mezcla de reacción se calienta a aproximadamente 80°C durante 1 hora y se vierte sobre 100 ml de HCl concentrado y hielo. La capa acuosa se extrae con $CHCl_3$ y la capa orgánica reunida se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora obteniéndose un residuo sólido. El residuo se tritura con hexano obteniéndose el 4-(trans- α -fluorocinamoil)-2,3-dicloroanisol. Una muestra se recristaliza en tolueno; punto de fusión 137-138°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{11}Cl_2FO_2$: 59,10% de C; 3,41% de H; 5,84% de F.

Encontrado: 59,38% de C; 3,46% de H; 5,86% de F.

b. Una mezcla de 26,6 g de 4-(trans- α -fluorocinamoil)-2,3-dicloroanisol y 22,7 g de clorhidrato de hidroxilamina, se calienta a reflujo durante 18 horas. La piridina se evapora en vacío y el residuo se tritura con HCl al 5%. Se separa por filtración un producto, se seca y se lava con éter-hexano dando una mezcla de isómeros. Una muestra de la 4-(trans- α -fluorocinamoil)-2,3-dicloroanisoloxima se recristaliza en etanol, punto de fu-

sión 222-238°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{12}Cl_2FNO_2$: 56,49% de C; 3,56% de H;
4,12% de N.

Encontrado: 56,47% de C; 3,51% de H;
4,02% de N.

c. Una mezcla de 0,43 g de NaH y 4 g de 4-trans- α -fluorocinamoil)-2,3-dicloroenisoxima en 60 ml de DMF, se agita durante media hora y se vierte en agua con hielo. El precipitado que se forma se filtra y seca obteniéndose 7-cloro-3-(trans- β -fluoroestiril)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol; por recristalización en tolueno se obtiene un producto puro; punto de fusión 155-161°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{11}ClFNO_2$: 63,27% de C; 3,65% de H;
4,61% de N.

Encontrado: 63,18% de C; 3,42% de H;
4,65% de N.

d. Una mezcla de 1,4 g de 7-cloro-3-(trans- β -fluoroestiril)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol y 5,6 g de clorhidrato de piridina, se calienta a 200°C durante 1 hora y después se vierte en agua con hielo agitada fuertemente. Precipita el producto 7-cloro-3-(trans- β -fluoroestiril)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol, que se filtra y seca; punto de fusión 226-229°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_9ClFNO_2$: 62,19% de C; 3,13% de H;
4,84% de N.

Encontrado: 62,43% de C; 3,17% de H;
4,92% de N.

5 e. A una mezcla de 0,84 g de NaH en 100 ml de DMF, se añaden 6,77 g de 7-cloro-3-(trans- β -fluoroestiril)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol en 50 ml de DMF, gota a gota, en atmósfera de N_2 . La mezcla se agita 1 hora y después se añaden a ella 4,2 g de bromoacetato de etilo, gota a gota. La mezcla de reacción se agita durante 10 te media hora, se añaden quince mililitros de NaOH al 50% y la mezcla de reacción se calienta a 80°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se acidifica con HCl concentrado y precipita un producto mediante la adición de agua. 15 El producto crudo se filtra, se seca y recristaliza en etanol de 95% obteniéndose el ácido [7-cloro-3-(trans- β -fluoroestiril)-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi-acético; punto de fusión 200-203°C.

Análisis:

20 Calculado para $C_{17}H_{11}ClFNO_4$: 58,72% de C; 3,18% de H;
4,03% de N.

Encontrado: 59,03% de C; 3,29% de H;
4,01% de N.

Ejemplo 22

25 a. A una solución de 52,23 g de cloru-

ro de 2,4-difluorobenzóilo en 200 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden 40 g de $AlCl_3$ durante un periodo de 30 minutos. Se añade gota a gota una solución de 48,3 g de 2,3-dicloroanisol en 100 ml de 1,2-dicloroetano. Tiene lugar un desprendimiento de gas y la temperatura se eleva a aproximadamente 30°C. La mezcla de reacción se calienta a 43 °C y el gas continúa desprendiéndose durante aproximadamente 30 minutos. La mezcla se vierte sobre HCl concentrado y hielo. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se extrae dos veces con $CHCl_3$. Las capas orgánicas reunidas se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 y se evapora, obteniéndose un aceite. Por trituración con hexano se obtiene 2,3-dicloro-4-metoxi-2',4'-difluorobenzofenona que se recristaliza en éter; punto de fusión 139-141°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_8Cl_2F_2O_2$: 53,02% de C; 2,54% de H;

11,98% de N

Encontrado: 53,09% de C; 2,43% de H;

11,84% de N.

b. A 67 g de 2,3-dicloro-4-metoxi-2',4'-difluorobenzofenona en 300 ml de piridina se añaden 58 g de clorhidrato de hidroxilamina y la mezcla resultante se calienta a reflujo durante 18 horas. La piridina se evapora en vacío y el residuo se reparte entre HCl al 5% y acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con

agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora obteniéndose la 2,3-dicloro-4-metoxi-2',6'-difluorobenzofenonaoxime como una mezcla de isómeros. Se recristaliza una muestra en etanol de 95%; punto de fusión 180-186°C.

5 Análisis:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_9\text{Cl}_2\text{F}_2\text{NO}_2$: 50,62% de C; 2,73% de H;
4,22% de N.

Encontrado: 50,63% de C; 2,80% de H;
4,55% de N.

10

c. A una mezcla de 5,7 g de NaH en 100 ml de DMF, se añade gota a gota una solución de 53 g de 2,3-dicloro-4-metoxi-2',6'-difluorobenzofenonaoxima en 250 ml de DMF, manteniendo la temperatura en 30°C aproximadamente. Una vez agitada la mezcla durante hora y media precipita un producto mediante la adición de agua. El producto crudo, que es una mezcla de isómeros, se cromatografía sobre gel de sílice con tolueno-hexano como eluyente obteniéndose un producto puro, 7-cloro-3-(2,4-difluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, que se recristaliza en tolueno; punto de fusión 189-191°C.

15

20 Análisis:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClF}_2\text{NO}_2$: 56,87% de C; 2,73% de H;
4,74% de N.

Encontrado: 56,94% de C; 2,77% de H;
4,66% de N.

25

5
d. Una mezcla sólida de 7,1 g de 7-cloro-3-(2,4-difluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol y 27,8 g de clorhidrato de piridina, se calienta a 200°C durante una hora y la mezcla se vierte sobre agua helada fuertemente agitada, precipitando un producto. El producto se filtra y se seca dando 7-cloro-3-(2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol que se recristaliza en tolueno; punto de fusión 186-190°C.

Análisis:

10
Calculado para $C_{13}H_6ClF_2NO_2$: 55,43% de C; 2,15% de H; 4,97% de N

Encontrado: 55,68% de C; 2,16% de H; 4,92% de N.

15
e. A una mezcla de 0,86 g de NaH en 100 ml de DMF, bajo N_2 , se añade gota a gota una solución de 6,9 g de 7-cloro-3-(2,4-difluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol en 50 ml de DMF, seguido de la adición de 4,41 g de bromoacetato de etilo en 25 ml de DMF. La mezcla se agita durante media hora, se añaden quince mililitros de NaOH al 50%, y la mezcla se calienta durante 1 hora a 80-85°C. Se añade entonces HCl concentrado hasta que la mezcla es ácida. Se precipita el ácido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2,4-difluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acético mediante la adición de agua, y se recristaliza en tolueno-acetonitrilo; punto de fusión 200-203°C.

20
25

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_8ClF_2NO_4$: 53,04% de C; 2,37% de H;
4,12% de N.

Encontrado: 53,24% de C; 2,55% de H;
4,39% de N.

Ejemplo 23

5
10
15
20
25

a. Se añade gota a gota sulfato de dimetilo (94,64 g) durante un periodo de 40 minutos, a una solución agitada, fría, de 2,5-diclorofenol (122,25 g) e hidróxido de sodio (31,5 g) en agua (300 ml). Esta mezcla se agita a temperatura ambiente durante una hora, después a reflujo durante 2 horas, y luego se enfría a temperatura ambiente. La capa orgánica se separa y reúne con extractos etéreos de la capa acuosa restante. La solución etérea se seca ($NaCl$ saturado, Na_2SO_4 , K_2CO_3) y el éter se evapora obteniéndose el 2,5-dicloroanisol. Por destilación se obtiene un líquido incoloro (115°C en vacío con aspirador).

Se añade una solución de cloruro de o-fluorobenzofilo (69,76 g) en disulfuro de carbono (25 ml) a temperatura ambiente, a una suspensión de cloruro de aluminio (58,67 g) en disulfuro de carbono (450 ml), seguido de la adición a temperatura ambiente de 70,81 g de 2,5-dicloroanisol en disulfuro de carbono (25 ml). La mezcla se agita 4 horas a temperatura ambiente, durante cuyo

tiempo se forma un precipitado. La mezcla se calienta a reflujo durante una hora, se enfría y se añaden 58 g de $AlCl_3$. La mezcla resultante se calienta luego a reflujo durante 2 horas y se agita a temperatura ambiente durante 18 horas. La mezcla se vierte sobre hielo/HCl y se extrae con dicloruro de metileno, obteniéndose un aceite. Por trituración con hexano-éter se obtiene un sólido. Recristalizándose en éter diisopropílico se produce un sólido, que funde parcialmente a aproximadamente $94^{\circ}C$ y luego a aproximadamente $120^{\circ}C$. El sólido que queda después de la separación del disolvente del filtrado se trata con éter-éter de petróleo obteniéndose el 2,5-dicloro-4-(2-fluorobenzoil)anisol que se recristaliza en metanol dando un punto de fusión de $100-103^{\circ}C$.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_9Cl_2FO_2$: 56,21% de C; 3,04% de H
Encontrado 56,26% de C; 3,00% de H.

b. Una mezcla de 2,5-dicloro-4-(2-fluorobenzoil)anisol (3 g) y clorhidrato de hidroxilamina (1,4 g) en piridina (25 ml), se calienta a reflujo durante varias horas hasta que no queda cetona. La piridina se separa bajo alto vacío y el residuo se diluye con agua, extrayendo después con cloroformo. La solución clorofórmica se seca y el cloroformo se separa obteniéndose un sólido que se recristaliza en éter proporcionando la (z)-2'-fluoro-2,5-dicloro-4-metoxibenzofenonoxima, punto de fusión

188°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}Cl_2FNO_2$: 53,52% de C; 3,21% de H;
4,46% de N.

5 Encontrado: 53,44% de C; 3,22% de H;
4,36% de N.

c. Una solución de (z)-2'-fluoro-2,5-dicloro-4-metoxi-benzofenoneoxima (3,14 g) en DMF (20 ml), se añade gota a gota a una suspensión agitada de hidruro de sodio (0,6 g) en DMF (20 ml). La mezcla se agita 18 horas a temperatura ambiente, después se vierte en hielo/10 agua y se extrae con cloroformo. La solución clorofórmica se lava con agua, cloruro de sodio saturado y se seca sobre Na_2SO_4 - $MgSO_4$. Por separación del cloroformo se obtiene una residuo que por tratamiento con éter-éter de petróleo proporciona un sólido de punto de fusión 165-166°C.15 La separación del disolvente del filtrado proporciona un sólido que por tratamiento con éter-éter de petróleo da 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 165-166°C.20

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_9ClFNO_2$: 60,55% de C; 3,27% de H,
5,04% de N; 12,77% de Cl.

25 Encontrado: 60,71% de C; 3,14% de H;
4,99% de N; 12,75% de Cl.

d. Una solución de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol (1 g) y tribromuro de boro (1,3 ml) en dicloroetano (30 ml), se calienta a reflujo durante aproximadamente 25 horas. La mezcla de reacción se vierte en agua con hielo y se extrae con diclorometano obteniendo un sólido de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol; punto de fusión 180-182°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_7ClNO_2$: 59,22% de C; 2,68% de H;
5,31% de N.

Encontrado: 58,90% de C; 2,68% de H;
5,17% de N.

e. Una solución de 5-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzisocazol (14,8 h) en DMF (40 ml) se añade gota a gota a temperatura ambiente a una suspensión de hidruro de sodio (3,0 g) en DMF (40 ml) y la mezcla se agita a temperatura ambiente durante media hora. Después se añade gota a gota una solución de bromocetato de etilo (10,31 g) en DMF (40 ml) y la mezcla se agita 18 horas a temperatura ambiente. Se añaden 0,3 g más de NaH suspendidos en DMF, seguidos de 1 g de bromocetato de etilo. La mezcla se calienta a 50°C durante hora y media, se enfría y vierte sobre hielo/agua extrayendo con éter. Los extractos etéreos se lavan con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se secan sobre

sulfato de sodio y el disolvente se separa obteniéndose un sólido. Por trituración con éter-éter de petróleo (1:1) se obtiene $\left\{ \left[5\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acetato de etilo; punto de fusión 114-115°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{13}ClFNO_4$: 58,37% de C; 3,75% de H;
4,00% de N.

Encontrado: 58,15% de C; 3,66% de H;
3,93% de N.

f. Una mezcla de $\left\{ \left[5\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acetato de etilo (14 g) hidróxido de sodio (8 g), etanol (500 ml) y agua (300 ml), se calienta a reflujo durante cinco horas, se enfría en un baño de hielo y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. La suspensión se extree con cloroformo, se lava con solución acuosa saturada de cloruro de sodio, se seca, y se elimina el cloroformo obteniéndose un sólido, punto de fusión 214-215°C. Por recristalización en una mezcla 3:2 de acetonitrilo-tolueno se obtiene el ácido $\left\{ \left[5\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acético.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_9ClFNO_4$: 56,00% de C; 2,82% de H;
4,35% de N.

Encontrado: 55,79% de C; 2,69% de H;
4,27% de N.

Ejemplo 24

5
10
15
a. A una solución de 57,6 g de cloruro de 3,4-diclorobenzofilo en 1,2-dicloroetano (150 ml) se añaden 36,7 g de $AlCl_3$, en porciones, durante un periodo de 30 minutos. A la mezcla resultante se añaden gota a gota 44,26 g de 2,3-dicloroanisol en 1,2-dicloroetano (150 ml). Hay un desprendimiento de gas y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante una hora. Después se vierte la mezcla sobre 150 ml de HCl concentrado y 150 ml de hielo y se extrae con $CHCl_3$ y después etanol. La capa orgánica resultante se lava con solución acuosa al 10% de K_2CO_3 , con agua, y se seca (Na_2SO_4), evaporándose entonces, con lo que se obtiene 2,3-dicloro-4-metoxi-3',4'-diclorobenzofenona, punto de fusión 113-114°C.

20
25
b. Una mezcla de 53 g de 2,3-dicloro-4-metoxi-3',4'-diclorobenzofenona y 40 g de $AlCl_3$ en 400 ml de benceno, se calienta a reflujo durante cinco horas y después se enfría a temperatura ambiente manteniéndola así durante aproximadamente 18 horas. La mezcla se vierte luego sobre 200 ml de HCl concentrado y 200 ml de hielo y después se agita a temperatura ambiente durante media hora. Se añade a la mezcla acetato de etilo y la capa de acetato de etilo/benceno se lava con agua, se

seca sobre Na_2SO_4 y después se evapora obteniéndose la 2,3-dicloro-4-hidroxi-3',4'-diclorobenzofenona, punto de fusión 179-180°C.

5 c. Una mezcla de 33,43 g de 2,3-dicloro-4-hidroxi-3',4'-dicloro benzofenona y 15,29 g de clorhidrato de hidroxilamina en 300 ml de piridina se calienta a reflujo durante 2 horas. La piridina se evapora en vacío. El residuo se reparte entre acetato de etilo y HCl al 5%. El extracto se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora, obteniéndose la oxima correspondiente.

10 A una solución de 35 g de oxima en 300 ml de DMF, se añaden 6,0 g de NaH y la mezcla se calienta a una temperatura interior de 103°C durante una hora y 15 45 minutos, seguido de una temperatura interior de 100°C durante tres cuartos de hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade gota a gota una solución de 18,37 g de bromoacetato de etilo en 50 ml de DMF. La mezcla se agita durante aproximadamente 64 horas, 20 se vierte sobre agua y el precipitado que se forma se separa por filtración y se lava con hexano. Por recristalización en etanol del producto crudo se obtiene [7-cloro-3-(3,4-diclorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi] -acetato de etilo, punto de fusión 123-125°C.

25 A una suspensión de 19 g del éster en

400 ml de etanol, se añaden 20 ml de NaOH al 50%. Se forma un precipitado y la mezcla heterogénea se calienta a reflujo durante 1 hora. A la mezcla caliente se añaden 400 ml de agua seguidos de HCl concentrado hasta que la mezcla es ácida. La suspensión se agita durante media hora, se filtra y se recristaliza en DMF-acetato de etilo obteniéndose el ácido } [7-cloro-3-(3,4-diclorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } -acético, punto de fusión 222-224 °C.

5
10

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_8Cl_3NO_4$: 48,35% de C; 2,16% de H;
3,76% de N.Encontrado: 58,40% de C; 2,03% de H;
3,93% de N.

15

Ejemplo 25

a. Se repite el procedimiento de Friedel-Crafts del Ejemplo 24 combinando 48,13 g de cloruro de o-clorobenzofilo con 36,7 g de $AlCl_3$ y 44,26 g de 2,3-dicloroanisol, obteniendo un producto cristalino de 2,3-dicloro-4-metoxi-2'-clorobenzofenona, punto de fusión 117-120°C.

20

b. Se repite el procedimiento del Ejemplo 24 b excepto que se combinan 68 g de 2,3-dicloro-4-metoxi-2'-clorobenzofenona con 58,6 g de $AlCl_3$ en 500 ml de benceno. El producto resultante se recristaliza en to-

25

1128

lueno obteniéndose 2,3-dicloro-4-hidroxi-2'-clorobenzofenona, punto de fusión 74-77°C.

5
c. A una solución de 53 g de 2,3-dicloro-4-hidroxi-2'-clorobenzofenona en 350 ml de piridina, se añaden 25,02 g de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se calienta a reflujo 2 horas. La piridina se evapora en vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo y HCl al 5%. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora obteniendo la oxima correspondiente. A una solución de 49 g de la oxima en 300 ml de DMF, se añaden 9,12 g de NaH y la mezcla se calienta hasta una temperatura interior de 80-84°C durante 1 hora. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade gota a gota una solución de 27,5 g de bromoacetato de etilo en 50 ml de DMF. La mezcla se agita durante media hora y se añade agua para descomponer el exceso de NaH. El producto se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con NaOH al 10% y agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora obteniendo una mezcla. La cromatografía de la mezcla sobre gel de sílice con CHCl_3 como eluyente proporciona } [7-cloro-3-(2-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi-l-acetato de etilo.

10
15
20
25
A una solución de 5,86 g del éster en 200 ml de etanol caliente, se añaden 6 ml de NaOH al 50%.

Se forma un precipitado y la suspensión se calienta a reflujo durante una hora. Se añaden doscientos mililitros de agua a la mezcla y suficiente HCl concentrado para acidificar la mezcla. La mezcla se agita 18 horas a temperatura ambiente. Precipita un producto sólido que se filtra y recristaliza en tolueno, obteniéndose el ácido $\left[7\text{-cloro-3-(2-clorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il}\right]\text{-oxi-acético}$, punto de fusión 165-168°C.

Análisis:

10 Calculado para $C_{15}H_9Cl_2NO_4$: 53,28% de C; 2,68% de H;
4,14% de N

Encontrado: 53,50% de C; 2,67% de H;
3,95% de N.

Ejemplo 26

15 a. Se repite el procedimiento de Friedel-Crafts del Ejemplo 24 combinando 35,4 g de 2,3-dicloroanisol, 32,4 g de cloruro de o-tolucilo y 28 g de $AlCl_3$ con 125 ml de 1,2-dicloroetano, obteniéndose un producto de 2,3-dicloro-4-metoxi-2'-metilbenzofenona.

20 b. Se repite el procedimiento del Ejemplo 24b excepto que se combinan 38 g de 2,3-dicloro-4-metoxi-2'-metilbenzofenona con 34,6 g de $AlCl_3$ en 300 ml de benceno. El producto resultante se recristaliza en tolueno obteniéndose 2,3-dicloro-4-hidroxi-2'-metilbenzofenona.

25

c. A una solución de 28 g de 2,3-dicloro-4-hidroxi-2'-metilbenzofenona en 250 ml de piridina, se añaden 13,9 g de clorhidrato de hidroxilamina y la mezcla se calienta a reflujo 48 horas. La piridina se evapora en vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo y HCl al 5%. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora obteniendo la oxima correspondiente. A una solución de 12 g de la oxima en 50 ml de DMF y 50 ml de tolueno, se añaden 2,43 g de NaH. La mezcla se calienta bajo N_2 a una temperatura interior de 95-98°C durante cinco horas y cuarto. Se añaden 50 ml adicionales de DMF y la temperatura interior se mantiene en 95°C durante otras dos horas. La mezcla de reacción se enfría a 30°C y se añaden gota a gota 7,5 g de bromoacetato de etilo. Una vez completada la adición se agita la mezcla una hora. Se añade agua y el producto se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora obteniéndose [7-cloro-3-(2-tolil)-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxiacetato de etilo.

A una solución de 13,95 g del éster en 500 ml de etanol caliente, se añaden 13 ml de NaOH al 50%. Se forma un precipitado y la suspensión se calienta a reflujo durante hora y media. Se añaden quinientos mililitros de agua seguidos de la adición de HCl concentrado hasta que la mezcla es ácida. Precipita un producto sólido al enfriar y el producto se separa por filtración

y recristaliza en tolueno dando el ácido $\left[7\text{-cloro-3-(2-tolil)1,2-benzisoxazol-6-il}\right]\text{-oxi-acético}$, punto de fusión 179-181°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{12}ClNO_4$: 60,48% de C; 3,81% de H;
4,41% de N

Encontrado: 60,76% de C; 3,91% de H;
4,26% de N.

Ejemplo 27

10 a. Se repite el procedimiento de Friedel-Crafts del Ejemplo 24 haciéndose reaccionar 33,7 g de cloruro de 2,3-dimetilbenzoilo, 54 g de 2,3-dicloroanisol y 26,7 g de $AlCl_3$ para formar 2,3-dicloro-4-metoxi-2',3'-dimetilbenzofenona.

15 b. Se repite el procedimiento de Ejemplo 24 b con 39 g de 2,3-dicloro-4-metoxi-2',3'-dimetilbenzofenona en 300 ml de benceno. El producto resultante se recristaliza en tolueno obteniéndose la 2,3-dicloro-4-hidroxi-2',3'-dimetilbenzofenona.

20 c. Una mezcla de 31 g de 2,3-dicloro-4-hidroxi-2',3'-dimetilbenzofenona y 30,5 g de clorhidrato de hidroxilamina en 250 ml de piridina, se calienta a reflujo durante aproximadamente una semana. La piridina se evapora en vacío y el residuo se reparte entre acetato de etilo y HCl al 5%. El extracto de acetato de etilo se lava, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora. Por trituración

25

con hexano se obtiene la 2,3-dicloro-4-hidroxi-2',3'-dimetilbenzofenonoxima.

5 d. A una solución de 5 g de 2,3-dicloro-4-hidroxi-2',3'-dimetilbenzofenonoxima en 70 ml de DMF, se añaden 0,96 g de NaH. La temperatura interior se mantiene entre 95 y 120°C durante siete horas y después se calienta la mezcla a 130°C durante 1,5 horas. La mezcla de reacción se enfría y se añaden gota a gota 2,94 g de bromoacetato de etilo. La mezcla se agita durante una hora y se añade agua gota a gota. El producto que se forma se separa por filtración y se recristaliza en etanol de 95% obteniéndose $\{[7\text{-cloro-3-(2,3-dimetilfenil)-1,2-benzisoxazol-6-il]}\text{-oxi}\}\text{-acetato de etilo}$, punto de fusión 89-91°C.

15 Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{18}ClNO_4$: 63,42% de C; 5,04% de H;
3,89% de N.

Encontrado: 63,25% de C; 5,02% de H;
3,79% de N.

20 e. Una suspensión de 2 g de $\{[7\text{-cloro-3-(2,3-dimetilfenil)-1,2-benzisoxazol-6-il]}\text{-oxi}\}\text{-acetato de etilo}$, 50 ml de etanol y 5 ml de NaOH al 50%, se calienta a reflujo 1 hora. A la mezcla caliente se añaden 50 ml de agua y suficiente HCl concentrado para acidificar la mezcla de reacción. Por enfriamiento y añadiendo

25

agua precipita el ácido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2,3-dimetilfenil)-1,2\text{-benzisoazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acético, punto de fusión 170-172 °C.

Análisis:

5 Calculado para $C_{17}H_{14}ClNO_4$: 61,54% de C; 4,25% de H;
4,22% de N.

Encontrado: 61,65% de C; 4,38% de H;
4,01% de N.

Ejemplo 28

10 a. Se añaden 29,3 g de 2-bromopiridina en 150 ml de THF anhidro a 75 ml de n-butil litio 2,6 M que estaba enfriado a -65°C. Se añadió después 2,3-dicloro-4-metoxibenzaldehído (38,0 g) en 300 ml de THF y se dejó que la mezcla de reacción alcanzara la temperatura ambiente. Se vierte en H_2O y se filtra el producto cristalino, se lava con éter y se seca obteniendo \sphericalangle -(2,3-dicloro-4-metoxifenil)-2-piridinmetanol, punto de fusión 174-176°C.

15 b. Se disuelven 31,86 g de \sphericalangle -(2,3-dicloro-4-metoxifenil)-2-piridinmetanol en 600 ml de ácido acético y 100 ml de H_2O . Se añade en porciones anhídrido crómico (11,0 g) durante cinco minutos. Después de tres horas la mezcla de reacción se vierte en H_2O y se extrae con éter. La fase orgánica combinada se lava bien con
20 $NaHCO_3$ al 10%, después con salmuera, y se seca. Por reti-

rada del disolvente a presión reducida se obtiene un producto cristalino de (2,3-dicloro-4-metoxifenil)(2-piridil)metanona, punto de fusión 104-107°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_9Cl_2NO_2$: 55,34% de C; 3,21% de H;
4,97% de N

Encontrado: 55,29% de C; 3,26% de H;
4,93% de N.

c. Se calienta a reflujo (2,3-dicloro-4-metoxifenil)(2-piridil)metanona (32,0 g), durante cuatro horas en 300 ml de etanol que contienen 30 g de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla de reacción se vierte en H_2O , se hace básica con NH_4OH y se extrae con acetato de etilo. Por secado y evaporación se obtiene una mezcla de oxima cruda de E-(2-piridil)(2,3-dicloro-4-metoxifenil)metanonaoxima y Z-(2-piridil)(2,3-dicloro-4-metoxifenil)metanonaoxima.

La mezcla de oximas se disuelve en 200 ml de DMF y se añade a una suspensión de 3,1 g de NaH en 150 ml de DMF. Después de 15 minutos la mezcla de reacción se vierte en H_2O y se separa por filtración el producto. Una recristalización en isopropanol separa la oxima E sin reaccionar, dando 7-cloro-6-metoxi-3-(2-piridil)-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 164-166°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_9ClN_2O_2$: 59,89% de C; 3,48% de H;
10,75% de N.

Encontrado: 59,53% de C; 3,37% de H;
10,63% de N.

5

d. 7-cloro-6-metoxi-3-(2-piridil)-1,2-benzisoxazol (24,4 g) se calienta a reflujo durante 1,5 horas en 450 ml de HBr de 48%. El bromhidrato precipitado se separa por filtración, se lava con éter y se neutraliza con solución de $NaHCO_3$ al 10%. Se separa por filtración la base libre y se seca obteniéndose 7-cloro-6-hidroxi-3-(2-piridil)-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 209-211°C.

10

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_7ClN_2O_2$: 58,43% de C; 2,85% de H;
11,36% de N.

15

Encontrado: 58,16% de C; 2,81% de H;
11,42% de N.

20

e. 7-cloro-6-hidroxi-3-(2-piridil)-1,2-benzisoxazol (10,0 g) se disuelve en 80 ml de DMF y se añade a una suspensión enfriada con hielo de NaH (1,1 g) en 50 ml de DMF. Cuando cesa el desprendimiento de hidrógeno se añade bromoacetato de etilo (7,5 g) en 20 ml de DMF. Después de 90 minutos adicionales se añaden 200 ml de H_2O y 10 ml de NaOH al 50%, y la reacción se calienta a 65°C durante 45 minutos. La mezcla se vierte en H_2O

25

se acidifica a pH 1-2 y se filtra un producto sólido y se seca, obteniendo el ácido $\{[7\text{-cloro-3-(2-piridil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi} \}$ -acético, punto de fusión 255-256 °C.

5 Análisis:

Calculado para $C_{14}H_9ClN_2O_4$: 55,18% de C; 2,48% de H;
9,20% de N

Encontrado: 55,35% de C; 2,88% de H;
9,45% de N.

10

Ejemplo 29

a. 7-cloro-6-hidroxi-3-(2-piridil)-1,2-benzisoxazol, Ejemplo 28 (9,9 g) se disuelve en 600 ml de ácido acético glacial a 60°C. Luego se añade, en porciones, ácido m-cloroperbenzoico (8,3 g de 85%). Después de calentar a 60°C durante un total de 14 horas la mezcla de reacción se vierte en 2 l de H_2O y el producto se separa por filtración y se lava con metanol y después con éter. De este modo se obtiene el 7-cloro-6-hidroxi-3-(2-piridil)-1,2-benzisoxazol-1'-óxido en forma de un hemihidrato después de recristalización en DMF/ H_2O ; punto de fusión 214°C.

15

20

Análisis:

Calculado para $C_{12}H_7ClN_2O_3 \cdot 0,5 H_2O$: 53,05% de C; 2,97% de H; 10,31% de N.

25

Encontrado: 53,14% de C; 2,82% de H; 10,47% de N.

b. 7-cloro-6-hidroxi-3-(2-piridil)-1,2-benzisoxazol-1'-óxido (7,30 g) se disuelve en 200 ml de DMF y se añade a una suspensión de NaH (1,33 g) en 50 ml de DMF. Después de 15 minutos se añaden 5,0 g de bromoacetato de etilo en 20 ml de DMF y la reacción se calienta a 50°C durante 10 horas. La mezcla de reacción se enfría con H₂O, se acidifica y el precipitado se separa por filtración y se seca bien. El precipitado se trata de nuevo con 1,33 g de NaH y 5,0 g de bromoacetato de etilo en DMF. Después de 30 minutos se añaden 200 ml de H₂O y 10 ml de NaOH al 50%, y la mezcla de reacción se calienta a 50°C durante 30 minutos. Después se acidifica, obteniéndose el ácido [7-cloro-3-(2-piridil)-1,2-benzisoxazol-6-il]oxiacético 1'-óxido, punto de fusión 214°C. (descompone).

Análisis:

Calculado para C₁₄H₉ClN₂O₅: 52,43% de C; 2,83% de H;
8,74% de N.

Encontrado: 52,35% de C; 2,79% de H;
8,93% de N.

Ejemplo 30

a. Se disuelven en 200 ml de dicloroetano, m-dimetoxibenceno (27,6 g) y cloruro de o-fluorobenzóilo (31,7 g), y se añade en porciones AlCl₃ (28,0 g). Después de dos horas se añaden 56 g adicionales de AlCl₃ y la mezcla de reacción se calienta a 60°C durante 1,5

5 horas. Después se vierte en H_2O y se extrae con acetato de etilo. Por secado y evaporación se obtiene un compuesto cristalino. Por trituración con tolueno se obtiene la 2,4-dihidroxi-2'-fluorobenzofenona, punto de fusión 109-111°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_9FO_3$: 67,24% de C; 3,91% de H;
8,18% de F.

10 Encontrado: 66,85% de C; 3,75% de H;
8,35% de F.

b. Se calienta a reflujo durante 18 horas, 2,4-dihidroxi-2'-fluorobenzofenona (25,0 g), en 250 ml de piridina que contienen 17,1 g de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla de reacción se reparte después entre éter y HCl de 5% y se separa la capa orgánica. La desecación y evaporación proporciona, después de recristalizar en tolueno, un isómero puro de 2,4-dihidroxi-2'-fluorobenzofenona-[oxima-E], punto de fusión 170-172°C.

15 Análisis:

Calculado para $C_{13}H_{10}FNO_3$: 63,16% de C; 4,08% de H;
5,67% de N.

20 Encontrado: 63,56% de C; 4,28% de H;
5,56% de N.

25 c. La oxima E de 2,4-dihidro-2'-fluorbenzofenona oxima (18,6 g), se calienta a 50°C en 18,0 ml de

anhidrido acético durante 5 horas y después a 60°C durante 6 horas. Se añaden 3,0 ml adicionales de anhídrido acético y se deja que la reacción permanezca sin alteración a temperatura ambiente durante aproximadamente 73 horas. El producto cristalino que se separa de la mezcla de reacción se lava con éter frío obteniéndose un producto puro, E-4-acetoxi-2-hidroxi-2'-fluorobenzofenona-O-acetiloxima, punto de fusión 132-134°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{14}FNO_5$: 61,63% de C; 4,26% de H;
4,23% de N.

Encontrado: 61,80% de C; 4,08% de H;
4,07% de N.

d. E-4-acetoxi-2-hidroxi-2'-fluorobenzofenona-O-acetiloxima (18,4 g) se disuelve en 80 ml de DMF y se añade a una suspensión enfriada con hielo de NaH (3,3 g) en 100 ml de DMF. Después de 90 minutos la mezcla de reacción se vierte en H_2O y se separa por filtración un pequeño precipitado insoluble. La acidificación del filtrado acuoso y extracción con éter proporciona, después de secar y evaporación, 3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 206-210°C.

Calculado para $C_{13}H_8FNO_2$: 68,12% de C; 3,52% de H;
6,11 de N.

Encontrado: 68,43% de C; 3,59% de H;
6,14% de N.

e. Se disuelve 3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol (9,7 g) en 80 ml de DMF y se añade a una suspensión enfriada con hielo de NaH (1,4 g) en 50 ml de DMF. Cuando cese el desprendimiento de hidrógeno, se añade bromoacetato de etilo (7,5 g) en 20 ml de DMF y se deja que la mezcla de reacción llegue a temperatura ambiente. Después de dos horas se añaden 200 ml de H₂O y 10 ml de NaOH al 50% y la reacción se calienta a 50°C. Después de otros 30 minutos más se recoge un producto después de acidificar y filtrar. Por recristalización en tolueno/CH₃CN se obtiene el ácido {3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il}-oxi-acético, punto de fusión 182-184 °C.

Análisis:

Calculado para C₁₅H₁₀FNO₄: 62,72% de C; 3,51% de H; 4,88% de N.

Encontrado: 62,56% de C; 3,61% de H; 5,06% de N.

Ejemplo 31

a. Se repite el procedimiento de Friedel-Crafts del Ejemplo 24, combinándose 31,55 g de cloruro de p-fluorobenzóilo, 32 g de 2,3-dicloroanisol y 35,22 g de AlCl₃ en 1,2-dicloroetano y se somete a reacción. El producto crudo resultante se tritura con hexano caliente, se enfría y filtra, obteniéndose la 2,3-dicloro-4-metoxi-

4'fluorobenzofenona.

b. Una mezcla de 39,5 g de 2,3-dicloro-4-metoxi-4'fluorobenzofenona y 160 g de clorhidrato de piridina se calienta a 200°C durante una hora. La mezcla de reacción se vierte en agua con hielo, con agitación, formándose un precipitado. El precipitado se filtra y se seca durante aproximadamente 18 horas obteniéndose 2,3-dicloro-4-hidroxi-4'fluorobenzofenona.

c. A una solución de 35 g de 2,3-dicloro-4-hidroxi-4'-fluorobenzofenona en 250 ml de piridina se añaden 34,6 g de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se calienta a reflujo durante 4 horas. La piridina se evapora en vacío. El residuo se reparte entre HCl al 5% y acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora obteniéndose la 2,3-dicloro-4-hidroxi-4'-fluorobenzofenona como una mezcla de isómeros, punto de fusión 150-156°C. Análisis:

Calculado para C₁₃H₈Cl₂FNO₂: 52,02% de C; 2,69% de H;
4,67% de N.

Encontrado: 52,19% de C; 2,74% de H;
4,69% de N.

d. A una mezcla de 4,0 g de NaH en 50 ml de DMF, se añade gota a gota, en atmósfera de N₂, una solución de 20 g de 2,3-dicloro-4-hidroxi-4'-fluorobenzofe-

noneoxima en 100 ml de DMF. La mezcla de reacción se ca-
 liente a una temperatura interior de 96°C durante 2 horas.
 La mezcla de reacción se enfría a 40°C y se añaden gota a
 gota 12,3 g de bromoacetato de etilo, y se agita la mez-
 5 cla durante una hora. Se añaden veinte mililitros de NaOH
 el 50% y 100 ml de agua y la reacción se calienta a 80-90
 °C durante una hora. Se añade HCl concentrado hasta que
 la mezcla de reacción es ácida y la mezcla se agita du-
 rante media hora y se añade agua. Se recoge un producto
 10 sólido por filtración y se recristaliza obteniéndose un
 producto puro, el ácido $\left[\left[7\text{-cloro-3-(4-fluorofenil)-1,2-} \right. \right.$
 $\left. \left. \text{benzisoaxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right]$ acético, punto de fusión 233-237°C.
 Análisis:

Calculado para $C_{15}H_9ClFNO_4$: 56,00% de C; 2,83% de H;
 15 4,36% de N.

Encontrado: 55,76% de C; 2,90% de H;
 4,29% de N.

Ejemplo 32

a. Se disuelven 2,6-dimetoxitolueno
 20 (20,0 g) y cloruro de o-fluorobenzóilo (19,8 g) en 250
 ml de dicloroetano y se enfría a 5°C. Se añade en porcio-
 nes $AlCl_3$ y cuando la edición es completa se deja que la
 mezcla de reacción se caliente hasta la temperatura am-
 biente durante 30 minutos, y después se caliente a refluo-
 25 jo durante 30 minutos. Entonces se vierte en HCl al 5%)

y se deja en reposo, sin que sufra alteración, durante 18 horas. Extracción con éter, seguido de secado y concentración, proporciona un material cristalino que se lava con hexano, obteniéndose la 2'-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-3-metilbenzofenona, punto de fusión 118-120°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{13}FO_3$: 69,22% de C; 5,04% de H;
7,30% de F.

Encontrado: 69,23% de C; 5,01% de H;
6,98% de F.

b. Se calienta a reflujo 2'-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-3-metilbenzofenona (30,0 g), durante 18 horas, en 350 ml de piridina que contienen 32,0 g de clorhidrato de hidroxilamina. Se elimina el disolvente en vacío y el residuo se distribuye entre éter y HCl al 5%. Por desecación y concentración del éter se obtiene un producto crudo que se calienta como una masa en fusión a 200°C durante 30 minutos, en atmósfera de nitrógeno. Se deja enfriar la masa fundida y la masa sólida se tritura bien con hexano dando E-2'-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-3-metilbenzofenona oxima, punto de fusión 167-169°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{14}FNO_3$: 65,44% de C; 5,13% de H;
5,09% de N

Encontrado: 65,49% de C; 5,26% de H;
4,83% de N.

c. La E-2'-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-3-metilbenzofenona oxima (20,0 g) se calienta en un baño de vapor durante una hora con 12 ml de anhídrido acético. El anhídrido acético se evapora en vacío y el producto se re-
5 parte entre éter y H₂O, y después se lava el éter con NaHCO₃ al 10%. La evaporación y trituración del producto cristalino con hexano proporciona la E-2'-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-3-metilbenzofenona O-acetiloxima, punto de fusión 83-86°C.

10

Análisis:

Calculado para C₁₂H₁₆FNO₄: 64,34% de C; 5,08% de H;
4,42% de N

Encontrado: 64,30% de C; 5,08% de H;
4,26% de N.

15

d. Se disuelve E-2'-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-3-metilbenzofenona-O-acetiloxima (22,0 g) en 100 ml de DMF y se añade a una suspensión de 2,5 g de NaH en 100 ml de DMF. Se aplica un baño de hielo para mantener la temperatura de reacción por debajo de 30°C. Después de
20 40 minutos la mezcla de reacción se vierte en H₂O y se extrae con éter. Después de lavar bien con H₂O, el éter se seca y evapora dando un producto cristalino que se lava con hexano frío dando 3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-7-metil-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 105-108°C.

25

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{12}FNO_2$: 70,03% de C; 4,70% de H;
5,45% de N.

Encontrado: 69,96% de C; 4,76% de H;
3,36% de N.

5 e. 3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-7-metil-1,2-benzisoxazol (16,1 g) se calienta a 200°C durante dos horas con 64 g de clorhidrato de piridina. La masa fundida se vierte en H_2O y se extrae con acetato de etilo. Después de lavar con HCl al 5% el acetato de etilo se seca y evapora dando 3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-7-metil-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 216-219°C.

10

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}FNO_2$: 69,13% de C; 4,14% de H;
5,76% de N.

15 Encontrado: 68,91% de C; 4,03% de H;
5,82% de N.

f. Se disuelve 3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-7-metil-1,2-benzisoxazol (10,6 g) en 90 ml de DMF y se trata con 8,0 g de bromoacetato de etilo y 6,7 g de K_2CO_3 . La reacción se calienta a 60°C durante 2 horas y después se deja que vuelva a temperatura ambiente. Después de 18 horas a temperatura ambiente, se añaden agua (200 ml) y NaOH al 50% (15 ml), y la solución se calienta a 90°C durante 90 minutos. La mezcla se vierte en H_2O y se acidifica y extrae después con éter. Por secado y evaporación

20

25

se obtiene un producto cristalino, el ácido $\left\{ \left[3-(2\text{-fluorofenil})-7\text{-metil-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxil} \right\}$ -acético, punto de fusión 158-160°C.

Análisis:

5 Calculado para $C_{16}H_{12}FNO_4$: 63,78% de C; 4,02% de H;
4,65% de N.

Encontrado: 63,89% de C; 4,06% de H;
4,58% de N.

Ejemplo 33

10 a. Se disuelven m-cloroanisol (28,5 g) y cloruro de o-fluorobenzóilo (31,7 g) en 200 ml de dicloroetano y se trata a 100°C con 26,7 g de $AlCl_3$. Después de 45 minutos la mezcla de reacción se vierte sobre hielo y se extrae con éter. Por secado y evaporación, seguidos

15 de trituración con hexano, se obtiene un material que contiene 2-cloro-2'-fluoro-4-metoxibenzofenona. La recrista-lización en Et_2O /hexano proporciona 2-cloro-2'-fluoro-4-metoxibenzofenona, punto de fusión 77-79°C.

Análisis:

20 Calculado para $C_{14}H_{10}ClFO_2$: 63,53% de C; 3,81% de H;
7,18% de F.

Encontrado: 63,77% de C; 3,75% de H;
7,25% de F.

25 b. 2-cloro-2'-fluoro-4-metoxibenzofenona (15,5 g) se calienta a reflujo durante tres horas en

150 ml de piridina que contienen 10,0 g de clorhidrato de hidroxilamina. La piridina se separa en vacío y el residuo se distribuye entre éter y HCl al 5%. Por secado y evaporación de la fase orgánica se obtiene una mezcla isómera de oximas. La mezcla se disuelve en 50 ml de DMF y se añade a una suspensión de 1,5 g de NaH en 30 ml de DMF. Después de calentar a 60°C durante 30 minutos la mezcla de reacción se vierte en H₂O y se extrae con éter. Por concentración a presión reducida se obtiene un sólido. La recristalización en éter proporciona 3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 101-103°C.

Análisis:

Calculado para C₁₄H₁₀FNO₂: 69,13% de C; 4,14% de H;
5,76% de N.

Encontrado: 69,08% de C; 4,29% de H;
5,65% de N.

c. 10 g de 3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol se disuelven en 400 ml de THF seco a -40°C y se trata con 21 ml de n-butil litio 2,2M. Después de agitar durante una hora se añade I₂ (11,7 g) en 90 ml de éter. La mezcla de reacción se vierte en Na₂S₂O₃ y después en H₂O. Por secado y concentración se obtiene 3-(2-fluorofenil)-7-yodo-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 135-138°C.

Análisis:

Calculado para C₁₄H₉FINO₂: 45,55% de C; 2,46% de H;
3,80% de N; 34,38% de I

Encontrado: 44,94% de C; 2,43% de H;
3,70% de N; 34,09% de I.

d. Se calienta a reflujo 3-(2-fluorofenil)-7-yodo-6-metoxi-1,2-benzisoxazol (8,2 g), 18 horas, en 130 ml de CH_2Cl_2 conteniendo 6,6 ml de BBr_3 . La mezcla de reacción se vierte en H_2O y se extrae con éter. Por secado y evaporación se obtiene un producto cristalino que se tritura bien con hexano obteniéndose 3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-7-yodo-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 212-214°C.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{13}\text{H}_7\text{FINO}_2$: 43,97% de C; 1,99% de H;
3,95% de N; 35,74% de I

Encontrado: 44,19% de C; 2,00% de H;
3,86% de N; 35,12% de I

e. 3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-7-yodo-1,2-benzisoxazol (7,80 g) en 80 ml de DMF se trata a 60°C con 6,6 g de K_2CO_3 y 7,9 g de bromoacetato de etilo. Después de una hora la temperatura se aumenta a 90°C y se añaden 80 ml de H_2O y 8 ml de NaOH al 50%. Después de 30 minutos adicionales la mezcla se vierte en H_2O y se acidifica, extrayendo después con éter. Se seca y se evapora obteniéndose el ácido $\left\{ \left[3-(2\text{-fluorofenil})-7\text{-yodo-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acético, punto de fusión 178-180°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_9FNO_4$: 43,61% de C; 2,20% de H;
 3,39% de N
 Encontrado: 43,25% de C; 2,12% de H;
 3,28% de N.

Ejemplo 34

a. 10 g de 3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol del Ejemplo 33 b, se disuelven en 400 ml de THF anhidro y se trata a $-40^{\circ}C$ con 21 ml de n-butil litio 2,2 M. Después de agitar durante una hora se añade gota a gota bromo (2,5 ml). La mezcla de reacción se vierte en H_2O , se extrae con éter y se lava con solución de $Na_2S_2O_3$. Por secado y evaporación se obtiene un material que contiene el producto bromado deseado, 7-bromo-3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión $150-153^{\circ}C$.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_9BrFNO_2$: 52,19% de C; 2,82% de H;
 4,35% de N; 24,81% de Br.
 Encontrado: 51,97% de C; 2,83% de H;
 4,28% de N; 25,17% de Br.

b. Se calienta a reflujo durante 18 horas, 7-bromo-3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol (7,20 g), en 130 ml de CH_2Cl_2 que contienen 6,6 ml de BBr_3 . La mezcla de reacción se vierte en H_2O y se extrae con acetato de etilo. Por evaporación y trituración con hexa-

no se obtiene el fenol correspondiente, punto de fusión 231-234°C.

El fenol (6,30 g) en 80 ml de DMF se trata a 60°C con 6,6 g de K_2CO_3 y 7,9 g de bromoacetato de etilo. Después de una hora, se añaden 80 ml de H_2O y 8 ml de NaOH al 50%, y se eleva la temperatura a 90°C. Después de 45 minutos adicionales la mezcla de reacción se acidifica y se extrae con acetato de etilo. Por evaporación y recristalización en tolueno/ CH_2CN se obtiene el ácido [7-bromo-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi-acético, punto de fusión 180-182°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_9BrFNO_4$: 49,20% de C; 2,48% de H;
3,83% de N.

Encontrado: 49,19% de C; 2,47% de H;
3,88% de N.

Ejemplo 35

a. A una mezcla de 4 g del éter 2-cloro-rresorcinol-dimetílico y 3,7 g de cloruro de 2,3-difluoro-benzoílo en 60 ml de 1,2-dicloroetano a 5°C, se añade en porciones 3,06 g de $AlCl_3$. Se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y después se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla de reacción se vierte en HCl concentrado-hielo y se deja en reposo durante 72 horas. La capa acuosa se extrae con disolvente orgánico adicional, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora, obteniendo

3-cloro-2-hidroxi-4-metoxi-2',3'-difluorobenzofenona, punto de fusión 161-162°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_9ClF_2O_3$: 56,30% de C; 3,04% de H;
12,72% de F.

Encontrado: 56,26% de C; 3,06% de H;
12,56% de F.

b. A una solución de 24 g de 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxi-2',3'-difluorobenzofenona en 160 ml de piridina, se añaden 22 g de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se calienta a reflujo durante 2 horas y se evapora en vacío la piridina. El residuo se reparte entre acetato de etilo y HCl al 5%. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora obteniéndose un sólido amarillo pálido que consta de dos isómeros. El sólido se funde a 205°C durante aproximadamente 13 minutos. El residuo se disuelve en acetato de etilo caliente y después se evapora a sequedad proporcionando la 3-cloro-2',3'-difluoro-2-hidroxi-4-metilbenzofenona oxima, punto de fusión 198-199°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}ClF_2NO_3$: 53,60% de C; 3,21% de H;
4,47% de N

Encontrado: 53,95% de C; 3,29% de H;
4,42% de N.

c. Una mezcla de 1,5 g de E-3-cloro-2',3'-difluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzofenona oxima y 0,67 g de anhídrido acético se calientan a 60°C durante 30 minutos. La mezcla se disuelve y después solidifica. El residuo se reparte entre acetato de etilo y NaHCO_3 al 10%. El extracto de acetato de etilo se lava, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora dando la E-3-cloro-2',3'-difluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-O-acetiloxima, punto de fusión 136.139°C.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{12}\text{ClF}_2\text{NO}_4$: 54,02% de C; 3,40% de H;
3,94% de N.

Encontrado: 53,89% de C; 3,48% de H;
3,97% de N.

d. A una mezcla de 1,4 g de NaH en 200 ml de DMF, se añade gota a gota, en atmósfera de N_2 , una solución de 19 g de E-3-cloro-2',3'-difluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-O-acetiloxima en 200 ml de DMF. La mezcla se agita durante media hora y después se calienta a 45°C durante media hora. Se añade agua y precipita un producto que se filtra y seca dando 7-cloro-3-(2,3-difluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 184-189°C.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_8\text{ClF}_2\text{NO}_2$: 56,87% de C; 2,73% de H;
4,74% de N

Encontrado: 56,95% de C; 2,84% de H;
4,77% de N.

5 e. Una mezcla sólida de 12,4 g de 7-cloro-3-(2,3-difluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol y 50 g de clorhidrato de piridina se calienta a 200°C durante 45 minutos. La mezcla se vierte en agua helada agitando fuertemente y precipita el 7-cloro-6-hidroxi-3-(2,3-difluorofenil)-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 250-254°C.

Análisis:

10 Calculado para $C_{13}H_6ClF_2NO_2$: 55,43% de C; 2,15% de H;
4,97% de N.

Encontrado: 55,60% de C; 2,25% de H;
4,91% de N.

15 f. A una solución de 12 g de 7-cloro-6-hidroxi-3-(2,3-difluorofenil)-1,2-benzisoxazol en 120 ml de DMF, se añaden 6,36 g de K_2CO_3 seguidos de 7,83 g de $BrCH_2CO_2C_2H_5$. La mezcla de reacción se calienta a 60°C durante dos horas y se deja después en reposo durante 18 horas. A la mezcla se añaden 200 ml de agua y 15 ml de NaOH al 50%. La mezcla se calienta a 90°C durante 90 minutos, se vierte en agua y se acidifica. El producto se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora obteniéndose el ácido $\left\{ [7\text{-cloro-3-(2,3-difluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi} \right\}$ -acético, punto de fusión 183-187°C.

20

25

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_8ClF_2NO_4$: 53,04% de C; 2,37% de H;
4,12% de N

Encontrado: 53,20% de C; 2,49% de H;
3,88% de N.

Ejemplo 36

a. A una solución de 10 g (0,033 m) de la 2'-fluoro-4-metoxi-2,3-diclorobenzofenona del Ejemplo 1 a en 100 ml de piridina, se añaden 3,17 g de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se calienta a reflujo durante aproximadamente 64 horas. Se evapora la piridina y el residuo se reparte entre HCl al 5% y acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora obteniéndose la 2,3-dicloro-4-metoxi-2'-fluorobenzofenona, punto de fusión 195-197°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}Cl_2FNO_2$: 53,52% de C; 3,21% de H;
4,46% de N

Encontrado: 53,55% de C; 3,10% de H;
4,42% de N.

b. A una solución de 8 g de 2,3-dicloro-4-metoxi-2'-fluorobenzofenona oxima en 50 ml de DMF, se añaden 0,67 g de NaH bajo atmósfera de N_2 . La mezcla se agita durante una hora y se añade agua precipitando el 7-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol que se filtra y seca, punto de fusión 155-158°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_9ClFNO_2$: 60,55% de C; 3,26% de H;
5,05% de N.

Encontrado: 60,63% de C; 3,15% de H;
5,01% de N.

c. Una mezcla sólida de 2 g de 7-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol y 20 g de clorhidrato de piridina se calienta a 190-210°C durante una hora. La mezcla de reacción caliente se vierte en agua helada agitando fuertemente. La mezcla se acidifica ligeramente. Se recoge por filtración el 7-cloro-6-hidroxi-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol y se seca, punto de fusión 140-141°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_7ClFNO_2$: 59,22% de C; 2,68% de H;
5,31% de N.

Encontrado: 59,16% de C; 2,65% de H;
5,23% de N.

d. El procedimiento del Ejemplo 35 f puede ser empleado con el 7-cloro-6-hidroxi-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol para obtener el $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acetato de etilo, el producto del Ejemplo 1.

Ejemplo 37

a. Eter 2-clororresorcinol-dimetílico

(22,0 g) y cloruro de *o*-fluorobenzóilo (20,2 g) se disuelven en 250 ml de dicloroetano, se enfría en un baño de hielo y se trata con AlCl_3 (18,6 g). Quince minutos después de que la adición es completa, la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 30 minutos. Se vierte en H_2O y se extrae con acetato de etilo. Por evaporación y trituración con hexano se obtiene la 3-cloro-2'-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, punto de fusión 132-133°C.

Análisis:

10 Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{10}\text{ClFO}_3$: 59,90% de C; 3,59% de H;
12,63% de Cl.

Encontrado: 59,77% de C; 3,59% de H;
12,51% de Cl.

b. 3-cloro-2'-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzofenona (24,6 g) se calientan a reflujo durante 18 horas en 300 ml de piridina que contienen 12,2 g de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla de reacción se concentra a presión reducida y se distribuye entre éter y HCl al 5%. La fase orgánica se seca y se evapora, y el producto cristalino resultante se funde a 205°C durante 45 minutos. El producto se enfría y se recristaliza en tolueno obteniéndose la E-3-cloro-2'-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzofenona oxima, punto de fusión 184-186°C.

Análisis:

25 Calculado para $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{ClFNO}_3$: 56,86% de C; 3,75% de H;
4,79% de N.

Encontrado: 56,67% de C; 3,68% de H;
4,66% de N.

5 c. Se calienta a 60°C durante 30 minutos con 9 ml de anhídrido acético la E-3-cloro-2'-fluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzofenona oxima (18,1 g). La mezcla de reacción se distribuye entre éter y NaHCO_3 al 10% y se lava con NaHCO_3 al 10% hasta que los lavados permanecen básicos. Por secado, evaporación y trituración con hexano se obtiene la E-3-cloro-2'-fluoro-2-hidroxi-4-metoxi-benzofenona-O-acetiloxima, punto de fusión 125-128°C.

10 Análisis:

Calculado para $\text{C}_{16}\text{H}_{13}\text{ClFNO}_4$: 56,90% de C; 3,88% de H;
4,15% de N.

15 Encontrado: 56,79% de C; 3,85% de H;
4,20% de N.

20 d. El procedimiento del Ejemplo 35 a puede ser repetido para obtener el 7-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol. Después de esto pueden emplearse los procedimientos del Ejemplo 36 c y d obteniendo el $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acetato de etilo.

Ejemplo 38

25 a. 5,0 g de 7-cloro-6-hidroxi-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol del Ejemplo 36 c en 30 ml de DMF se añaden gota a gota con agitación a 1,1 g de NaH en

30 ml de DMF. Después de una hora se añaden 2,6 ml de 2-bromo propionato de etilo y la solución se agita 1,5 horas. La solución se vierte después sobre hielo y precipita el 2- $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -propionato de etilo, que se filtra y seca, punto de fusión 79°C.

Análisis:

Calculado para $C_{18}H_{15}ClFNO_4$: 59,50% de C; 4,13% de H;
3,85% de N; 9,60% de Cl

Encontrado: 59,48% de C; 4,09% de H;
4,00% de N; 9,58% de Cl.

b. 6,8 g de 2- $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ propionato de etilo se disuelven en 35 ml de metanol y se añaden 25 ml de una solución de NaOH al 15%. La suspensión se calienta durante dos horas. La mezcla de reacción se vierte en hielo, se acidifica con HCl y precipita un sólido que se filtra y seca en vacío dando el ácido 2- $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-3-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ propiónico, punto de fusión 159-161°C.

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{11}ClFNO_4$: 57,2% de C; 3,28% de H;
4,18% de N; 10,55% de Cl.

Encontrado: 56,8% de C; 3,24% de H;
4,17% de N; 10,51% de Cl.

Ejemplo 39

a. A una mezcla de 21 g de cloruro de 2,5-difluorobenzóilo y 20,4 g de éter 2-clororesorcinol-dimetílico en 250 ml de 1,2-dicloroetano a 5-10°C se añaden en porciones 15,7 g de $AlCl_3$. Se deja que la mezcla se caliente a temperatura ambiente y después se calienta a reflujo durante 30 minutos. La mezcla se vierte en HCl concentrado y hielo y se agita durante una hora aproximadamente. El producto se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora dando la 3-cloro-2',5'-difluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzofenona, punto de fusión 178-180°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_9ClF_2O_3$: 56,30% de C; 3,04% de H;
12,72% de N.

Encontrado: 56,16% de C; 3,01% de H;
12,75% de N.

b. Una mezcla de 28 g de 3-cloro-2',5'-difluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzofenona y 26 g de clorhidrato de hidroxilamina en 250 ml de piridina se calienta a reflujo durante tres horas. Se evapora la piridina y el residuo se reparte entre acetato de etilo y HCl al 5%. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora, dando un producto sólido que es una mezcla de isómeros. El sólido se calienta a 200-

210°C durante aproximadamente 30-45 minutos y se recristaliza en tolueno dando la E-3-cloro-2',5'-difluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzofenona oxima, punto de fusión 209-210 °C.

5 Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}ClF_2NO_3$: 53,60% de C; 3,29% de H;
4,47% de N

Encontrado: 53,61% de C; 3,22% de H;
4,43% de N.

10 c. Una mezcla de 19 g de E-3-cloro-2',5'-difluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzofenona oxima y g de anhídrido acético, se calienta a 60°C durante 30 minutos. Al enfriar solidifica la mezcla. El residuo se reparte entre acetato de etilo y $NaHCO_3$ al 10%. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4
15 y se evapora obteniendo la E-3-cloro-2',5'-difluoro-2-hidroxi-4-metoxibenzofenona-O-acetiloxima, punto de fusión 130-131°C.

Análisis:

20 Calculado para $C_{16}H_{12}ClF_2NO_4$: 54,02% de C; 3,40% de H;
3,94% de N.

Encontrado: 53,76% de C; 3,37% de H;
3,89% de N.

25 d. A una suspensión de NaH en 200 ml de DMF, en atmósfera de N_2 , se añaden gota a gota 19,5 g

de E-3-cloro-2',5'-difluoro-2-hidroxi-4-metoxi-benzofeno-
na-O-acetiloxima en 50 ml de DMF. La mezcla se agita 30
minutos y se añade agua para precipitar 7-cloro-3-(2,5-
difluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión
198-199°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_8ClF_2NO_2$: 56,87% de C; 2,73% de H;
4,74% de N.

Encontrado: 56,74% de C; 2,70% de H;
4,70% de N.

e. Una mezcla de 10 g de 7-cloro-3-(2,5-
difluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol y 40 g de clor-
hidrato de piridina se calienta a 200°C durante 45 minu-
tos. La mezcla caliente se vierte en agua con hielo agi-
tando fuertemente y se obtiene un precipitado. El produc-
to se filtra y seca dando 7-cloro-3-(2,5-difluorofenil)-
6-hidroxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 256-257°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_6ClF_2NO_2$: 55,43% de C; 2,15% de H;
4,97% de N.

Encontrado: 55,26% de C; 2,02% de H;
4,93% de N.

F. A una solución de 9,3 g de 7-cloro-
3-(2,5-difluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol en 100
ml de DMF, se añaden gota a gota 4,97 g de K_2CO_3 y 6,07 g

de bromoacetato de etilo. La mezcla se calienta durante dos horas a 60°C. A la mezcla se añaden 200 ml de agua y 15 ml de NaOH al 50%. La mezcla se agita a 90°C durante 90 minutos y después se vierte en agua y se acidifica. El producto se extrae con acetato de etilo, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora dando el ácido { [7-cloro-3-(2,5-difluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxil } acético.

Análisis:

Calculado para C₁₅H₈ClF₂NO₄: 53,04% de C; 2,37% de H;
4,12% de N.

Encontrado: 53,37% de C; 2,39% de H;
4,01% de N.

Ejemplo 40

a. éter 2-clororresorcinol-dimetílico

(3,4 g) se disuelve en 20 ml de CH₂Cl₂ y se añade TiCl₄ (4,3 ml). A esta solución se añade éter diclorometil-metílico (2,3 g). Después de 30 minutos la mezcla de reacción se vierte en H₂O y se extrae con éter. Por secado y evaporación se obtiene el 3-cloro-2,4-dimetoxibenzaldehído, punto de fusión 107-108°C.

Análisis:

Calculado para C₉H₉ClO₃: 53,88% de C; 4,52% de H;
17,68% de Cl.

Encontrado: 53,93% de C; 4,52% de H;
17,42% de Cl.

b. Se calienta a reflujo 3-cloro-2,4-dimetoxibenzaldehído (2,75 g) durante 30 minutos en 20 ml de dicloroetano, conteniendo 1,8 g de $AlCl_3$. La mezcla de reacción se vierte después en H_2O y se extrae con CH_2Cl_2 . Evaporando y recristalizando en isopropanol se obtiene el 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído, punto de fusión $125^{\circ}C$.

Análisis:

Calculado para $C_8H_7ClO_3$: 51,49% de C; 3,78% de H;
19,00% de Cl.

Encontrado: 51,33% de C; 3,78% de H; 18,65%
de Cl.

c. Se suspende en 15 ml de H_2O , 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxibenzaldehído (1,48 g) y se añade ácido hidroxilamina-O-sulfónico (1,08 g), junto con 0,1 g de Na_2SO_4 . Después de tres horas se añaden 15 ml adicionales de H_2O . Después de un total de cuatro horas, la mezcla de reacción se trata con solución de $NaHCO_3$ al 8% y después se extrae con éter. Por evaporación y trituración con hexano se obtiene un producto sólido. La recristalización en tolueno/hexano proporciona el 7-cloro-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión $115-118^{\circ}C$.

Análisis:

Calculado para $C_8H_6ClNO_2$: 52,33% de C; 3,29% de H;
7,63% de N.

Encontrado: 52,35% de C; 3,30% de H;
7,71% de N.

d. El procedimiento del Ejemplo 35 e y f puede ser empleado con 7-cloro-6-metoxi-1,2-benzisoxazol obteniéndose el ácido $\left\{ \left[7\text{-cloro-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ acético.

Ejemplo 41

a. A una solución de 1,7 g de éter 2-clororesorcinol-dimetílico y 2,08 g de cloruro de o-trifluorometilbenzoilo en 50 ml de 1,2-dicloroetano a 5-7°C, se añade gradualmente 1,6 g de cloruro férrico. La mezcla se lleva a temperatura ambiente y se deja en reposo 18 horas. La mezcla de reacción se calienta a reflujo 30 minutos y se vierte en HCl al 5% y hielo. La fase acuosa se extrae con disolvente orgánico adicional. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 y se evapora obteniendo la 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxi-2'-trifluorometilbenzofenona, punto de fusión 101-102°C.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{O}_3$: 54,84% de C; 3,05% de H;
17,24% de F.

Encontrado: 54,16% de C; 2,91% de H;
17,10% de F.

b. Los procedimientos descritos en los ejemplos anteriores (tales como el Ejemplo 35) pueden ser

empleados con la 3-cloro-2-hidroxi-4-metoxi-2'-trifluoro-
metilbenzofenona para obtener la oxima correspondiente,
ciclisando la oxima y formando el ácido obteniendo el áci-
do [7-cloro-3-(2-trifluorometilfenil)-1,2-benzisoxazol-6-
il] oximacético.

Ejemplo 42

a. 10 g de 7-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-
metoxi-1,2-benzisoxazol del Ejemplo 36b se disuelven en
ácido acético glacial (800 ml) con agitación y se hace
burbujear cloro gaseoso a su través a velocidad lenta du-
rante media hora dando una solución que contiene una pe-
queña cantidad de material de partida suspendido. La mez-
cla de reacción se agita durante 18 horas a temperatura
ambiente y después se vierte la mezcla de reacción sobre
agua helada, con agitación, precipitando el 5,7-dicloro-
3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, punto de fu-
sión 121°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_8Cl_2FNO_2$: 53,87% de C; 2,59% de H;
4,49% de N.

Encontrado: 53,54% de C; 2,59% de H;
4,51% de N.

b. 10 g de 5,7-dicloro-3-(2-fluorofenil)-
6-metoxi-1,2-benzisoxazol se combinan con 100 g de clor-
hidrato de piridina y se calienta a 200°C durante 0,5 ho-

ras. La masa fundida caliente se vierte rápidamente en agua con hielo agitada y el precipitado resultante se filtra y seca durante 48 horas en vacío (64°C). El sólido se recristaliza en tolueno proporcionando el 5,7-dicloro-3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 194-196°C.

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_6Cl_2FNO_2$: 52,44% de C; 2,01% de H;

4,70% de N; 23,53% de Cl.

10

Encontrado: 52,07% de C; 2,08% de H;

4,96% de N; 23,92% de Cl.

c. 1,4 g de NaH se suspenden en 50 ml de DMF con agitación. Se añade gota a gota una solución de 7,2 g de 5,7-dicloro-3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol en 50 ml de DMF. La solución se calienta a 45°C durante una hora. Se añade gota a gota bromoacetato de etilo (4,0 g) en 20 ml de DMF y la reacción se agita a 40°C durante dos horas. La solución se vierte en 1 litro de agua, se agita y extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos se lavan con solución saturada de NaCl y el disolvente se separa en vacío obteniéndose el [5,7-dicloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxil acetato de etilo, punto de fusión 105-106°C.

15

20

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{12}Cl_2FNO_2$: 53,26% de C; 3,13% de H;

3,65% de N; 18,39% de Cl

25

Encontrado: 52,91% de C; 3,00 de H;
3,41% de N; 18,09% de Cl.

d. 14,0 g de [5,7-dicloro-2-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxiacetato de etilo se calientan en etanol/H₂O al 75% (700 ml) con agitación hasta que resulta una solución. Se añaden 20 ml de una solución de NaOH al 50% con lo que se forma un precipitado. Con calentamiento y agitación adicionales se disuelve y se deja agitando durante 2,5 horas. El etanol se evapora luego en vacío y el residuo se acidifica con HCl al 10%. El precipitado sólido se filtra y seca en vacío obteniéndose el ácido [5,7-dicloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] oxiacético, punto de fusión 160-170°C.

Análisis:

Calculado para C₁₅H₈Cl₂FN₂O₄: 50,59% de C; 2,26% de H;
3,93% de N.

Encontrado: 50,53% de C; 2,32% de H;
3,88% de N.

Ejemplo 43

a. A una suspensión de NaH (1,0 g) de una dispersión al 50% en aceite mineral en 50 ml de DMF, se añade una solución de 5,0 g de 7-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-hidroxi-1,2-benzisoxazol del Ejemplo 36 c en 50 ml de DMF. La solución se agita durante una hora a temperatura ambiente, se enfría después a 5°C y se añaden de una

vez 3,5 g de cloruro de N,N-dimetiltiocarbamoilo. La reacción se lleva gradualmente a 60°C y se agita durante 2,5 horas. La solución se vierte después en agua y se extrae con cloruro de metileno hasta que los extractos son incoloros. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con K_2CO_3 al 10% y después con solución saturada de NaCl. Se elimina el disolvente en vacío obteniéndose 7-cloro-6-(O-N,N-dimetiltiocarbamil)-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol. Punto de fusión 153-154°C.

10

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{12}ClFN_2O_2S$: 54,8% de C; 3,4% de H;
7,9% de N; 9,1% de S.

Encontrado: 54,4% de C; 3,4% de H;
7,9% de N; 9,1% de S

15

b. 4,5 g de 7-cloro-6-(O-N,N-dimetiltiocarbamil)-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol se calientan bajo nitrógeno a 205°C durante 45 minutos. El sólido enfriado resultante se recristaliza en acetato de etilo proporcionando prismas incoloros de 7-cloro-6-(S-N,N-dimetiltiocarbamil)-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 140-142°C.

20

Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{12}ClFN_2O_2S$: 54,77% de C; 3,44% de H;
7,98% de N; 9,14% de S.

25

Encontrado: 54,87% de C; 3,56% de H;
7,86% de N; 9,28% de S.

c. 2,0 g de 7-cloro-6-(S-N,N-dimetiltio carbamilo)-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol se disuelven en metanol y se añaden 25 ml de NaOH acuoso al 15%. La solución se calienta a reflujo durante tres horas. La mezcla de reacción se vierte en una gran cantidad de agua y se acidifica con HCl precipitando 7-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-mercapto-1,2-benzisoxazol. Punto de fusión 125-129 °C.

Análisis:

10 Calculado para $C_{13}H_7ClFNOS$: 55,91% de C; 2,50% de H; 5,01% de N; 11,46% de S.

Encontrado: 55,94% de C; 2,58% de H; 5,09% de N; 11,52% de S.

15 d. 3,2 g de 7-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-mercapto-1,2-benzisoxazol, 3,1 g de K_2CO_3 y 3,67 g de bromoacetato de etilo se añaden a 60 ml de DMF y se calienta durante dos horas a 50°C con agitación. La solución se vierte en 700 ml de H_2O y se extrae con acetato de etilo. Los extractos orgánicos reunidos se secan sobre K_2CO_3 y el disolvente se separa en vacío proporcionando

20 $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-tio} \right\}$ -acetato de etilo.

Análisis:

25 Calculado para $C_{17}H_{13}ClFNO_3S$: 55,89% de C; 3,56% de H; 3,83% de N; 8,76% de S

Encontrado: 55,92% de C; 3,70% de H;
3,80% de N; 8,91% de S.

e. 1,7 g de $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-tio} \right\}$ -acetato de etilo se disuelven en 50 ml de etanol, con agitación y calentamiento. Se añade una solución de NaOH al 50% (3 ml) con 25 ml de agua y se obtiene un precipitado de un sólido. Después de una hora se separa el etanol y el residuo se acidifica con HCl. Se filtra el precipitado y se seca obteniéndose el ácido $\left\{ \left[5,7\text{-dicloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-tio} \right\}$ acético, punto de fusión 165°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_9ClFNO_3S$: 53,41% de C; 2,67% de H;
4,15% de N; 9,49% de S

Encontrado: 53,39% de C; 2,68% de H;
4,19% de N; 9,44% de S.

Ejemplo 44

a. A una solución de cloruro de o-fluorobenzóilo (47,6 g) en 100 ml de diclorometano se añade $AlCl_3$ (40,0 g) en porciones, en aproximadamente treinta minutos. A la solución oscura resultante se añade gota a gota una solución de 1-cloro-3,5-dimetoxibenceno (52,0 g) en 120 ml de diclorometano en quince minutos. Después de agitarse a temperatura ambiente durante cuatro horas la mezcla se vierte en un litro de solución de HCl diluido

helada y después se agita durante 30 minutos. Se recoge la capa orgánica se evapora hasta obtener un aceite que se disuelve en éter, se lava con agua, solución diluida de NaOH, agua y se seca después (solución saturada de NaCl, MgSO₄ anhidro). Después de filtrar se evapora el disolvente hasta obtener un sólido que se purifica mediante gel de sílice y se eluye con diclorometano obteniendo la 2-cloro-4,6-dimetoxi-2'-fluorobenzofenona, punto de fusión 88-92°C.

5

Análisis:

Calculado para C₁₅H₁₂ClFO₃: 61,13% de C; 4,11% de H;
12,03% de Cl; 6,45% de F.

Encontrado: 60,95% de C; 4,06% de H;
11,85% de Cl; 6,38% de F.

10

b. A una solución de 2-cloro-4,6-dimetoxi-2'-fluorobenzofenona (33 g) en 150 ml de dicloroetano se añade, en porciones, en quince minutos, AlCl₃ (15 g). Después de agitar a reflujo (90°C) durante tres horas, se enfría la mezcla, se vierte en un litro de solución de HCl diluido-hielo, se agita durante 30 minutos y después se extrae con éter. La solución de éter/dicloroetano se lava con agua, después se seca (NaCl saturado, MgSO₄ anhidro) y se filtra.

15

Después de filtrar, los disolventes se evaporan obteniéndose la 2-cloro-2'-fluoro-6-hidroxi-4-metoxibenzofenona, punto de fusión 85-90°C.

20

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}ClFO_3$: 59,90% de C; 3,59% de H;
6,77% de F

Encontrado: 59,78% de C; 3,53% de H;
7,00% de F.

5 c. A 125 ml de piridina se añade 2-cloro-2'-fluoro-6-hidroxi-4-metoxibenzofenona (28,5 g) y clorhidreto de hidroxilamina (14 g). Después de agitar calentando a reflujo (120°C) durante tres horas, la mezcla se enfría, y se evapora la piridina obteniéndose un semi-sólido amarillo. El sólido se disuelve en éter, se lava con agua, y después se seca (NaCl saturado, $MgSO_4$ anhidro). Después de filtrar se evapora el disolvente quedando un aceite que solidifica proporcionando la Z-2-cloro-2'-fluoro-6-hidroxi-4-metoxibenzofenona oxima, punto de fusión 130-140°C, por trituración con éter de petróleo.

Análisis:

10 Calculado para $C_{14}H_{11}ClFNO_3$: 56,86% de C; 3,75% de H;
4,74% de N.

15 Encontrado: 56,74% de C; 3,70% de H;
4,74% de N.

20 d. La Z-2-cloro-2'-fluoro-6-hidroxi-4-metoxibenzofenona oxima puede hacerse reaccionar con anhídrido acético según se describe en el Ejemplo 30 c para

formar la E-2-cloro-2'-fluoro-6-hidroxi-4-metoxibzofenona-O-acetiloxima.

5 e. A una suspensión de NaH (2,4 g) en 20 ml de DMF, se añade una solución de E-2-cloro-2'-fluoro-6-hidroxi-4-metoxibenzofenona-O-acetiloxima (15 g) en 50 ml de DMF. Después de agitar a temperatura ambiente durante dos horas, la mezcla se vierte en un litro de agua con hielo, se agita durante 30 minutos y se recoge un precipitado. El precipitado se lava con agua y después se seca obteniéndose el 4-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 113-115°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{19}ClFNO_2$: 60,55% de C; 3,27% de H; 5,05% de N.

15 Encontrado: 60,52% de C; 3,33% de H; 4,96% de N.

f. Usando 4-cloro-3-(2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol con los procedimientos descritos en los ejemplo anteriores, tales como el Ejemplo 20 d y e, se obtiene el ácido } [4-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il] -oxi } acético, punto de fusión 172-174°C.

Ejemplo 45

25 a. A una mezcla de 3,9 g de $AlCl_3$ y 4,67 g de 2,3-dicloroanisol en 70 ml de 1,2-dicloroetano a -10°C, se añaden gota a gota 5 g de cloruro de o-metoxiben-

zoílo. La mezcla se agita durante 2,5 horas y se calienta gradualmente a 50°C. La mezcla de reacción se vierte en HCl concentrado y hielo. La mezcla se agita media hora para descomponer el complejo. La capa acuosa se extrae con disolvente orgánico adicional. Las capas orgánicas reunidas se lavan hasta neutralidad, se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora obteniendo un aceite que solidifica por trituración con hexano. El producto crudo se recristaliza en etanol de 95% dando 2,3-dicloro-2',4-dimetoxibenzofenona, punto de fusión 94-96°C.

Análisis:

Calculado para C₁₅H₁₂Cl₂O₃: 58,00% de C; 3,89% de H.

Encontrado 57,84% de C; 3,81% de H.

b. Una mezcla sólida de 13 g de 2,3-dicloro-2',4-dimetoxibenzofenona y 52 g de clorhidrato de piridina se calienta a 200°C durante una hora. La mezcla caliente se vierte después en agua con hielo, agitada fuertemente. El producto se extrae con acetato de etilo. El extracto se seca sobre Na₂SO₄ y se evapora obteniendo la 2,3-dicloro-2',4-dihidroxibenzofenona, punto de fusión 197-201°C.

Análisis:

Calculado para C₁₃H₃Cl₂O₃: 55,15% de C; 2,80% de H.

Encontrado: 55,26% de C; 2,86% de H.

c. A una suspensión de 2,87 g de NaH en

150 ml de DMF, se añaden 30,76 g de 2,3-dicloro-2',4-dihidroxibenzofenona en 100 ml de DMF, seguido de la adición de 18,37 g de bromoacetato de etilo. La mezcla se agita aproximadamente una y media hora, se vierte en hielo y ácido y se extrae con CHCl_3 . El extracto de CHCl_3 se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora dando 2,3-dicloro-4-(2-hidroxibenzoil)fenoxi acetato de etilo, punto de fusión 109-110°C.

Análisis:

10 Calculado para $\text{C}_{17}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{O}_5$: 55,30% de C; 3,82% de H.

Encontrado: 55,15% de C; 3,81% de H.

d. Empleando 2,3-dicloro-4-(2-hidroxibenzoil)fenoxi acetato de etilo y los procedimientos de los ejemplos anteriores, puede formarse y ciclizarse la oxima correspondiente y ciclarse, e hidrolizarse el éster dando el ácido [7-cloro-3-(2-hidroxifenil)-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxiacético.

Ejemplo 46

20 a. A una solución agitada de cloruro de fenacetilo (25 g) en 150 ml de disulfuro de carbono, se añade AlCl_3 (22 g) en porciones a lo largo de un periodo de treinta minutos, seguido por una solución de 2,3-dicloroanisol (28 g) en 50 ml de disulfuro de carbono,

25 Después de agitar a reflujo (50°C) durante tres horas, la mezcla se enfría, después se añade

AlCl₃ (22 g) y la mezcla se agita a reflujo durante dos horas. La mezcla se enfría, se vierte en una solución de HCl al 15% frío, se agita durante 30 minutos y después se extrae con acetato de etilo/éter etílico. El extracto orgánico se lava con agua, y después se seca (NaCl saturado, MgSO₄ anhidro).

Después de filtrar, se evaporan los disolventes dando 2,3-dicloro-4-fenacetilfenol, punto de fusión 173-180°C.

Análisis:

Calculado para C₁₄H₁₀Cl₂O₂: 59,81% de C; 3,59% de H.

Encontrado: 60,15% de C; 3,65% de H.

b. Se hace reaccionar 2,3-dicloro-4-fenacetilfenol con clorhidrato de hidroxilamina en piridina como se describe en general en los ejemplos anteriores para dar la 2,3-dicloro-4-fenacetilfenoloxima.

c. A una suspensión de NaH (2,54 g) en 10 ml de DMF anhidra se añade una solución de 2,3-dicloro-4-fenacetilfenoloxima (6,3 g) en 25 ml de DMF anhidro.

Después de agitar a 80°C durante dos horas se enfría la mezcla, se añade después una solución de bromoacetato de etilo (4,2 g) en 10 ml de DMF seca, se agita a temperatura ambiente durante 30 minutos y después a 60°C durante 30 minutos.

Después de enfriar la mezcla se vierte

5 en 500 ml de agua, se agita durante 30 minutos, y después se extrae con acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua y después se seca (NaCl saturado, MgSO₄ anhidro). Después de filtrar, se evapora el disolvente proporcionando un aceite a partir del cual se obtuvo $\left\{ \left[3\text{-bencil-7-cloro-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acetato de etilo, punto de fusión 120-122°C.

Análisis:

10 Calculado para C₁₈H₁₆ClNO₄: 62,52% de C; 4,66% de H;
4,05% de N.

Encontrado: 62,35% de C; 4,74% de H;
3,83% de N.

15 d. A 650 ml de etanol absoluto se añade $\left\{ \left[3\text{-bencil-7-cloro-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acetato de etilo (25,0 g) seguido de solución de NaOH al 50% (30 ml). Después de agitar a reflujo (80°C) durante una hora, se añaden 500 ml de agua, se ajusta el pH a 1 con HCl concentrado y después se diluye con 1 litro de agua. El precipitado resultante se recoge, se lava con agua, y después
20 se disuelve en diclorometano. La solución de diclorometano se lava con agua, y se seca (NaCl saturado, MgSO₄ anhidro).

Después de filtrar se evapora el disolvente obteniendo el ácido $\left[\left(3\text{-bencil-7-cloro-1,2-benzisoxazol-6-il} \right) \text{-oxi} \right]$ -acético, punto de fusión 147-153°C.

25 Análisis:

Calculado para $C_{16}H_{12}ClNO_4$: 60,48% de C; 3,81% de H;
4,41% de N; 11,16% de Cl.
Encontrado: 60,36% de C; 3,96% de H;
4,33% de N; 10,91% de Cl.

5 Ejemplo 47

a. Se repite el procedimiento de Friedel-Crafts con 2,3-dicloroanisol cloruro de 1-naftilo y $AlCl_3$ obteniendo la (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)(1-naftil)metanona.

10 b. A una solución de 22,48 g de (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-(1-naftil)metanona en 150 ml de piridina, se añaden 9,87 g de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se calienta a reflujo durante aproximadamente 64 horas. Se añade clorhidrato de hidroxilamina adicional
15 (9,87 g) y la mezcla de reacción se calienta a reflujo durante 18 horas. Se evapora la piridina en vacío y el residuo se reparte entre HCl al 5% y acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora dando un producto semi-sólido. Es
20 te producto se disuelve en aproximadamente 100 ml de acetato de etilo y se hace pasar a través de una columna de carbón vegetal. El filtrado se evapora dando un sólido que por trituración con hexano-éter proporcionó la (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-(1-naftil)metanona oxima, punto de fusión 145-160°C.
25

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{11}Cl_2NO_2$: 61,46% de C; 3,34% de H;
4,22% de N.

Encontrado: 61,53% de C; 3,45% de H;
4,14% de N.

5
10
15
c. A una solución de 3 g de (2,3-dicloro-4-hidroxifenil)-(1-naftil)metanoneoxima en 25 ml de DMF, se añaden 0,54 g de NaH bajo N_2 . La mezcla se calienta a una temperatura interior de 100°C durante una hora y 20 minutos. La mezcla de reacción se enfría a temperatura ambiente y se añade gota a gota 1,65 g de bromoacetato de etilo. La mezcla se agita durante 18 horas, se añade agua y el producto se extrae con acetato de etilo. El extracto de acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora dando el $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(1-naftil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acetato de etilo, punto de fusión 75-85°C.

Análisis:

Calculado para $C_{21}H_{16}ClNO_4$: 66,06% de C; 4,22% de H;
3,67% de N.

Encontrado: 65,81% de C; 4,24% de H;
3,53% de N.

20
25
d. Una suspensión de 1,85 g de $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(1-naftil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acetato de etilo, 100 ml de etanol y 2 ml de NaOH al 50%, se calienta a reflujo durante una hora. A la mezcla caliente se

añaden 100 ml de agua seguido de bastante HCl concentrado para acidificar la mezcla. La mezcla de reacción se agita formándose un precipitado al enfriar. Se evapora en vacío el etanol y se filtra y seca en vacío el ácido $\left[7\text{-cloro-3-(1-naftil)-1,2-benzisoxazol-6-il}\right]\text{-oxi}$ -acético, punto de fusión 172-174°C.

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{12}ClNO_4$: 64,50% de C; 3,42% de H;
3,96% de N.

Encontrado: 64,51% de C; 3,38% de H;
3,97% de N.

Ejemplo 48

a. Se repite la reacción de Friedel-Crafts descrita en los ejemplos anteriores con 2,3-dicloroanisol, cloruro de 3-fluorobenzóilo y $AlCl_3$ obteniendo la 2,3-dicloro-4-hidroxi-3'-fluorobenzofenona.

b. A una solución de 5 g de 2,3-dicloro-4-hidroxi-3'-fluorobenzofenona en 50 ml de piridina, se añade 1,58 g de clorhidrato de hidroxilamina. La mezcla se calienta a reflujo durante 18 horas. Se evapora la piridina en vacío y el residuo se reparte entre HCl al 5% y acetato de etilo. El acetato de etilo se lava con agua, se seca sobre Na_2SO_4 y se evapora dando la 2,3-dicloro-4-hidroxi-3'-fluorobenzofenona oxima como una mezcla de isómeros, punto de fusión 178-185°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_{10}Cl_2FNO_2$: 53,52% de C; 3,21% de H;
4,46% de N.

Encontrado: 53,66% de C; 3,14% de H;
4,39% de N.

5

c. A una solución de 2,3-dicloro-4-hidroxi-3'-fluorobenzofenona oxima en 20 ml de DMF, se añaden 0,25 g de NaH en atmósfera de N_2 . La mezcla se agita durante 18 horas. La mezcla se calienta a 100°C durante una hora. La mezcla de reacción se vierte en agua con hielo obteniéndose el 7-cloro-3-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 149-150°C.

10

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_9ClFNO_2$: 60,55% de C; 3,26% de H;
5,05% de N.

15

Encontrado: 60,54% de C; 3,00% de H;
4,91% de N.

d. Una mezcla sólida de 14,47 g de 7-cloro-3-(3-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol y 58 g de clorhidrato de piridina se calienta a 190-200°C durante una hora. La mezcla caliente se vierte en agua helada fuertemente agitada y se recoge por filtración el 7-cloro-6-hidroxi-3-(3-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol, que se lava bien con H_2O ; punto de fusión 215-217°C.

20

25

Análisis:

Calculado para $C_{13}H_7ClFNO_2$: 59,22% de C; 2,68% de H;

5,31% de N

Encontrado:

59,15% de C; 2,66% de H;

5,16% de N.

5

e. Una solución de 10,2 g de 7-cloro-6-hidroxi-3-(3-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol, se añade a una mezcla de 1,3 g de NaH en 25 ml de DMF. Se añade una solución de 6,68 g de bromoacetato de etilo en 25 ml de DMF y la mezcla se agita durante dos horas y media. Se

10

añaden a la mezcla de reacción 10 ml de NaOH al 50%, 175 ml de H_2O y 30 ml de DMF, que después se calienta a 80-85°C durante una hora. La mezcla se acidifica con HCl concentrado, y se añade agua recogiendo por filtración el ácido [7-cloro-3-(3-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxi-ácético, punto de fusión 205-209°C.

15

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_9ClFNO_4$: 56,00% de C; 2,83% de H;

4,36% de N

Encontrado:

55,96% de C; 2,81% de H;

4,21% de N.

20

Ejemplo 49

e. A una solución de 1,0 g de 4-cloro-3-(o-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, del Ejemplo 44 e, en 50 ml de ácido acético glacial, se añade cloro gaseoso (la solución se purga durante cinco minutos). Des-

25

pués de agitar a temperatura ambiente durante una hora, la mezcla se vierte en 500 ml. de agua, se agita durante quince minutos y el precipitado resultante se extrae con éter/acetato de etilo. La capa orgánica se lava con agua, después se seca (NaCl saturado, MgSO₄ anhidro), y después de filtrar se evaporan los disolventes obteniéndose 3-(o-fluorofenil)-6-metoxi-4,5-7-tricloro-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 120-140°C.

Análisis:

10 Calculado para C₁₄H₇Cl₃FNO₂: 48,51% de C; 2,04% de H.

Encontrado: 48,15% de C; 2,27% de H.

b. Los procedimientos de los Ejemplos

20 d y e pueden ser empleados con 3-(o-fluorofenil)-6-metoxi-4,5-7-tricloro-1,2-benzisoxazol dando el ácido [4,5,7-tricloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il]-oxiácético.

Ejemplo 50

10 g de 7-cloro-6-hidroxi-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol del Ejemplo 36 c se disuelven en 70 ml de DMF y se añaden 7,86 g de K₂CO₃ con agitación. Se añaden 3,6 ml de cloroacetnitrilo y la mezcla se agita 0,5 horas a temperatura ambiente, elevando después la temperatura a 55°C durante 2 horas. Se continúa agitando 15 horas a temperatura ambiente, se añade 1,5 ml de cloroacetnitrilo y la reacción se agita 6 horas a 50°C. Se vierte

Análisis:

Calculado para $C_{19}H_{17}ClFNO_4$: 60,6% de C; 4,53% de H;
3,70% de N.

Encontrado: 60,0% de C; 4,72% de H;
3,60% de N.

Ejemplo 52

a. A una mezcla de 46 g de cloruro de 4-cloro-2-fluorobenzóilo y 38,9 g de 2,3-dicloroanisól en 150 ml de 1,2-dicloroetano, se añaden gradualmente 32 g de $AlCl_3$. La mezcla se calienta a 40°C con un vigoroso desprendimiento de gas. La mezcla se vierte en HCl concentrado y hielo. Se separa la capa orgánica y la capa acuosa se extrae con disolvente orgánico adicional. Los extractos orgánicos reunidos se lavan con agua, se secan sobre Na_2SO_4 y se evapora. El producto crudo se tritura con hexano dando 2,3-dicloro-4-metoxi-4'-cloro-2'-fluorobenzofenona. Se recristaliza una muestra analítica en EtOH; punto de fusión 115-116°C.

Análisis:

Calculado para $C_{14}H_8Cl_3FO_2$: 50,41% de C; 2,42% de H;
5,80% de F.

Encontrado: 50,11% de C; 2,36% de H;
6,17% de F.

b. De un modo similar al del Ejemplo 21 b, se convierte la 2,3-dicloro-4-metoxi-4'-cloro-2'-fluoro-

robenzofenona en 2,3-dicloro-4-metoxi-4'-cloro-2'-fluoro-benzofenona oxima.

5 c. A una mezcla de 2,24 g de NaH en 100 ml de DMF se añaden gota a gota 21,75 g de 2,3-dicloro-4-metoxi-4'-cloro-2'-fluorobenzofenona oxima en 100 ml de DMF. Después de la adición la mezcla se agita una hora y la mezcla de reacción se vierte en agua con hielo. El producto que precipita se filtra y seca dando una mezcla de isómeros que se cromatografía sobre gel de sílice con 50% de hexano y 50% de tolueno como eluyente, obteniendo el 10 7-cloro-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol, punto de fusión 193-194°C.

Análisis:

15 Calculado para $C_{14}H_8Cl_2FNO_2$: 53,87% de C; 2,58% de H; 4,49% de N.

Encontrado: 54,01% de C; 2,56% de H; 4,44% de N.

20 d. Una mezcla sólida de 5,4 g de 7-cloro-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-6-metoxi-1,2-benzisoxazol y 22,4 g de clorhidrato de piridina se calienta a 200°C durante dos horas. La mezcla de reacción se vierte después en agua helada agitando fuertemente y se obtiene un producto desmetilado.

25 A una solución de 3,9 g del producto desmetilado en 40 ml de DMF se añaden 1,9 g de K_2CO_3 y

2,3 g de bromoacetato de etilo. La reacción se calienta a 60°C durante dos horas y se deja en reposo 18 horas. A la mezcla de reacción se añaden 100 ml de agua y 10 ml de NaOH al 50%. La mezcla se calienta a 90°C durante 90 minutos y la mezcla de reacción se vierte en agua, se acidifica y se extrae con acetato de etilo, se seca y se evapora, obteniéndose el ácido $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(4-cloro-2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acético, punto de fusión 226-227°C.

5

10

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_8Cl_2FNO_4$: 50,59% de C; 2,26% de H;
3,93% de N

Encontrado: 50,39% de C; 2,24% de H;
4,06% de N.

15

Ejemplo 53

A una suspensión de 9 g de hidruro de litio y aluminio (98%) en 100 ml de éter anhídrido se añade una solución de 10 g de 2- $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{-oxi} \right\}$ -acetato de etilo del Ejemplo 1 d, en 200 ml de éter que contiene suficiente tetrahidrofurano para efectuar la solución. La mezcla de reacción se agita durante dos horas a temperatura ambiente y una hora a reflujo. A la mezcla de reacción se añaden 0,9 ml de H_2O , 0,9 ml de NaOH al 15% y 2,7 ml de H_2O . La suspensión agitada se filtra y el filtrado se concentra proporcionando

20

25

el 2- $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \right\}$ -oxi $\left\{ \right.$ -etanol, punto de fusión 112°C.

Análisis:

Calculado para $C_{15}H_{11}ClFNO_3$: 58,63% de C; 3,58% de H;
4,56% de N.

Encontrado: 58,48% de C; 3,62% de H;
4,49% de N.

Ejemplo 54

4,5 g de 2 $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \right\}$ -oxi $\left\{ \right.$ -2-metilpropionato de etilo del Ejemplo 51, se disuelven en 35 ml de metanol y se añaden 30 ml de una solución de NaOH al 15%. La suspensión se calienta a reflujo durante 4 horas, después se vierte en agua con hielo, y se acidifica, produciéndose un precipitado oleoso. Este precipitado se extrae con éter y los extractos etéreos se lavan con $NaHCO_3$ al 10%. Los extractos básicos se acidifican con HCl concentrado y el enfriamiento de los mismos proporciona el ácido 2- $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \right\}$ -oxi $\left\{ \right.$ -2-metilpropiónico, punto de fusión 108°C.

Análisis:

Calculado para $C_{17}H_{13}ClFNO_4$: 58,45% de C; 3,72% de H;
4,01% de N.

Encontrado: 58,39% de C; 3,75% de H,
3,96% de N.

Ejemplo 55

3,35 g de NaN_3 y 2,25 g de AlCl_3 se agitan en 50 ml de THF, a reflujo, durante 0,5 hora. Se añade una solución de 5 g de $\left\{ \left[7\text{-cloro-3-(2-fluorofenil)-1,2-benzisoxazol-6-il} \right] \text{oxi} \right\}$ acetonitrilo, del Ejemplo 50, en 50 ml de THF, y la mezcla de reacción se agita a reflujo durante aproximadamente 120 horas. A la mezcla de reacción se añade agua y se separa el disolvente. El residuo se trata con HCl diluido y se extrae con CHCl_3 . Al intentar la extracción de la solución clorofórmica con NaOH al 15% se forma un precipitado que se filtra, se disuelve en agua caliente y se acidifica, proporcionando el 7-cloro-3-(2-fluorofenil)-6- $\left\{ \left[5\text{-tetrazolilmetil} \right] \text{oxi} \right\}$ -1,2-benzisoxazol, punto de fusión 198-200°C.

Análisis:

Calculado para $\text{C}_{15}\text{H}_9\text{ClFN}_5\text{O}_2$: 52,17% de C; 2,60% de H;
20,28% de N.

Encontrado: 52,02% de C; 2,69% de H;
20,37% de N.

1

REIVINDICACIONES

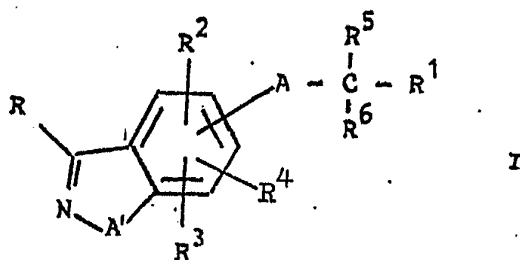
5

Los puntos de invención propia y nueva que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes.

10

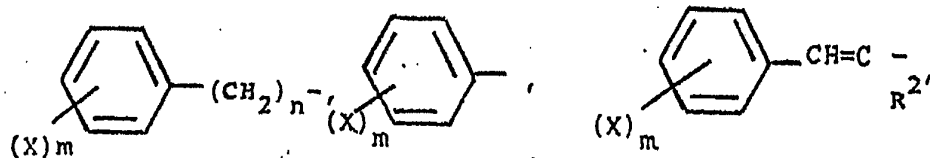
1ª.- Un método para preparar ácidos 1,2-benzisoxazoloxiacéticos representados por la fórmula

15



20

en la que R es hidrógeno, alcoholo inferior, alqueno inferior, alquino inferior, cicloalcoholo, cicloalqueno, bicicloalcoholo, tricicloalcoholo, cicloalcoholo alcoholo inferior, cicloalqueno alcoholo inferior, naftilo,

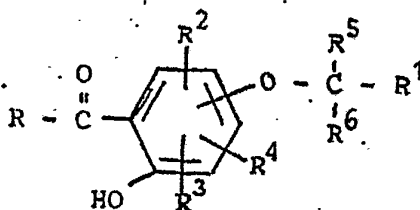


25

tienilo, furilo, pirrolilo, piridilo ó piridil-N-óxido;

27069

- 1 R^1 es un grupo carboxilo libre o esterificado de 1 a 8 átomos de carbono, $-\text{COZ}$, $-\text{CON} \begin{matrix} R^7 \\ \diagup \\ R^8 \end{matrix}$, $-\text{CH}_2\text{OH}$, $-\text{CHO}$, $-\text{CH}(\text{OR}^9)^2$, $-\text{CN}$, $\begin{matrix} & \text{N} & \\ & // & \\ \text{N} & & \text{N} \\ / & & \backslash \\ \text{H} & & \end{matrix}$, $-\text{CONHC} \begin{matrix} \text{NH} \\ || \\ \text{NH}_2 \end{matrix}$, $-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{NHOH} \end{matrix}$, ó $-\text{C} \begin{matrix} \text{O} \\ || \\ \text{OCH}_2 \end{matrix} - \text{CH} \begin{matrix} \text{OH} \\ || \\ \text{CH}_2\text{OH} \end{matrix}$; R^2 ,
- 5 R^3 y R^4 son iguales o diferentes y cada uno puede ser hidrógeno, halógeno o alcoholo inferior; X es hidrógeno, halógeno, alcoholo inferior, alcoxi inferior, alcohol(inferior)to, hidroxilo, trifluorometilo, nitro, amino o acilamino; R^5 , R^6 , R^7 , R^8 y R^9 son iguales o diferentes y pueden ser hidrógeno o alcoholo inferior; A y A' son iguales o diferentes y pueden ser 0 ó S; Z es cloro, bromo o flúor; y m y n son iguales o diferentes y cada uno puede ser el número entero 1, 2 ó 3; o una de sus sales fisiológicamente aceptables, que comprende: a) hacer reaccionar un compuesto de fórmula
- 10
- 15



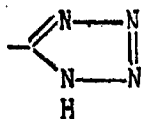
20

25

en la que R^1 , R^2 , R^3 , R^4 , R^5 y R^6 son como se definen anteriormente y R es hidrógeno, con ácido hidroxilamina-ó-sulfónico; b) convertir facultativamente un compuesto de fórmula I en la que R^1 es un éster de ácido carboxílico o Cl, mediante hidrólisis para obtener el compuesto correspondien

- 1 te en donde R^1 es COOH; c) convertir facultativamente un
 compuesto de fórmula I en la que R^1 es $CH(OR^1)_2$, mediante
 hidrólisis, en el compuesto correspondiente en el que R^1 es
 -CHO; d) convertir facultativamente un compuesto de fórmula
 5 I en la que A y A' representan cada uno oxígeno, X, R^2 , R^3
 y R^4 no son alcoholo inferior y R^1 es CH_2OH ó CHO, por oxi-
 dación, en el compuesto correspondiente en el que R^1 es
 COOH; e) convertir facultativamente un compuesto de fórmu-
 la I en el que R^1 es COOH, en el compuesto correspondiente
 10 en el que R^1 es COZ; f) convertir facultativamente un com-
 puesto de fórmula I en el que R^1 es COZ por tratamiento con
 $N \begin{matrix} \swarrow R^7 \\ \searrow R^8 \end{matrix}$, NH_2OH ó $NH_2C(=NH)NH_2$ en el compuesto correspondiente en
 el que R^1 es $CON \begin{matrix} \swarrow R^7 \\ \searrow R^8 \end{matrix}$, $CONHOH$ ó $CONHC(=NH)NH_2$; g) convertir
 15 facultativamente un compuesto de fórmula I en la que R^1 es
 CH, por tratamiento con NH_3 en dimetilformamida, en el com-
 puesto correspondiente en el que R^1 es

20

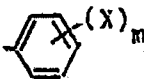


25

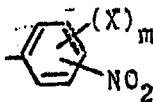
- h) convertir facultativamente un compuesto de fórmula I en
 la que R^1 es COZ, $CON \begin{matrix} \swarrow R^7 \\ \searrow R^8 \end{matrix}$, $CONHOH$, $CONHC(=NH)NH_2$,
 mediante hidrólisis ácida o básica, en el compuesto corres-
 pondiente en que R^1 es COOH; i) convertir facultativamente

27069

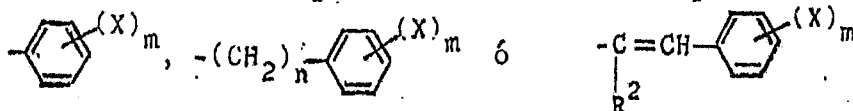
1 un compuesto de fórmula I en la que R¹ es COOH en la sal correspondiente, por tratamiento con una base apropiada, orgánica o alcalina/alcalinotérrea; j) convertir facultativamente un compuesto de fórmula I en la que R es



5 en la que m es 1 ó 2 y X no es NO₂, por tratamiento con ácido nítrico en ácido acético glacial, en el compuesto correspondiente en que R es



10 y k) convertir facultativamente un compuesto de fórmula I en que R es



y X es alcoxi, por desalcoholación en el compuesto correspondiente en que X es hidroxilo.

15 2ª.- Un método según la reivindicación 1ª, que comprende preparar un compuesto de fórmula I en la que A y A' representan cada uno oxígeno.

3ª.- UN METODO PARA PREPARAR ACIDOS 1,2-BENZISOXAZOLOXIACETICOS.

20 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede, y con los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de CIENTO CUARENTA Y TRES hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 20.MAR.1980

P.A.

Alberto de Elizaburu
Por Poder,

25

27069

VAL