



SCHWEIZERISCHE EIDGENOSSENSCHAFT  
BUNDESAMT FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Int. Cl.<sup>3</sup>: C 07 D 263/56

**Erfindungspatent für die Schweiz und Liechtenstein**

Schweizerisch-liechtensteinischer Patentschutzvertrag vom 22. Dezember 1978

**PATENT** A5

11

**641 791**

21 Gesuchsnummer: 7162/79

73 Inhaber:  
Ravizza S.p.A., Muggio/Milano (IT)

22 Anmeldungsdatum: 03.08.1979

30 Priorität(en): 04.08.1978 IT 26498/78

72 Erfinder:  
Francesco Mauri, Monza/Milano (IT)  
Roberto Signorini, Milano (IT)

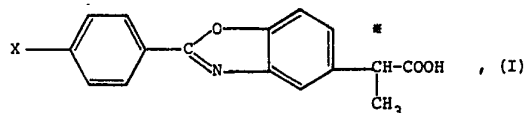
24 Patent erteilt: 15.03.1984

45 Patentschrift  
veröffentlicht: 15.03.1984

74 Vertreter:  
Bovard AG, Bern 25

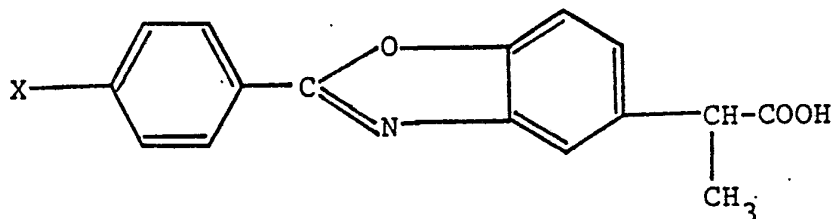
**54 Verfahren zur Herstellung von Benzoxazolypropionsäurederivaten.**

57 Die Verbindungen der Formel I, worin X Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor oder gerade oder verzweigtes Alkyl mit 1 - 6 C-Atomen bedeutet und das mit einem Sternchen bezeichnete C-Atom asymmetrisch ist, können direkt in rechts- oder linksdrehender Form, jedoch auch in racemischer Mischung hergestellt werden. Die Herstellung erfolgt durch Hydrolyse von 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylacetonitril in Anwesenheit einer starken Säure, Hydrierung des erhaltenen Methylelessigsäure-Derivates in Anwesenheit von Palladium auf Kohle und Umsetzung des erhaltenen Hydrierungsproduktes zuerst mit gegebenenfalls p-substituiertem Benzoylchlorid in Anwesenheit einer alkalischen Base und dann mit 85 %iger Phosphorsäure unter Bildung des Oxazolinringes. Das Verfahren ist industriell leicht ausführbar und ergibt Endprodukte höchster Reinheit mit hoher Ausbeute. Die erhaltenen Endprodukte zeigen gute entzündungshemmende Wirksamkeit.



## PATENTANSPRÜCHE

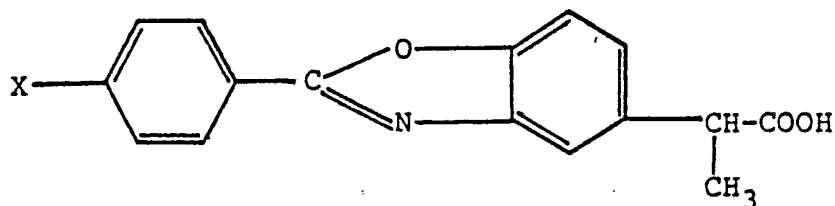
1. Verfahren zur Herstellung von 2-Phenylderivaten von Benzoxazolypropionsäure der Formel



worin X Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor oder lineares oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylacetonitril in Anwesenheit einer starken Säure hydrolysiert, die so erhaltene 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure in Anwesenheit von Palladium auf Kohle hydriert und die dabei erhaltene 3-Amino-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure

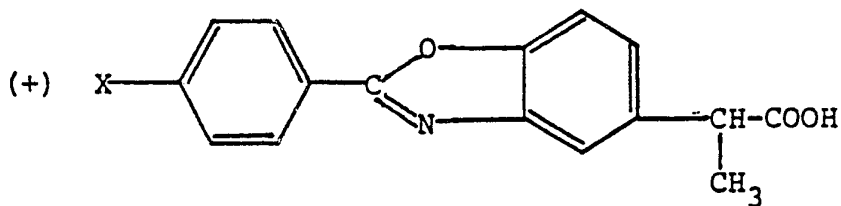
zuerst mit Benzoylchlorid oder, entsprechend der Bedeutung von X, p-substituiertem Benzoylchlorid, in Anwesenheit einer alkalischen Base und dann mit 85% iger Phosphorsäure 15 umgesetzt, wobei die Bildung des Oxazolinringes beendet wird.

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die racemischen Verbindungen der Formel



worin X Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor, lineares oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl ist, ausgehend von racemischem 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylacetonitril herstellt.

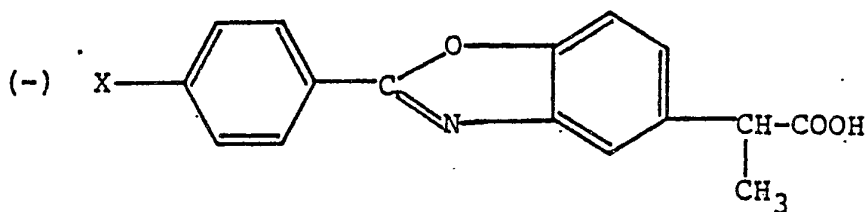
3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die rechtsdrehenden Verbindungen der Formel



ausgehend von linksdrehendem 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylacetonitril herstellt, wobei die linksdrehende Ausgangsverbindung bei der sauren Hydrolyse durch Inversion in die rechtsdrehende 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methyl-

essigsäure übergeht und in den folgenden Reaktionsstufen die optische Drehrichtung unverändert bleibt.

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die linksdrehenden Verbindungen der Formel



ausgehend von rechtsdrehendem 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylacetonitril herstellt, wobei die rechtsdrehende Ausgangsverbindung bei der sauren Hydrolyse durch Inversion in die linksdrehende 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure übergeht und in den folgenden Reaktionsstufen die optische Drehrichtung unverändert bleibt.

5. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylacetonitril mit konz. Salzsäure unter Erhitzen am Rückfluss hydrolysiert.

6. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Hydrierung der 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure bei Atmosphärendruck und bei einer Temperatur von 35 bis 40°C durchführt.

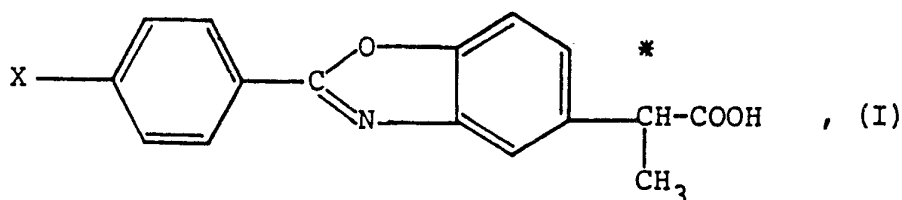
7. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch

gekennzeichnet, dass man die Umsetzung zwischen 3-Amino-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure und dem Benzoylchlorid in Anwesenheit von NaOH in Äther bei einer Temperatur von 0 bis 25°C durchführt.

8. Verfahren nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man die Endzyklisierung mit 85% iger H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> durch Erhitzen auf 120°C bewirkt.

65

Die vorliegende Erfindung bezieht sich auf ein neues Verfahren zur Herstellung von Benzoxazolypropionsäurederivaten der Formel



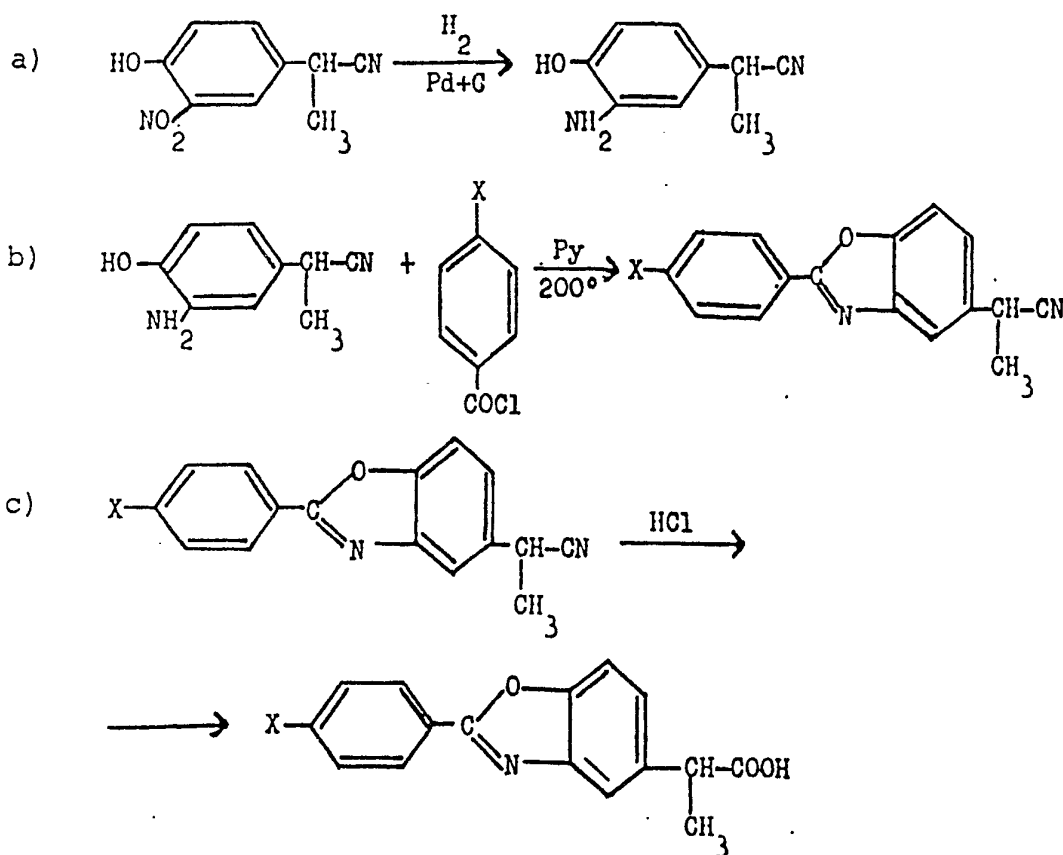
worin X Wasserstoff, Chlor, Brom, Fluor oder lineares oder verzweigtes C<sub>1-6</sub>-Alkyl bedeutet. Das mit einem Sternchen bezeichnete Kohlenstoffatom ist asymmetrisch, so dass alle Verbindungen der Formel (I) in rechts- oder linksdrehender Form, aber selbstverständlich auch in Form der racemischen Mischung existieren können.

Die Verbindungen der Formel (I) sind bekannt (J. Medic. Chem. 1975, Bd. 18, Nr. 1, S. 53-58); es ist auch ihre gute entzündungshemmende Wirksamkeit, die beträchtlich höher ist

als jene von Phenylbutazon, und ihre niedrige Toxizität bekannt.

Aus der obgenannten Literaturstelle ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (I) bekannt.

Dieses Verfahren, bei dem als Ausgangsmaterial 4-Hydroxy-3-nitrophenyl- $\alpha$ -methylacetonitril verwendet wird, umfasst im wesentlichen die im folgenden schematisch angegebenen Verfahrensschritte:



In Stufe (a) wird 4-Hydroxy-3-nitrophenyl- $\alpha$ -methylacetonitril mit H<sub>2</sub> unter Verwendung von 10% Palladium auf Kohle als Katalysator bei Umgebungstemperatur zur entsprechenden Aminoverbindung umgesetzt.

Die angegebene Ausbeute für diese Stufe beträgt 100%.

Die Stufe (b) wird durch Erhitzen der Mischung der beiden Reagentien in Pyridin zuerst 1 h auf 100°C und dann auf 200°C bewirkt. Die Ausbeute in dieser Stufe wird mit etwa 63% angegeben.

Schliesslich wird die Stufe (c) der Hydrolyse des Nitrils zur Säure mit konz. HCl beschrieben und eine Ausbeute von 89% angegeben.

Somit beträgt die Gesamtausbeute dieses bekannten Verfahrens etwa 56%. In der Praxis haben zahlreiche Versuche, die mit Benzoylchloridderivaten mit den verschiedenen Bedeutungen für X durchgeführt wurden, stets eine weitaus schlechtere Ausbeute ergeben.

Es ist auch bekannt, dass bisher kein Verfahren für die Trennung der racemischen Verbindungen der Formel (I) in

die optischen Antipoden, aus denen sie bestehen, gefunden wurde.

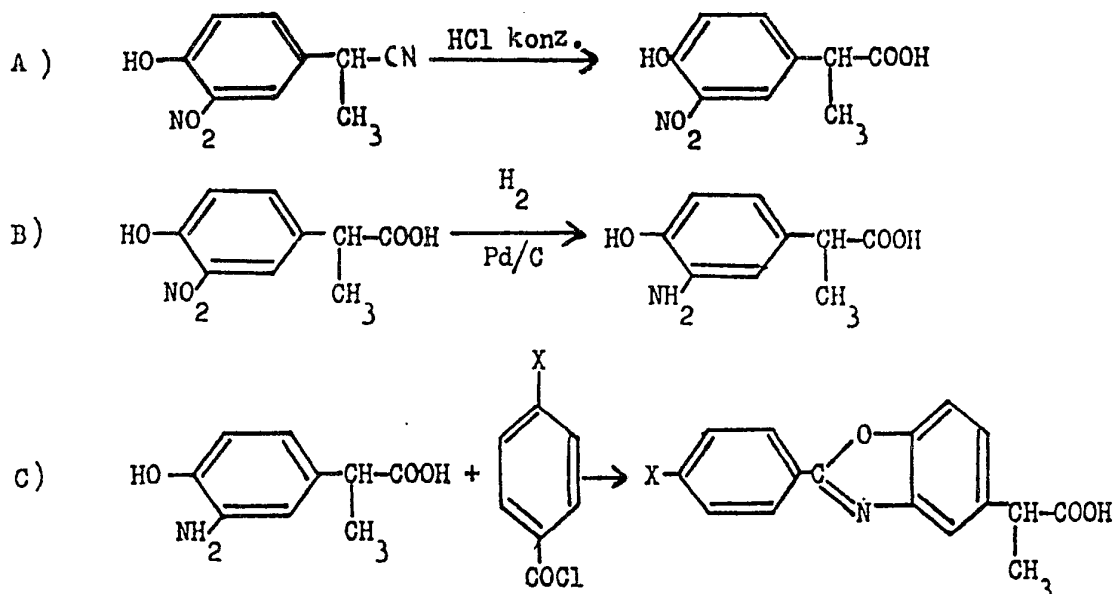
Es wurde nun - und dies ist Gegenstand der vorliegenden Erfindung - ein neues Verfahren gefunden, das sowohl die Herstellung der racemischen Verbindungen der Formel (I) als auch die direkte Herstellung der einzelnen optischen Antipoden ermöglicht, u.zw. mit einer Ausbeute, die wesentlich höher ist als beim bekannten Verfahren, wobei vom gleichen Ausgangsmaterial ausgegangen wird.

Dies bedeutet einen offensichtlichen unmittelbaren grossen ökonomischen Vorteil bei der industriellen Herstellung.

Ausserdem ist es im Hinblick darauf, dass gemäss dem bekannten Verfahren die reinen optischen Antipoden nicht erhalten werden konnten, äusserst wichtig und konnte nicht vorhergesehen werden, dass das neue Verfahren direkt und selektiv zu jeder der beiden optisch aktiven Verbindungen mit einer Reinheit von praktisch 100% führt.

Das neue Verfahren gemäss vorliegender Erfindung

umfasst die Verfahrensschritte, die im folgenden schematisch an Hand einer chemischen Reaktion angegeben sind.



worin X die oben angegebene Bedeutung hat.

Gemäss Stufe A) des neuen Verfahrens der vorliegenden Erfindung wird 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methyl-acetonitril unter Erhitzen am Rückfluss mit konz. Salzsäure zur entsprechenden Säure hydrolysiert. Diese Hydrolyse erfolgt mit einer Ausbeute von 85 bis 90%.

Die 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure wird gemäss Stufe B) durch Reduktion der Nitrogruppe mit Wasserstoff in Anwesenheit von Palladium auf Kohle als Katalysator, beispielsweise bei einer Temperatur von 20 bis 50°C, zum entsprechenden 3-Aminosäurederivat reduziert.

Die Hydrierung ergibt eine Ausbeute von 90 bis 95%.

Die letzte Stufe C), in der die Bildung des heterocyclischen Ringes erfolgt, soll jedoch, obwohl es sich um eine einzige Verfahrensstufe handelt, wobei man von der 3-Amino-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure ausgeht und ohne Isolierung der Zwischenprodukte direkt zum Benzoxazolopropionsäurederivat gelangt, in zwei aufeinanderfolgenden Schritten durchgeführt werden.

Tatsächlich wird zuerst die 3-Amino-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure mit Benzoylchlorid oder einem p-substituierten Derivat hiervon in Anwesenheit einer starken alkalischen Base in wasserfreiem Äthyläther umgesetzt, wobei zweckmässig anfangs mit Eis gekühlt und dann 4 h bei Umgebungstemperatur gerührt wird. Die Base wird z.B. in einem

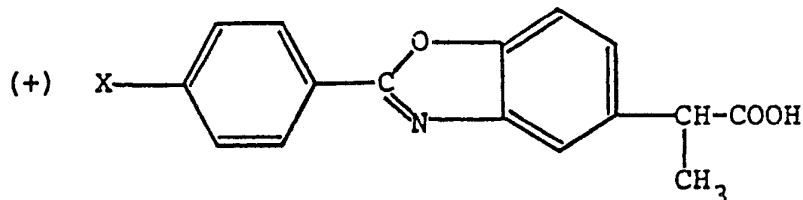
Molverhältnis von etwa 1:1 zugesetzt.

25 Danach wird 85%ige  $H_3PO_4$ , vorzugsweise im Volumverhältnis 1:10, zugesetzt und beispielsweise 2 h lang auf 100 bis 150°C erhitzt. Darauf wird die Mischung zweckmässig abkühlen gelassen und die kristalline cyclisierte Verbindung durch Zusetzen von kaltem Wasser ausgefällt. Die Gesamt-  
30 ausbeute der Stufe C) beträgt konstant etwa 90%. Die Benzoxazolopropionsäure kann durch Bildung des in Wasser löslichen Ammoniumsalzes und Wiederausfällung der Säure mit Essigsäure gereinigt werden.

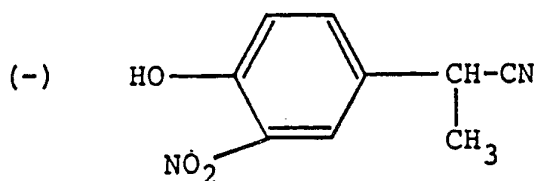
Wie aus der vorhergehenden Beschreibung hervorgeht, stellt das neue Verfahren der vorliegenden Erfindung, bei dem vom gleichen Ausgangsmaterial wie beim bekannten Verfahren, das eine gleiche Anzahl von Verfahrensschritten umfasst, ausgegangen wird, ein weitaus geeigneteres industrielles Verfahren dar, da es je nach der Bedeutung von X im  
40 p-substituierten Benzoylchlorid eine Gesamtausbeute von 73 bis 82% ergibt.

Wie oben bereits erwähnt, besteht ein weiterer äusserst wichtiger sowie überraschender Aspekt des erfindungsgemässen Verfahrens in der Möglichkeit, dass man direkt die  
45 einzelnen optischen Antipoden, die die racemischen Verbindungen der Formel (I) bilden, herstellen kann.

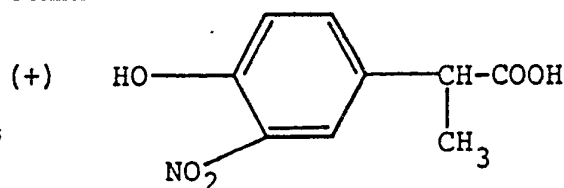
Wenn man die rechtsdrehenden Verbindungen der Formel



herstellen will, muss man z.B. als Ausgangsverbindung das linksdrehende 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylacetonitril der Formel



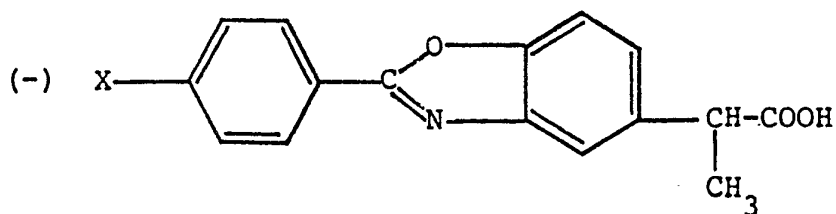
verwenden, in welcher Stufe (A) der sauren Hydrolyse eine Inversion der Drehungsrichtung unter Bildung der rechtsdrehenden 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure der  
60 Formel



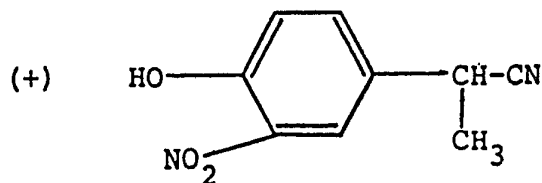
erfolgt.

In den folgenden Stufen B) und C) bleibt die optische Drehrichtung unverändert, wobei man noch rechtsdrehende Aminosäure und schliesslich das Benzoxazolypropionsäure-

rederivat erhält. Auf analoge Weise ist es, wenn man die linksdrehenden Verbindungen der Formel



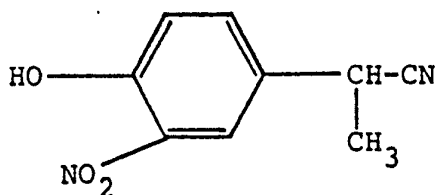
erhalten will, notwendig, als Ausgangsverbindung z.B. das rechtsdrehende Nitril der Formel



zu verwenden, wobei dieses Produkt bei der sauren Hydrolyse zur entsprechenden Säure eine Inversion der optischen Aktivität erfährt. Die linksdrehende optische Aktivität bleibt dann in den darauffolgenden Verfahrensstufen bis zum Endprodukt unverändert erhalten.

Die in den einzelnen Verfahrensschritten erhaltenen Produkte besitzen eine optische Reinheit von 100%. Die Möglichkeit der Durchführung des erfindungsgemässen Verfahrens ist tatsächlich überraschend, als es im Hinblick auf die verschiedenen chemischen Schritte und die drastischen Temperatur- und Aciditäts- oder Alkalitätsbedingungen, in welchen sie stattfinden, unvorhersehbar war, dass die verschiedenen Zwischenprodukte und/oder Endverbindungen im Laufe des Verfahrens nicht racemisieren oder wenigstens zur Bildung einer wesentlichen Menge eines anderen, nicht mehr entfernbaren Antipoden führen.

Die Trennung des 3-Nitro-4-hydroxyphenyl-alpha-methylacetonitrils der Formel



in seine optischen Antipoden kann unter Salzbildung mit 1-Ephedrin in der Wärme und Abtrennen der beiden Enantiomeren durch fraktionierte Kristallisation aus 99%igem Äthanol, Chloroform oder Äthylacetat erfolgen. Die Menge an verwendetem 1-Ephedrin kann von der stöchiometrischen Menge bis zu 50% derselben betragen, ohne dass starke Unterschiede in der Ausbeute auftreten. Das optisch aktive Nitril kann aus seinem Salz mit Ephedrin durch saure Hydrolyse, vorzugsweise mit Essigsäure, bei 50 bis 70°C gewonnen werden.

Die folgenden Beispiele sollen die vorliegende Erfindung näher erläutern. Prozentuale Konzentrationsangaben sind gewichtsmässig.

#### Beispiel 1

Herstellung der (+)-3-Nitro-4-hydroxyphenyl-alpha-methyl-essigsäure

25 g (0,13 Mol) (-)-3-Nitro-4-hydroxyphenyl-alpha-methyl-

acetonitril werden in 210 ml konz. Salzsäure gegossen. Die Mischung wird 2 1/2 h lang am Rückfluss erhitzt, abgekühlt und in Eis gegossen. Es scheiden sich 24 g eines gelben kristallinen Produktes ab, Fp. 113 bis 114°C,  $[\alpha]_D^{20} = +40^\circ$  (c = 2% in Methanol); Ausbeute 87,3%.

Herstellung der (+)-3-Amino-4-hydroxyphenyl-alpha-methyl-essigsäure

24 g (0,114 Mol) (+)-3-Nitro-4-hydroxyphenyl-alpha-methyl-essigsäure werden in 500 ml wasserfreiem Äthanol gelöst, worauf 1 g 5% Palladium auf Kohle zugesetzt und bei Atmosphärendruck und einer Temperatur von 35 bis 40°C hydriert wird.

Es wird die theoretische Menge Wasserstoff (etwa 7,5 l) aufgenommen, der Katalysator wird abfiltriert und es wird unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft.

Der Rückstand wird in Äthyläther aufgenommen. Dabei werden 19 g (+)-3-Amino-4-hydroxyphenyl-alpha-methyl-essigsäure erhalten, was einer Ausbeute von 92,2% entspricht.

Fp. 162°C,  $[\alpha]_D^{20} = +50-55^\circ$  (c = 2% in Methanol).

Herstellung der (+)-2-(p-Fluorphenyl)-alpha-methyl-5-benzoxazolesäure

19 g (0,105 Mol) (+)-3-Amino-4-hydroxyphenyl-alpha-methyl-essigsäure werden in 211 ml (0,105 Mol) N/2 NaOH gelöst, worauf 190 ml Äthyläther zugesetzt werden und mit Eis gekühlt wird.

Zu dieser Lösung wird unter Rühren eine ätherische Lösung von 16,65 g (0,105 Mol) p-Fluorbenzoylchlorid in 35 ml wasserfreiem Äthyläther zugegeben.

Die Mischung wird 4 h lang bei Umgebungstemperatur gerührt und der Niederschlag abfiltriert.

Der so erhaltene Feststoff wird unter Rühren zu 220 ml 85%iger  $H_3PO_4$  zugesetzt.

Die Mischung wird 2 h lang auf 120°C erhitzt und dann abgekühlt, worauf langsam solange Wasser zugesetzt wird, bis sich eine kristalline Masse abscheidet. Das erhaltene Produkt wird filtriert und getrocknet.

Man erhält 27 g der im Titel genannten Verbindung in einer Ausbeute von 90%, Fp. 146 bis 150°C,  $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$  (C = 2% in Dimethylformamid).

Nach weiterer Reinigung durch Bildung des Ammoniumsalzes in wässriger Lösung, Filtrieren über «Celite» und Ausfällung mit Essigsäure zeigt das getrocknete Produkt die folgenden Eigenschaften: Fp. 163 bis 164°C,  $[\alpha]_D^{20} = +50^\circ$  (c = 2% in Dimethylformamid).

Elementaranalyse:

Ber: C 67,37; H 4,21; N 4,94%

Gef: C 67,25; H 4,23; N 4,85%.

#### Beispiel 2

Herstellung der racemischen 3-Nitro-4-hydroxyphenyl-alpha-methyl-essigsäure

35 g (0,182 Mol) 3-Nitro-4-hydroxyphenyl-alpha-methylaceto-

nitril werden in 300 ml konz. Salzsäure gegossen. Es wird 3 h lang am Rückfluss erhitzt, abgekühlt und in Eiswasser gegossen. Dabei scheiden sich 34,5 g kristallines Produkt ab, Fp. 111 bis 113°C, Ausbeute 90%.

Herstellung von racemischer 3-Amino-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure

30 g 3-Nitro-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure werden in 500 ml wasserfreiem Äthanol gelöst, worauf 1,5 g 5% Palladium auf Kohle zugesetzt werden und bei Atmosphärendruck und Umgebungstemperatur hydriert wird.

Der Katalysator wird dann abfiltriert und es wird auf ein geringes Volumen eingeeengt. Danach wird filtriert und aus Methanol kristallisiert. Es werden 24,5 g racemische 3-Amino-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure erhalten, Ausbeute 95%, Fp. 167 bis 169°C.

Herstellung der racemischen 2-(p-Fluorphenyl)- $\alpha$ -methyl-5-benzoxazolessigsäure

18,1 g (0,1 Mol) racemische 3-Amino-4-hydroxyphenyl- $\alpha$ -methylelessigsäure werden unter Stickstoff in 200 ml N/2NaOH gelöst, worauf 150 ml Äthyläther zugesetzt werden und mit Eiswasser abgekühlt wird.

Zu diesem Zeitpunkt wird tropfenweise eine Lösung von 15,85 g p-Fluorbenzoylchlorid in 30 ml wasserfreiem Äther zugesetzt und 4 h lang bei Umgebungstemperatur gerührt. Dann wird 15 h lang stehen gelassen und anschließend filtriert. Es werden 28 g der im Titel genannten Verbindung erhalten, was einer Ausbeute von 92,5% entspricht, Fp. 188 bis 189°C.

Das gesamte erhaltene Produkt wird unter Rühren in 85%ige Phosphorsäure gegossen. Die Mischung wird 2 h lang auf 120°C erhitzt und dann abkühlen gelassen. Durch Zusetzen von Wasser werden 24,3 g racemische 2-(p-Fluorphenyl)- $\alpha$ -methyl-5-benzoxazolessigsäure ausgefällt, die durch Filtrieren abgetrennt wird; Ausbeute 92,5%, Fp. 150 bis 156°C.

Nach Reinigung mittels Bildung des Ammoniumsalzes und Ausfällung mit Essigsäure werden 21,4 g der Säure mit einem Fp. von 162 bis 164°C erhalten.

Elementaranalyse:

Ber: C 67,37; H 4,21; N 4,94%  
Gef: C 67,30; H 4,11; N 5,02%.