



Patent dodatkowy
do patentu nr _____

Zgłoszono: 22.11.74 (P. 190544)

Pierwszeństwo: _____

Zgłoszenie ogłoszono: 20.11.76

Opis patentowy opublikowano: 31.03.1980

Int Cl.²

C07D 261/20

Twórca wynalazku: _____

Uprawniony z patentu: Lilly Industries Limited, Londyn (Wielka
Brytania)

Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,2-benzoizoksazolu

1

Przedmiotem wynalazku jest sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,2-benzoizoksazolu o działaniu farmakologicznym.

Nowymi pochodnymi 1,2-benzoizoksazolu, wytwarzanymi sposobem według wynalazku są kwasy o wzorze 1, albo ich sole lub estry, przy czym we wzorze 1 R^1 oznacza atom wodoru lub chlorowca, a grupa o wzorze $—CHR^5$ oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1—4 atomach węgla znajduje się w pozycji 5-, 6- lub 7- ugrupowania benzoizoksazolu.

Sposób według wynalazku polega na tym, że związek o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę nitrylową lub estrową, a R^1 i R^5 mają wyżej podane znaczenie poddaje się hydrolizie. Korzystnym związkiem o wzorze 1 jest kwas α -metylo-3-p-chlorofenylo-1,2-benzoizoksazol-7-ilo/octowy.

Związki wyjściowe o wzorze 2 można otrzymać w reakcji odpowiednich związków o wzorze 3, w którym R^1 i R^5 mają wyżej podane znaczenie ze znanym środkiem chlorowującym takim jak chlor, chlorek siarczyny, brom lub imid kwasu N-bromobursztynowego a następnie przez zastąpienie tak wprowadzonego atomu chlorowca grupą nitrylową na drodze reakcji, na przykład, z cyjankiem sodowym. W przypadku, gdy pożądane jest otrzymywanie związku o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę estrową, otrzymany nitryl można hydrolizować do odpowiedniego kwasu, który następnie poddaje się estryfikacji znanymi sposobami.

2

Związki o wzorze 3 można otrzymywać przez cyklizację związku o wzorze 4, lub jego monoestru z kwasem octowym, którą prowadzi się w warunkach zasadowych. Oksym o wzorze 4 otrzymuje się w reakcji odpowiedniego benzofenonu z hydroksyloaminą.

Zamknięcie pierścienia korzystnie przeprowadza się przez ogrzewanie monoocetanu oksymu o wzorze 4, chociaż oksym ten można bezpośrednio poddać cyklizacji. Grupa wodorotlenowa oksymu powinna znajdować się w pozycji anty w stosunku do grupy hydroksylowej fenolu.

Stwierdzono, że związki o wzorze 1 posiadają działanie przeciwzapalne. Ich farmakologiczną aktywność wykonano w testach przeprowadzonych na zwierzętach stosując zwykle dawki wynoszące 0,1—500 mg/kg. W leczeniu ludzi cierpiących na zapalenie stawów można stosować dawki większe, w zależności od uznania leczącego lekarza.

Przykład I. 5-metylo-3/4-chlorofenylo-1,2-benzoizoksazol. 2-hydroksy-5-metylo-4¹-chlorobenzofenon (13,5 g — 0,055 mola) miesza się z roztworem wodorotlenku potasu (44 g) w wodzie (150 ml), a następnie dodaje, chłodząc lodem, chlorowodorek hydroksyloaminy (17,4 g — 0,25 mola). Po całkowitym mieszanemu w temperaturze pokojowej, dodaje się 100 ml wody i mieszaninę zakwasza 5n kwasem solnym, do wytrącenia przejrzysto-białego osadu, który po odfiltrowaniu przemywa się i suszy (14,7 g). Rekrytalizacja produktu z ben-

zenu daje oksym (7 g), temperatura topnienia 163°C. Otrzymuje się stereoizomer, w którym grupa OH oksymu i grupa p-chlorofenylova są położone względem siebie w pozycji syn i jest to odpowiedni izomer do dalszej przeróbki.

Powyższy oksym (5 g — 0,019 mola) ogrzewa się na łaźni parowej z bezwodnikiem octowym (10 ml) do rozpuszczenia, a następnie jeszcze 5 minut dłużej. Roztwór odparowuje się pod zmniejszonym ciśnieniem do momentu otrzymania klarownego oleju krystalizującego po chłodzeniu w postaci ciała stałego barwy białej. Następnie ogrzewa się w atmosferze azotu do 290—300°C przez 5 minut i oddestylowuje kwas octowy. Produkt destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując 5-metylo-3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol (2,4 g) temperatura wrzenia 154—158°C (0,2 mm Hg). Po oczyszczeniu metodą chromatografii cienkowarstwowej uzyskuje się przejrzysto-białe ciało stałe. Temperatura topnienia 95°C. Ten związek również można otrzymać przez utrzymywanie w stanie wrzenia oksymu 2-bromo-5-metylo-4'-chlorobenzofenonu z alkoholowym roztworem wodorotlenku potasu.

Przykład II. 5-bromometylo-3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol.

Imid kwasu N-bromobursztynowego (26 g) dodaje się do zimnego roztworu 5-metylo-3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazolu (35 g) w czterochlorku węgla (250 ml). Następnie dodaje się 500 mg nadtlneku benzoilu i mieszaninę ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 3 godziny, naświetlając światłem ultrafioletowym. Odfiltrowuje się osad, a przesącz odparowuje uzyskując 5-bromometylo-3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol o temperaturze topnienia 142°C).

Przykład III. 3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-iloacetonitryl.

Mieszaninę 5-bromometylo-3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazolu (45 g) i cyjanku sodu (7,4 g) w suchym dwumetyloformamidzie (800 ml) ogrzewa się na łaźni parowej przez 3 godziny. Następnie mieszaninę sący się, a przesącz odparowuje do suchej pozostałości otrzymując 3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-iloacetonitryl. (Temperatura topnienia 118°C.)

Przykład IV. Kwas [3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowy.

Roztwór wyżej otrzymanego nitrylu (11 g) w stężonym kwasie solnym (100 ml) ogrzewa się przez 1 godzinę na łaźni parowej. Roztwór pozostawia się do ostudzenia a następnie odparowuje do suchej pozostałości i produkt rozpuszcza w chloroformie. Roztwór chloroformowy kilkakrotnie ekstrahuje się roztworem kwaśnego węglanu sodu. Połączone ekstrakty zakwasza się otrzymując kwas [3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowy, o temperaturze topnienia 189°C.

Przykład V. Ester etylowy kwasu [3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowego.

Roztwór kwasu [3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowego (20 g) w etanolu (200 ml) ogrzewa się w stanie wrzenia pod chłodnicą zwrotną przez 6 godzin i w tym czasie przepuszcza się przez niego suchy gazowy chlorowódor.

Następnie roztwór odparowuje się do suchej pozostałości i pozostałość tę poddaje działaniu roztworu kwaśnego węglanu sodu, a następnie ekstrahuje eterem. Z ekstraktu po osuszeniu (Na₂SO₄) i odparowaniu otrzymuje się ester etylowy kwasu [3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowego.

Przykład VI. Ester etylowy kwasu 2-[3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo] propionowego.

Roztwór estru etylowego kwasu [3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowego (39 g) w eterze (200 ml) dodaje się mieszając do roztworu amidku sodu (z 3,2 g sodu) w ciekłym amoniaku (500 ml). Mieszaninę miesza się przez 15 minut, a następnie szybko dodaje roztwór jodku metylu (8,5 ml) w eterze (10 ml). Kiedy mieszanina stanie się bezbarwna, zatrzymuje się reakcję przez dodatek nadmiaru chlorku amonu. Mieszaninę odparowuje się do suchej pozostałości, którą ekstrahuje się eterem. Po odparowaniu eterowego roztworu do sucha otrzymuje się ester etylowy kwasu 2-[3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo] propionowego.

Przykład VII. Kwas 2-[3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]propionowy.

Roztwór estru etylowego kwasu 2-[3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]propionowego (15 g) w stężonym kwasie solnym (150 ml) ogrzewa się przez 6 godzin na łaźni parowej. Roztwór studzi się, odsacza wytrącone kryształy i rekrytalizuje otrzymując kwas 2-[3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]propionowy. Temperatura topnienia 137—9°C. Stosując analogiczne metody można otrzymać następujące związki:

- 6-metylo-3-/4-chlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol,
- 7-metylo-3-/2,4-dwuchlorofenilo-/1,2-benzoizoksazol,
- 5-metylo-3-/4-bromofenilo-/1,2-benzoizoksazol,
- 5-metylo-3-/4-metylofenilo-/1,2-benzoizoksazol,
- 5-metylo-3-/4-metoksyfenilo-/1,2-benzoizoksazol,
- 5-metylo-3-/4-nitrofenilo-/1,2-benzoizoksazol,
- 5-metylo-3-/4-trójfluorometylofenilo-/1,2-benzoizoksazol,
- 6-metylo-3-/4-bromofenilo-/1,2-benzoizoksazol,
- 6-metylo-3-/4-metylofenilo-/1,2-benzoizoksazol,
- 6-metylo-3-/4-metoksyfenilo-/1,2-benzoizoksazol,
- 6-metylo-3-/4-nitrofenilo-/1,2-benzoizoksazol,
- 6-metylo-3-/4-trójfluorometylofenilo-/1,2-benzoizoksazol,

W analogiczny sposób można również otrzymać następujące octowe i propionowe kwasy, ich estry i nitryle:

- kwas [3-fenilo-1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowy
- kwas [3-/4-bromofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowy,
- kwas [3-/4-metylofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowy,
- kwas [3-/4-metoksyfenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowy,
- kwas [3-/4-nitrofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowy,
- kwas [3-/4-trójfluorometylofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowy,
- kwas 2-[3-/4-bromofenilo-/1,2-benzoizoksazol-5-ilo]propionowy,

kwasy 2-[3-/4-metylofenylo/-1,2-benzoizoksazol-5-ilo]propionowy,
 kwas 2-[3-/4-metoksyfenylo/-1,2-benzoizoksazol-5-ilo]propionowy,
 kwas 2-[3-/4-nitrofenylo/-1,2-benzoizoksazol-5-ilo]propionowy,
 kwas 2-[3-/4-trójkfluorometylofenylo/-1,2-benzoizoksazol-5-ilo]propionowy,
 kwas 2-[3-fenylo-1,2-benzoizoksazol-5-ilo]propionowy,
 kwas [3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol-6-ilo]octowy,
 kwas 2-[3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol-6-ilo]propionowy,
 kwas 2-[3-fenylo-1,2-benzoizoksazol-6-ilo]propionowy,
 kwas 2-[3-(4-chlorofenylo)-1,2-benzoizoksazol-7-ilo]propionowy,
 kwas [3-/2,4-dwuchlorofenylo/1,2-benzoizoksazol-7-ilo]octowy,
 kwas 3-/2,4-dwuchlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol-7-ilo]propionowy.

Konfigurację prawidłowych struktur wyżej wymienionych związków uzyskano metodą chromatografii cienkowarstwowej.

Przykład VIII. 5-bromometylo-3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol.

3-/4-chlorofenylo/5-metylo-1,2-benzoizoksazol (12,2 g) i imid kwasu N-bromobursztynowego (9,6 g) miesza się w czterochlorku węgla (200 ml) i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną naświetlając światłem ultrafioletowym. (Lampa ciśnieniowa Hanovia 125 wat, emitująca przy 254, 265, 297, 313, 366 mp). Po ochłodzeniu, mieszaninę filtruje się i przesącz odparowuje do suchej pozostałości. Otrzymaną substancję rekrytalizuje się z mieszaniny 33% toluen/60—80% eter naftowy (150 ml) i otrzymuje się tytułowy związek w postaci białych kryształów (10,0 g). Temperatura topnienia 142°C.

Mikroanaliza: dla wzoru $C_{14}H_9BrClNO$
 obliczono: 52,1% C, 2,8% H, 4,3% N, 11,0% Cl, 24,8% Br
 znaleziono: 51,9% C, 3,0% H, 4,6% N, 10,7% Cl, 24,7% Br.

Przykład IX. 3-/4-chlorofenylo/1,2-benzoizoksazol-5-ilo-acetonitryl.

5-bromometylo-3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol (6,5 g), cyjanek sodu (1,1 g) i suchy jodek sodu miesza się razem w temperaturze otoczenia przez 20 godzin w suchym dwumetyloformamidzie (50 ml). Mieszaninę przemywa się wodą (500 ml), miesza przez godzinę, odfiltruje osad o barwie brązowej, przemywa go i suszy (5,1 g). Następnie osad ten rekrytalizuje się z węglem drzewnym z 50% toluenu i eteru naftowego (100 ml), otrzymując tytułowy związek w postaci przejrzysto-białego osadu (3,4 g), temperatura topnienia 118°C.

Mikroanaliza dla wzoru: $C_{15}H_9ClN_2O$
 Obliczono: 67,0% C, 3,4% H, 10,4% N, 13,2% Cl,
 znaleziono: 67,2% C, 3,6% H, 10,2% N, 13,5% Cl.

Przykład X. Kwas [3-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol-5-ilo]octowy.

3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol-5-ilo-acetonitryl (4,7 g) miesza się ze stężonym kwasem sol-

nym (40 ml) i lodowatym kwasem octowym (20 ml) oraz ogrzewa przez trzy godziny w temperaturze 80°C. Mieszaninę dodaje się do 300 ml wody, a pozostałość odfiltruje i przemywa wodą. Pozostałość tę miesza się z 5% wodnym roztworem węglanu sodu (200 ml), a następnie roztwór sący. Przesącz zakwasza się 2n kwasem solnym otrzymując biały osad, który po przesączeniu przemywa się i suszy otrzymując związek tytułowy w ilości 4,2 g o temperaturze topnienia 189°C.

Mikroanaliza dla wzoru: $C_{15}H_{10}ClNO_3$
 obliczono: 62,6% C, 3,5% H, 4,9% N, 12,3% Cl,
 znaleziono: 62,5% C, 3,7% H, 5,0% N, 12,6% Cl.

Przykład XI. 4-chloro-5-etylo-2-hydroksybenzofenon.

Do mieszanego roztworu 4-etylofenolu (122,1 g) i chlorku 4-chlorobenzoiu (140 ml) w suchym 1,1,2,2-czterochloroetanem dodaje się porcjami przez około 30 minut 267 g chlorku glinu. Mieszaninę ogrzewa się mieszając w temperaturze 105°C przez 22 godziny, a następnie po ochłodzeniu mieszaniny lodem (600 g) powoli dodaje się stężony kwas solny. Reakcja przebiega energicznie na skutek czego traci się pewną część materiału. Pozostały materiał oddziela się i frakcję wodną dwukrotnie ekstrahuje się chloroformem (200 ml), a następnie połączone fazy organiczne odparowuje się do momentu otrzymania ciemnego oleju, który destyluje się pod zmniejszonym ciśnieniem otrzymując dwie główne frakcje: B (17,4 g) 150—160°C 0,3 mm Hg; i C (110,8 g) 160—168°C (0,3 mm Hg. Obie frakcje pozostają ciekłe po ochłodzeniu.

Mikroanaliza dla wzoru: $C_{15}H_{13}ClO_2$
 obliczono: 69,1% C, 5,0% H, 13,6% Cl;
 znaleziono: 69,0% C, 5,0% H, 13,9% Cl.

Przykład XII. Oksym 4'-chloro-5-etylo-2-hydroksybenzofenonu.

4'-chloro-5-etylo-2-hydroksybenzofenon (65,2 g), wodorotlenek potasu (170 g) w wodzie (700 ml) i etanol (150 ml) poddaje się działaniu, chłodząc, chlorowodorku hydroksyloaminy, a otrzymaną mieszaninę miesza się przez 18 godzin w temperaturze otoczenia. W tym czasie zachodzi rozpuszczanie. Roztwór zakwasza się 5n kwasem solnym, a następnie ekstrahuje eterem 3×200 ml). Połączone ekstrakty eterowe przemywa się 10% wodnym roztworem węglanu sodu (2×200 ml) i odparowuje do suchej pozostałości otrzymując przejrzysto-białą substancję. Substancję tę rekrytalizuje się z 40% benzenu w eterze naftowym 60—80, otrzymując kryształy o barwie białej (29,9 g), druga krystalizacja daje 14,5 g produktu. Temperatura topnienia 117°C.

Mikroanaliza dla wzoru: $C_{15}H_{14}ClNO_2$
 obliczono: 65,3% C, 5,1% H, 5,1% N, 12,9% Cl,
 znaleziono: 65,3% C, 4,9% H, 5,1% N, 12,9% Cl.
 (Stereoizomer jak w przykładzie I).

Przykład XIII. 3-/4-chlorofenylo/5-etylo-1,2-benzoizoksazol.

Oksym 4'-chloro-5-etylo-2-hydroksybenzofenonu rozpuszcza się w gorącym bezwodniku octowym (45 ml) i niezwłocznie chłodzi, wykrytalizowuje wówczas monoocetan oksymu, który sący się i suszy otrzymując 19,7 g produktu o temperaturze topnienia 105°C. Monoocetan oksymu (19,0 g) i wę-

glan sodu (13,3 g) ogrzewa się w trójklinie pod chłodnicą zwrotną przez 30 minut. Po ochłodzeniu mieszaninę dodaje się do 1 litra wody, a następnie ekstrahuje eterem (3×250 ml). Połączone ekstrakty eterowe przemywa się wodą (3×250 ml) i odparowuje do suchej pozostałości otrzymując olej o barwie żółtej krystalizujący w temperaturze pokojowej (16,4 g). Próbkę (3,0 g) tych kryształów rekrystalizuje się z mieszaniny metanolu z wodą i otrzymuje ciało stałe barwy białej (1,5 g), temperatura topnienia 42–45°C.

Mikroanaliza dla wzoru: $C_{15}H_{12}ClNO$

obliczono: 69,9% C, 4,7% H, 5,4% N, 13,8% Cl, znaleziono: 69,6% C, 4,8% H, 5,4% N, 13,8% Cl.

Przykład XIV. 5-/1-bromoetylo/-3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol.

3-/4-chlorofenylo/-5-etylo-1,2-benzoizoksazol (12,3 g) bromuje się podobnie jak w przykładzie VIII otrzymując związek tytułowy (11,3 g) o temperaturze topnienia 111–116°C.

Mikroanaliza dla wzoru: $C_{15}H_{11}BrClNO$

obliczono: 53,5% C, 3,3% H, 4,2% N, 10,5% Cl 23,7% Br,

znaleziono: 53,6% C, 3,5% H, 4,0% N, 10,3% Cl, 24,0% Br.

Przykład XV. 2-[3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol-5-ilo]propiononitryl.

5-/1-bromoetylo/-3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol (9,0 g) poddaje się działaniu cyjanku sodowego, podobnie jak w przykładzie IX, otrzymując tytułowy związek w postaci lepkiego, żółtego oleju (6,4 g).

Przykład XVI. Kwas 2-[3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol-5-ilo]propionowy.

2-[3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol-5-ilo]propiononitryl (6,4 g) hydrolizuje się, podobnie jak w przykładzie X, otrzymując osad przejrzysto-biały (5,1 g). Osad ten rekrystalizuje się z toluenu z węglem drzewnym otrzymując tytułowy związek (3,9 g) o temperaturze topnienia 137–139°C.

Przykład XVII. 4'-chloro-4-etylo-2-hydroksybenzofenon.

4'-chloro-4-etylo-2-hydroksybenzofenon (130,4 g) poddaje się działaniu chlorowodoru hydroksyloaminy (140 g) podobnie jak w przykładzie XII, otrzymując jeden izomer tytułowego związku, w ilości 81,2 g, o temperaturze topnienia 159–161°C.

Mikroanaliza dla wzoru: $C_{15}H_{14}ClNO_2$

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

znaleziono: 65,6% C, 5,1% H, 5,4% N, 12,8% Cl.

Stereoizomer jak w przykładzie I.

Przykład XIX. 3-/4-chlorofenylo/-6-etylo/1,2-benzoizoksazol.

4'-chloro-4-etylo-2-hydroksybenzofenon (44,0 g) poddaje się działaniu bezwodnika octowego, podobnie jak w przykładzie XIII, otrzymując mono-octan oksymu (42,7 g), który niezwłocznie przeprowadza się w tytułowy związek, podobnie jak w przykładzie XIII (34,7 g). 8,9 g tego związku powtórnie krystalizuje się mieszaniną metanol/woda otrzymując białe kryształy (6,5 g), o temperaturze topnienia 78–79°C.

Mikroanaliza dla wzoru: $C_{15}H_{12}ClNO$

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

znaleziono: 69,6% C, 4,7% H, 5,2% N, 13,8% Cl.

Przykład XX. 6-/1-bromoetylo/-3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol.

3-/4-chlorofenylo/-6-etylo-1,2-benzoizoksazol (25,8 g) bromuje się, podobnie jak w przykładzie XIII, otrzymując tytułowy związek, który stosuje się bez dalszego oczyszczania.

Przykład XXI. 2-[3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol-6-ilo]propiononitryl.

6-/1-bromoetylo/-3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol (16,8 g) poddaje się działaniu cyjanku sodowego, podobnie jak w przykładzie IX, otrzymując tytułowy związek w postaci przejrzysto-białego osadu (10,0 g), który stosuje się bez dalszego oczyszczania.

Przykład XXII. Kwas 2-[3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol-6-ilo]propionowy.

2-[3-/4-chlorofenylo/-1,2-benzoizoksazol-6-ilo]propiononitryl (10,0 g) hydrolizuje się, podobnie jak w przykładzie X, otrzymując tytułowy związek w postaci białego osadu (1,8 g) o temperaturze topnienia 176–179°C.

Mikroanaliza dla wzoru: $C_{15}H_{12}ClNO_3$

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

znaleziono: 63,7% C, 4,1% H, 4,6% N, 11,5% Cl.

Przykład XXIII. 4-etylo-4'-fluoro-2-hydroksybenzenofenon.

3-etylofenol (24,4 g) i chlorek 4-fluorobenzoilu poddaje się reakcji sposobem opisanym w przykładzie XI, otrzymując trzy główne frakcje: B (11,4 g/126–9°C) 0,07 mm Hg, C (7,9 g/129–132°C) 0,06 mm Hg i D (5,9 g/132–150°C) 0,06 mm Hg, które łącznie zawierają ~80% pożądanego izomeru. Frakcję B oddziela się na drodze preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej i otrzymuje tytułowy związek (2,6 g) o temperaturze topnienia 44–48°C.

Przykład XXIV. Oksym 4-etylo-4'-fluoro-2-hydroksybenzenofenu.

4-etylo-4'-fluoro-2-hydroksybenzenofenon (21,0 g, 80%) poddaje się działaniu chlorowodoru hydroksyloaminy (24,0 g) podobnie jak w przykładzie XII, otrzymując po rekrystalizacji z benzenu tytułowy związek w postaci białych kruszców (10,7 g) o temperaturze topnienia 130–132°C.

Mikroanaliza dla wzoru: $C_{15}H_{14}FNO_2$

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

znaleziono: 69,2% C, 5,5% H, 5,2% N, 7,2% F.

Przykład XXV. 6-etylo-3-/4-fluorofenylo/-1,2-benzoizoksazol.

Oksym 4-etylo-4'-fluoro-2-hydroksybenzenofenu (9,6 g) poddaje się działaniu bezwodnika octowego, podobnie jak w przykładzie XIII, otrzymując mono-octan oksymu (7,5 g), który natychmiast przeprowadza się w tytułowy związek, jak w przykładzie XIX, uzyskując 5,7 g produktu.

Przykład XXVI. 6-/1-bromoetylo/-3-/4-fluorofenylo/-1,2-benzoizoksazol.

6-etylo-3-/4-fluorofenylo/1,2-benzoizoksazol (3,5 g) bromuje się podobnie jak w przykładzie VIII, otrzymując tytułowy związek (4,1 g), który stosuje się bez dalszego oczyszczania.

Przykład XXVII. 2-[3-/4-fluorofenylo/-1,2-benzoizoksazol-6-ilo]propiononitryl.

6-/1-bromoetylo/-3-/4-fluorofenylo/-1,2-benzoizoksazol.

ksazol poddaje się działaniu cyjanku sodowego, podobnie jak w przykładzie IX, otrzymując tytułowy związek (13,8 g) w postaci brązowego osadu, który stosuje się bez dalszego oczyszczania.

Przykład XXVIII. Kwas 2-[3-/4-fluorofenylo/-1,2-benzioizoksazol-6-ilo]propionowy.

2-[3-/4-fluorofenylo/-1,2-benzioizoksazolu-6-ilo]propiononitryl (3,8 g) poddaje się hydrolizie podobnie jak w przykładzie X otrzymując związek tytułowy w postaci przejrystobiałego ciała stałego (0,45 g) o temperaturze topnienia 151–154°C.

Przykład XXIX. 3-/4-chlorofenylo/-5-metylo-1,2-benzioizoksazol.

Oksym 4'-chloro-2-hydroksy-4-metylobenzenofenonu (0,2 g) ogrzewa się razem z bezwodnym węglanem sodu (0,2 g) w trójglinie (5 ml) pod chłodnicą zwrotną, przez 30 minut. Po ochłodzeniu mieszaninę dodaje się do wody (50 ml) i sączy. Następnie po odstaniu przesącz ponownie się sączy, a osad przemywa, suszy i poddaje analizie przy pomocy NMR. Na podstawie widma NMR (Magnetyczny Rezonans Jądrowy) stwierdzono w produkcie obecność około 30% tytułowego związku. Również przy pomocy cienkowarstwowej chromatografii stwierdzono obecność benzioizoksazolu.

Przykład XXX. 2-hydroksy-3-metylo-4'-chlorobenzenofenon.

Chlorobenzen (78,79 g, 0,7 mola) miesza się z $AlCl_3$ (14 g, 0,105 mola) i poddaje działaniu roztworu chlorku kwasu 2-hydroksy-3-metylobenzoowego (12 g 0,07 mola) w chlorobenzenie (20 ml). Mieszaninę przez całą noc miesza się i ogrzewa w 100°C. Następnie mieszaninę tę chłodzi się i dodaje do 10 ml stężonego HCl z lodem, ekstrahuje eterem i eterowy ekstrakt przemywa nasyconym roztworem kwaśnego węglanu sodu, suszy (Na_2SO_4) i sączy, a przesącz destyluje otrzymując (po usunięciu eteru) jako główną frakcję 2-hydroksy-3-metylo-4'-chlorobenzofenon o temperaturze wrzenia 148–152°C, pod ciśnieniem 0,5 mm Hg (8,18 g), który została się w postaci mikropłytke o temperaturze topnienia 55–58°C.

Dla wzoru: $C_{14}H_{11}ClO_2$

znaleziono: C 68,16%, H 4,71%, Cl 14,61%,
obliczono: C 68,16%, H 4,49%, Cl 14,37%.

Przykład XXXI. Oksym 2-hydroksy-3-metylo-4'-chlorobenzenofenonu.

Roztwór ketonu otrzymanego w przykładzie XXX (7,5 g, 0,03 mola) w etanolu (18 ml) dodaje się, ciągle mieszając do roztworu (85%) wodorotlenku potasu (20,74 g, 0,3 mola) w wodzie, (85 ml) w temperaturze 10°C i otrzymany koloidalny roztwór poddaje się działaniu stałego chlorowodoru hydroksyloaminy (8,54 g, 0,12 mola) i miesza przez całą noc. Następnie roztwór zakwasza się 5n HCl i otrzymuje osad, który sączy się, przemywa wodą i przez 45 minut miesza z roztworem (5%) Na_2CO_3 (30,5 ml) w celu usunięcia niepożądanych stereoisomerów oksymu, sączy, przemywa 5% roztworem Na_2CO_3 (100 ml), a następnie wodą do usucięcia alkalii. Wysuszone ciało stałe ma temperaturę topnienia 175–177°C. Rekrystalizacja z mieszaniny 54% benzenu w lekkiej benzynie (temperatura wrzenia 60–80°C) daje oksym o tempe-

raturze topnienia 178°C w ilości 5,45 g.

Dla wzoru $C_{14}H_{12}ClCO_2$

obliczono: C 64,25%, H 4,6%, Cl 13,55%, N 5,35%,
znaleziono: C 64,25%, H 4,79%, Cl 13,41%, N 5,3%.

Przykład XXXII. Octan oksymu 2-hydroksy-3-metylo-4-chlorobenzenofenonu.

Bezwodnik octowy (12 ml) ogrzewa się do 60°C i dodaje oksymu otrzymanego w przykładzie XXXI (5,25 g, 0,02 mola). Mieszaninę przy ciągłym mieszaniu ogrzewa się do 80°C w celu rozpuszczania oksymu, a następnie roztwór natychmiast chłodzi na łaźni z lodem. Przesącza się wytrącony osad, przemywa lekką benzyną (temperatura wrzenia 40–60°C) i otrzymuje octan (4,8 g) o temperaturze topnienia 154–156°C.

Dla wzoru: $C_{16}H_{14}ClNO_3$

obliczono C 63,26%, H 4,64%, Cl 11,67%, N 4,77%,
znaleziono: C 63,18%, H 4,86%, Cl 11,5%, N 4,77%

Przykład XXXIII. 3-p-chlorofenylo-7-metylo-1,2-benzioizoksazol.

Octan oksymu otrzymany w przykładzie XXXII (4,36 g, 0,014 mola) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z węglanem sodu (3,3 g, 0,031 mola) w eterze dwumetylowym glikolu trójetylenowego (trójglim) (44 ml) przez 35 minut. Mieszaninę dodaje się do wody (200 ml), chłodzi lodem, sączy i przemywa wodą do uzyskania odczynu obojętnego. Po wysuszeniu benzioizoksazol ma temperaturę topnienia 88–90°C a po rekrystalizacji z etanolu 97–99°C.

Dla wzoru: $C_{14}H_{10}ClNO$

obliczono: C 68,95%, H 4,14%, Cl 14,55%, N 5,75%,
znaleziono: C 68,87%, H 4,37%, Cl 14,82%, N 5,83%.

Przykład XXXIV. 3-p-chlorofenylo-7-bromo-3-metylo-1,2-benzioizoksazol.

Otrzymany w przykładzie XXXIII benzioizoksazol (28,9 g, 0,1 mola) ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną z imidem kwasu N-bromobursztynowego (19,59 g, 0,11 mola) w czterochlorku węgla (309 ml) przez 3 godziny, mieszając i naświetlając lampą ultrafioletową (typ Hanovia MPC). Mieszaninę studzi się, odsącza stały imid bursztynowy, oraz przemywa CCl_4 . Przesącz odparowuje się do suchej pozostałości a produkt rekrystalizuje z lekkiej benzyny (temperatura wrzenia 60–80°C) i CCl_4 otrzymując pochodną bromometylową (26,59 g) o temperaturze topnienia 117–120°C. (Zawiera ono nieco 7-metylo-pochodnej związku wyjściowego.

Dla wzoru: $C_{14}H_9BrClNO$

obliczono: Br 24,77%, Cl 10,99%, N 4,34%,
znaleziono: Br 25,68%, Cl 10,75%, N 4,24%.

Przykład XXXV. Kwas [3-p-chlorofenylo-1,2-benzioizoksazol-7-ilo]-octowy.

Pochodną bromometylową z przykładu XXXIV (20 g, 0,062 mola) miesza się w temperaturze pokojowej z dwumetyloformamidem (190 ml), cyjankiem sodu (3,03 g, 0,062 mola) i jodkiem sodu (0,93 g, 0,0062 mola) przez 22 godziny. Roztwór odparowuje się do sucha i otrzymuje ciało stałe, do którego dodaje się wodę, dekantuje, sączy i przemywa wodą aż do uwolnienia od jonów chlorowców. Wysuszony, surowy nitryl (21,45 g) ma temperaturę topnienia 110–125°C, widmo NMR wykazuje, że zawiera on 50% pożądanego produktu. Surowy nitryl (20,67 g, około 0,04 mola) ogrze-

wa się pod chłodnicą zwrotną przez cztery godziny ze stężonym HCl (207 ml) i kwasem octowym (103 ml). Mieszaninę wlewa się do wody (21.) w celu wytrącenia osadu, który ekstrahuje się roztworem węglanu sodu; następnie eterem a roztwór węglanu sodu zakwasza się w celu uzyskania kwasu octowego, który rekrytalizuje się z 50% etanolu uzyskując kwas octowy (2,76 g) o temperaturze topnienia 198–200°C.

Dla wzoru: $C_{15}H_{10}ClNO_3$

obliczono: C 62,62%, H 3,5%, Cl 12,32%, N 4,87%,
znaleziono: C 62,84%, H 3,6%, Cl 12,55%, N 5,07%.

Przykład XXXVI. Kwas α -metylo-[3-p-chlorofenilo]-1,2-benzoizoksazol-7-ilo]octowy. n-Butylek litu (31 ml, 46 mmoli) ochładza się do –30°C w atmosferze azotu i mieszając dodaje się roztworu dwuizopropylaminy (6,25 ml, 4,65 g, 46 mmoli) w czterowodorofuranie (38 ml) utrzymując temperaturę w granicach (–30) – (–50)°C. Roztwór kwasu octowego z przykładu XXXV (4,5 g, 15,64 mmola) w 38 ml czterowodorofuranu i 38 ml sześciometylofosforoamidu, dodaje się kroplami do roztworu butylku litu i otrzymany roztwór miesza się przez 1,5 godziny w temperaturze –30° do –40°C. Następnie mieszaninę przenosi się do roztworu jodku metylu (150 ml), miesza się i utrzymuje temperaturę 5°C przy pomocy łaźni z lodem. Mieszaninę miesza się na łaźni ze zmielonym lodem przez 1,5 godziny, zakwasza niewielką ilością stężonego HCl, odparowuje do małej objętości i dodaje 500 ml wody. Mieszaninę ekstrahuje się chloroformem, osuszonym za pomocą Na_2SO_4 i odparowuje do uzyskania kwasu α -metylo-octowego zmieszanego z jego estrem metylowym. Następnie przez cztery godziny ogrzewa się pod chłodnicą zwrotną ze stężonym HCl (60 ml) i kwasem octowym (30 ml), rozcieńcza wodą, ekstrahuje chloroformem osuszonym Na_2SO_4 i odparowuje do uzyskania żywicy, którą oczyszcza się przy pomocy preparatywnej chromatografii cienkowarstwowej otrzymując kwas α -metylo-octowy (0,85 g) o temperaturze topnienia 136–138°C.

Dla wzoru: $C_{15}H_{12}ClNO_3$

Obliczono: C 63,69%, H 4,01%, Cl 11,75%, N 4,64%,
znaleziono: C 63,88%, H 4,27%, Cl 11,46%, N 4,65%.

Przykład XXXVII. 2-hydroksy-3-etylobenzofenon.

Związek ten (44,67 g) otrzymuje się z benzenu (172 g, 2,2 mola) i chlorku kwasu 2-hydroksy-3-etylo-benzoowego (63,15 g, 0,34 mola) stosując takie same warunki jak w przykładzie XXX. Temperatura wrzenia tego związku wynosi 123–126°C (0,14 mm Hg, n_D^{22} 1,6081, v_{max} (film) 1630 cm^{-1}).

Przykład XXXVIII. Oksym 2-hydroksy-3-etylobenzofenonu.

Keton z przykładu XXXVII (45,34 g, 0,2 mola) reagując w takich samych warunkach jak w przykładzie XXXI z chlorowodorkiem hydroksyloaminy (56 g, 0,8 mola) daje oksym (43,82 g) o temperaturze topnienia 146–148°C, v_{max} (Nujol), 3340, 1650, 1608, 1600 cm^{-1} .

Przykład XXXIX. Octan oksymu 2-hydroksy-3-etylobenzofenonu.

Z oksumu z przykładu XXXVIII (39,76 g, 0,185 mola) w takich samych warunkach jak w przykładzie XXXII a następnie przez odparowanie bezwodnika octowego i przemycie produktu lekką benzyną (temperatura wrzenia 40–60°C) uzyskuje się octan (40,45 g) o temperaturze topnienia 63–65°C, v_{max} (Nujol) 1770 cm^{-1} .

Przykład L. 3-fenilo-7-etylo-1,2-benzoizoksazol.

Octan z przykładu XXXIX, (39,34 g, 0,145 mola) w takich warunkach jak w przykładzie XXXIII, reagując z węglanem sodu (31,86 g, 0,3 mola) w eterze dwumetylowym glikolu trójetylenowego (425 ml) daje 3-fenilo-7-etylo-1,2-benzoizoksazol (27,32 g) o temperaturze wrzenia 129–130°C pod ciśnieniem (0,3 mm Hg, n_D^{20} 1,6045, v_{max} (film) 1625, 1608, NMR δ 1,42 (3H), δ 3,05 (2H), δ 7, 0–7,3 (8H).

Przykład LI. 3-fenilo-7- α -bromoetylo-1,2-benzoizoksazol.

Pochodną 7-etylową z przykładu L (2,23 g) 10 moli w czterochlorku węgla (30 ml) miesza się z imidem kwasu N-bromobursztynowego (1,96 g, 11 mmoli) i niewielką ilością nadtlenu benzoilu lub α -azo-izobutyronitrylem, po czym ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez 2 godziny w obecności promieni ultrafioletowych. Ochłodzony roztwór sączy się i po odparowaniu czterochlorku węgla uzyskuje pochodną α -bromoetylową (3,18 g) w postaci oleju, n_D^{23} 1,6280 v_{max} (film) 780, 1190 cm^{-1} , NMR δ 1,22 (3H), δ 5,62 (1H), δ 7,0–8,0 (8H).

Przykład LII. Kwas [3-fenilo-1,2-benzoizoksazol-7-ilo]propionowy.

Pochodną α -bromoetylową z przykładu LI (18,6 g, 61,55 mmola) w dwumetyloformamidzie (190 ml) miesza się w temperaturze pokojowej przez 22 godziny z cyjankiem sodu (3,02 g, 61,55 mmola) z jodkiem sodu (0,92 g, 6,15 mmola). Następnie roztwór odparowuje się do małej objętości, i dodaje 20 ml wody i ekstrahuje chloroformem (4×200 ml). Chloroformowy ekstrakt przemawia się nasyconym chlorkiem sodu i suszy (Na_2SO_4), sączy i odparowuje otrzymując surowy α -cyjanoetylonitryl (25 g) n_D^{21} 1,5838 v_{max} (film) 750 cm^{-1} .

Surowy nitryl (25 g) miesza się i ogrzewa pod chłodnicą zwrotną przez cztery godziny z kwasem octowym (125 ml) i stężonym HCl (250 ml). Mieszaninę wlewa się do wody (2500 ml), ekstrahuje $CHCl_3$, który z kolei ekstrahuje się roztworem kwaśnego węglanu sodu. Następnie roztwór kwaśnego węglanu sodu zakwasza się do wytrącenia oleju, który ekstrahuje się chloroformem, suszy (Na_2SO_4), sączy i odparowuje uzyskując kwas (3-fenilo-1,2-benzoizoksazol-7-ilo) octowy (5,94 g) w postaci oleju; n_D^{21} 1,5830, v_{max} (film) 2620, 1710, 750, 700 cm^{-1} , NMR δ 1,71 (3H), 4,42 (1H), 7,12–8,25 (8H), 9,95 (1H). Widmo masowe: jon macierzysty m/e 267, inne przy 223 (wolne od CO_2), 222 (wolne od CO_2H), 208 (wolne od CH_3CO_2) 195 (wolne od $CH_3C.CO_2H$).

Poniżej podano przykłady środków farmaceutycznych zawierających jako substancję czynną kwas α -metylo-[3-p-chlorofenilo]-1,2-benzoizoksazol-7-ilo]octowy.

Związek ten może być zastąpiony innym aktyw-

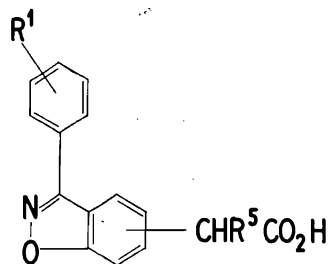
13

nym związkiem o wzorze 1, a jego ilość można zwiększyć lub zmniejszyć w zależności od stopnia aktywności związku stanowiącego substancję czynną środka.

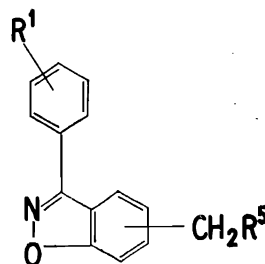
Zastrzeżenia patentowe

1. Sposób wytwarzania nowych pochodnych 1,2-benzoizoksazolu o wzorze 1, w którym R^1 oznacza atom wodoru, lub chlorowca, a grupa o wzorze $—CHR^5CO_2H$, w którym R^5 oznacza atom wodoru lub grupę alkilową o 1–4 atomach węgla jest przyłączona w pozycji 5-, 6- lub 7- ugrupowania benzoizoksazolu, albo ich soli lub estrów, **znamienny tym**, że poddaje się hydrolizie związek o wzorze 2, w którym Z oznacza grupę nitrylową lub estrową, R^1 i R^5 mają wyżej podane znaczenie, a grupa o wzorze $—CHR^5Z$ znajduje się w położeniu 5-, 6- lub 7- ugrupowania benzoizoksazolu.

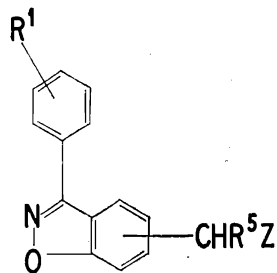
2. Sposób według zastrz. 1, **znamienny tym**, że hydrolizie poddaje się związek o wzorze 2, w którym R^1 oznacza atom chloru w pozycji para, R^5 oznacza grupę metylową, Z oznacza grupę nitrylową lub estrową, a grupa o wzorze $—CHR^5Z$ znajduje się w pozycji 7-.



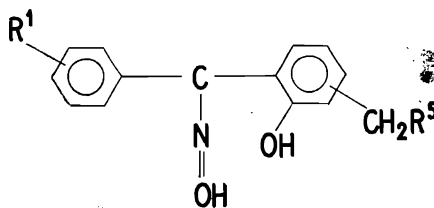
Wzór 1



Wzór 3



Wzór 2



Wzór 4