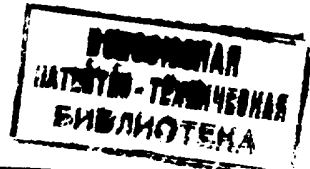




ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОМИТЕТ
ПО ИЗОБРЕТЕНИЯМ И ОТКРЫТИЯМ
ПРИ ГИИТ СССР

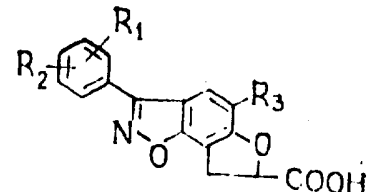
(51) 5 C 07 D 491/04, 498/04//
A 61 K 31/34, 31/42
(C 07 D 498/04, 263:51, 307:80)

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ



- (21) 4613301/04
- (62) 4027514/04
- (22) 13.01.89
- (23) 21.05.86
- (31) 109729/85
- (32) 22.05.85
- (33) JP
- (46) 07.09.91. Бюл. № 33
- (71) Чуган Сейяку Кабусики Кайся (JP)
- (72) Харухико Сато, Хирочи Кога, Такаси Дан и Ецури Онума (JP)
- (53) 547.722.07(088.8)
- (56) Патент США № 3758506, кл. 260-268, опублик. 1973. Бюлер К., Пирсон Д. Органические синтезы. - М.: Мир, 1973, с. 237-38.
- (54) СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ПРОИЗВОДНЫХ ФУРОБЕНЗИЗОКСАЗОЛА
- (57) Изобретение относится к гетероциклическим соединениям, в частнос-

2
ти к получению производных фуробензизоксазола ф-лы



где оба радикала R₁ и R₂ - H или атомы галогена и R₃ - атом галогена, обладающих гипотонической, урикозурной и мочегонной активностью. Цель - разработка способа получения указанных соединений. Получение ведут окислением соответствующего спирта до кислоты. Предпочтительно окислитель выбирают из группы, состоящей из оксидов металлов, таких, как окись хрома или перманганат калия. 1 з.п. ф-лы, 2 табл.

Изобретение относится к способу получения новых производных фуробензизоксазола, обладающих гипотонической, урикозурной и мочегонной активностью, которые могут найти применение в медицине.

Цель изобретения - получение новых производных фуробензизоксазола, обладающих ценными биологически активными свойствами с минимальным побочным эффектом.

Пример 1. В охлажденный льдом раствор 7-аллил-6-окси-3-фенил-1,2-бензизоксазола (17,5 г) в хлористом метиле (500 мл) добавляют

небольшими порциями м-хлорнадбензойную кислоту (20,8 г) при перемешивании, и смесь подвергают дефлегмации в течение 4 ч. После охлаждения данной смеси добавляют воду и водный раствор 2N гидроокиси натрия (80 мл), и данную смесь экстрагируют хлористым метиленом. Слой хлористого метилена промывают водой и сушат. Путем отгонки растворителя получают 18 г 7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола, т.пл. 107-109°C. Это соединение характеризуется масс-спектром, имеющим молекулярный ионный пик при m/e 267.

(19) SU (11) 1676452 A3

Пример 2. Смесь 7,2 г 7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола, полученного в примере 1, 35 мл уксусного ангидрида и 160 мл бензола подвергают дефлегмации в течение 5 ч. После отгонки растворителя под вакуумом остаток растворяют в 200 мл хлористого метилена и в этот перемешиваемый раствор медленно добавляют 4,8 г брома. После продолжающегося в течение 10 ч перемешивания при комнатной температуре растворитель отгоняют. Остаток очищают при помощи капиллярной хроматографии, используя в качестве элюента хлористый метилен, и получают 1,6 г 7-ацетоксиметил-5-бром-7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазола. Часть (1,5 г) этого соединения перемешивают с 30 мл этанола и 10 мл водного раствора 2N гидроокиси натрия, и эту смесь подвергают дефлегмации в течение 10 мин. После охлаждения эту смесь делают кислой добавлением 15 мл 2N HCl. В смесь добавляют воду, и полученные в результате кристаллы отделяют фильтрацией. Промывают данные кристаллы водой, получают 0,9 г 5-бром-7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола, т. пл. 164-165,5°C. Это соединение характеризуется масс-спектром, имеющим молекулярный ионный пик при m/e 345 и 347.

Пример 3. Часть (0,7 г) 5-бром-7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола, полученного в примере 2, растворяют в 50 мл ацетона. В перемешиваемый раствор постоянно по каплям добавляют смесь окиси хрома (VI) (1 г), воды (3 мл) и концентрированной серной кислоты (1,4 г), и раствор затем перемешивают при комнатной температуре в течение 6 ч. Нерастворимые вещества отфильтровывают всасыванием. После отгонки ацетона в остаток добавляют воду, и смесь экстрагируют простым эфиром. Слой этого этилового эфира промывают водой и сушат. После отгонки растворителя остаток рекристаллизуют ацетоном - водой, и получают 0,4 г 5-бром-7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-карбоновой кислоты, т. пл. 241,5-243°C (с разложением).

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 53,36; Н 2,80;
N 3,89.

$C_{16}H_{10}BrNO_4$

Найдено, %: С 53,66; Н 2,89;

N 3,73.

Пример 4. Часть (10 г) 7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола, полученного в примере 1, растворяют в 300 мл хлористого метилена. В охлажденный льдом раствор при перемешивании добавляют хлористый сульфурил (9 г). Затем эту смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Растворитель отгоняют, и полученный в результате остаток очищают при помощи капиллярной хроматографии, используя в качестве элюента хлористый метилен. Получают 3,3 г 5-хлор-7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола. Это соединение (3,3 г) растворяют в 100 мл ацетона, и к этому перемешиваемому раствору по каплям добавляют смесь окиси хрома (VI) (4 г), воды (6 мл) и концентрированной серной кислоты (5,9 г). Затем этот раствор перемешивают при комнатной температуре в течение 2,5 ч. Нерастворимые частицы отфильтровывают при помощи отсасывания. После отгонки ацетона в этот остаток добавляют воду, и смесь экстрагируют простым эфиром. Слой простого эфира промывают водой и сушат, после чего отгоняют растворитель. Данный остаток рекристаллизуют ацетонитрилом, и получают 1 г 5-хлор-7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-карбоновой кислоты, т.пл. 221-224°C. Это соединение характеризуется масс-спектром, имеющим молекулярный ионный пик при m/e 315.

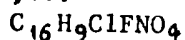
Пример 5. В охлажденный льдом раствор 7-аллил-5-хлор-3-(2-фторфенил)-6-окси-1,2-бензизоксазола (9,5 г) в хлористом метилена (200 мл) по небольшим порциям добавляют при перемешивании м-хлорнадбензойную кислоту (16,4 г) и этот раствор последовательно дефлегмируют в течение 3 ч. После охлаждения раствора добавляют воду и 100 мл водного раствора 2N гидроокиси натрия, и смесь экстрагируют хлористым метиленом. Слой хлористого метилена промывают водой и сушат. Путем отгонки растворителя получают 6,5 г 5-хлор-7,8-дигидро-3-(2-фторфенил)фуоро-

(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола, т.пл. 136-139°C. Это соединение характеризуется масс-спектром, имеющим молекулярный ионный пик при m/e 319.

Пример 6. Часть (6,4 г) 5-хлор-7,8-дигидро-3-(2-фторфенил)-фуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола, полученного в примере 5, растворяют в 150 мл ацетона. К перемешиваемому раствору по каплям добавляют смесь окиси хрома (VI) (7,2 г), воды (15 мл) и концентрированной серной кислоты (10,2 г), и эту смесь перемешивают в течение 8 ч при комнатной температуре. Нерастворимые вещества отфильтровывают всасыванием. После отгонки ацетона добавляют воду, и смесь экстрагируют этиловым эфиром. Этот слой этилового эфира промывают водой и сушат. После отгонки растворителя остаток рекристаллизуют ацетоном - водой, и получают 6,0 г 5-хлор-7,8-дигидро-3-(2-фторфенил)фуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-карбоновой кислоты, т.пл. 199-200°C. Это соединение характеризуется масс-спектром, имеющим молекулярный ионный пик при m/e 333.

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 57,59; Н 2,72; N 4,20.



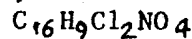
Найдено, %: С 57,50; Н 2,77; N 4,40.

Пример 7. В охлажденный льдом раствор 7-аллил-5-хлор-3-(2-хлорфенил)-6-окси-1,2-бензизоксазола (4,5 г) в хлористом метиле (200 мл) при перемешивании небольшими порциями добавляют 6,6 г м-хлорнадбензойной кислоты и эту смесь последовательно дефлегмируют в течение 4 ч. После охлаждения смеси добавляют воду и 50 мл водного раствора 2N гидроокиси натрия, и эту смесь экстрагируют хлористым метиленом. Слой хлористого метилена промывают водой и сушат. Путем отгонки растворителя получают 4,6 г 5-хлор-3-(2-хлорфенил)-7,8-дигидрофуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола, т.пл. 162-163°C. Это соединение характеризуется масс-спектром, имеющим молекулярный ионный пик при m/e 335.

Пример 8. Часть (4,5 г) 5-хлор-3-(2-хлорфенил)-7,8-дигидрофуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола, полученного в примере 7, растворяют в 200 мл ацетона. В перемешиваемый раствор по каплям добавляют смесь окиси хрома (VI) (4,9 г), воды (10 мл) и концентрированной серной кислоты (6,9 г), и результирующую смесь перемешивают при комнатной температуре в течение 8 ч. Нерастворимые вещества отфильтровывают всасыванием. После отгонки ацетона в остаток добавляют воду, и раствор экстрагируют этиловым эфиром. Слой этилового эфира промывают водой и сушат. После отгонки растворителя остаток рекристаллизуют из смеси ацетон - вода и получают 2,6 г 5-хлор-3-(2-хлорфенил)-7,8-дигидрофуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-карбоновой кислоты, т.пл. 220-221,5°C. Это соединение характеризуется масс-спектром, имеющим молекулярный ионный пик при m/e 349.

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 54,88; Н 2,59; N 4,00.



Найдено, %: С 54,86; Н 2,66; N 4,01.

Пример 9. В охлажденный льдом раствор 7-аллил-5-хлор-3-(2,6-дифторфенил)-6-окси-1,2-бензизоксазола (3,1 г) в хлористом метиле (80 мл) при перемешивании небольшими порциями добавляют 6 г м-хлорнадбензойной кислоты, и эту смесь дефлегмируют в течение 5 ч. После охлаждения смеси добавляют воду и водный раствор 2N гидроокиси натрия, и смесь подвергают экстрагированию хлористым метиленом. Слой хлористого метилена промывают водой и сушат. Путем отгонки растворителя получают 2,8 г 5-хлор-3-(2,6-дифторфенил)-7,8-дигидрофуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола, т.пл. 166-169°C. Это соединение характеризуется масс-спектром, имеющим молекулярный ионный пик при m/e 337.

Пример 10. В перемешиваемый раствор 2,8 г 5-хлор-3-(2,6-дифторфенил)-7,8-дигидрофуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола, полученного в примере 9, в ацетоне (50 мл) по каплям добавляют смесь оксида хрома (VI) (3,0 г), воды (7 мл) и концентрированной серной кислоты (4,2 г). Перемешивание продолжают при комнатной температуре в течение 9 ч. Нерастворимые вещества отфильт-

ровывают всасыванием. Ацетон отгоняют. В остаток добавляют воду и раствор экстрагируют этиловым эфиром. Слой этилового эфира промывают водой и сушат. После отгонки растворителя остаток рекристаллизуют из смеси ацетон - вода и получают 1,0 г 5-хлор-3-(2,6-дифторфенил)-7,8-дигидрофуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-карбоновой кислоты, т.пл. 239,5-241°C. Это соединение характеризуется масс-спектром, имеющим молекулярный ионный пик при m/e 351.

Элементный анализ.

Вычислено, %: С 54,64; Н 2,29;

Н 3,98.

$C_{16}H_8ClFNO_4$

Найдено, %: С 54,77; Н 2,29;

Н 3,98.

Пример 11. Часть (1,51 г) 5-хлор-7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола растворяют в 80 мл 2-дихлорэтана. К раствору добавляют 1,11 г перманганата калия и 185 мг 18-Краун-6, и смесь перемешивают в течение 16 ч при температуре, лежащей в пределах от комнатной до 50°C. После этого добавляют 126 мг сульфита натрия и 30 мл воды, и смесь перемешивают при комнатной температуре. После добавления разбавленной HCl и этилацетата нерастворимый остаток отфильтровывают и сложноеэфирный слой промывают насыщенным водным раствором кислого карбоната натрия. К полученному водному щелочному раствору добавляют водный раствор 4N HCl и этилацетат. Этилацетатный экстракт промывают водным раствором NaCl, сушат и отгоняют этилацетат. После перекристаллизации из смешанного растворителя, состоящего из тетрагидрофурана и ацетона, получают 5-хлор-7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-карбоновую кислоту в количестве 500 мг (выход 32%), т.пл. 253-255°C.

Пример 12. 5-хлор-7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанол (1,8 г) растворяют в 80 мл 1,2-дихлорэтана. К раствору добавляют 2,8 г перманганата калия и 1,9 мл ТДА-1 $[(CH_3OCH_2CH_2OCH_2CH_2)_3N]$, и смесь кипятят при нагревании в течение 1,25 ч. После охлаждения смеси добавляют 1,9 г сульфита натрия и 80 мл воды, и смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной темпе-

ратуре. При перемешивании к смеси добавляют 20 мл водного раствора 4N HCl и простой эфир и нерастворимый осадок отфильтровывают. Эфирный слой промывают 0,5 N гидроксидом натрия и к полученному щелочному водному раствору добавляют водный раствор 4N HCl и простой эфир. Эфирный экстракт промывают водным NaCl, сушат и отгоняют простой эфир. После перекристаллизации из смешанного растворителя, состоящего из тетрагидрофурана и ацетона, получают 5-хлор-7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-карбоновую кислоту в количестве 800 мг (выход 43%), т.пл. 253-255°C.

Пример 13. Воду (20 мл) добавляют к 3,58 г перманганата калия.

К этому раствору, охлажденному на бане с ледяной водой, добавляют раствор Aliquet 336, торговая марка фирмы "Henkel A.G" для $CH_3N[(CH_2)_7-CH_3]_3Cl$ в 4 мл толуола. После этого добавляют суспензию в толуоле (6 мл) 1,0 г 5-хлор-7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-метанола, а затем еще 20 мл толуола. После 23-часового перемешивания при температуре от комнатной до 50°C добавляют 4,8 г гептакристаллогидрата сульфита натрия и небольшое количество воды, и смесь перемешивают в течение 30 мин при комнатной температуре. После добавления разбавленной HCl и простого эфира нерастворимый осадок отфильтровывают и органический слой промывают водным раствором 1N гидроксида натрия. К полученному водному щелочному раствору добавляют водный раствор 4N HCl и простой эфир. Эфирный экстракт промывают водным раствором NaCl, сушат и эфир отгоняют, в результате чего получают 5-хлор-7,8-дигидро-3-фенилфуоро(2,3-d)-1,2-бензизоксазол-7-карбоновую кислоту в количестве 300 мг (выход 28%), т.пл. 252-255°C.

Предлагаемые соединения обладают гипотонической, урикозурной (uricosoric) и мочегонной активностью и, следовательно, полезны для лечения гиперурикемии, отеков и гипертонии.

Известны соединения, которые имеют урикозурную и мочегонную активности, как и предлагаемые соединения, и являются феноксиуксусными кислотами, типичным представителем которых служит тиениловая кислота.

Обычные мочегонные гипотонические агенты широко используются как лекарства первой помощи при лечении гипертензии, но они могут вызвать с большой долей вероятности в качестве побочного эффекта гиперурикемию. Более того, гипертензия часто усложняется гиперурикемией и считается, что многие случаи гиперурикемии вызываются нарушениями в выделении мочевой кислоты. Известно, что тиениловая кислота должна быть потенциальным мочегонным средством, имеющим урикозурную активность, но продажа или разработка этого соединения в большинстве стран приостановлена из-за высокой вероятности появления побочного эффекта, такого, как нарушения работы печени.

Предлагаемые соединения имеют как урикозурную так и мочегонную активность и оказывают минимальные побочные эффекты на печень.

Мочегонную и урикозурную активности предлагаемых соединений определяют при помощи следующего эксперимента.

Методика эксперимента.

Семидельных крыс Wistar-Luamichi, которые голодали в течение 24 ч, делят на две группы из четырех или пяти особей так, что животные каждой группы должны выделять почти одинаковое количество мочи. После вынужденного мочеиспускания крысам перорально вводят испытываемые соединения, которые суспендированы в физиологическом растворе хлористого натрия, содержащем 3% аравийской камеди, в дозированном объеме 25 мл на 1 кг живого веса. Предлагаемые соединения обычно вводятся в количестве 10 мг/кг. Контрольным крысам дают только физиологический раствор хлористого натрия, содержащего 3% аравийской камеди. Животные размещаются в индивидуальных металлических клетках, и моча, выделенная каждым животным, собирается в течение 6-24 ч после введения испытываемых соединений или физиологического раствора хлористого натрия после полного голодания. Объем мочи непосредственно считывается по измерительному цилиндру после принудительного мочеиспускания в него, и вычисляется количество мочи на 1 кг веса животного. Количество мочевой кисло-

ты, выделенной в моче, определяется при помощи способа уриказа-каталаза.

Результаты эксперимента представлены в табл. 1 и 2 (номера соединений, приведенные в таблицах, связаны с номерами примеров).

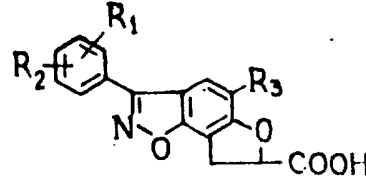
Как следует из табл. 1 и 2 предлагаемые соединения проявляют значительные уровни мочегонной и урикозурной активностей, которые являются пролонгированными и зависящими от дозы.

При сравнении активности экскреции мочевой кислоты предлагаемых соединений с экскрецией тиениловой кислоты по методике, аналогичной приведенной, первые проявляли уместную активность при пониженном уровне дозы по сравнению с последним.

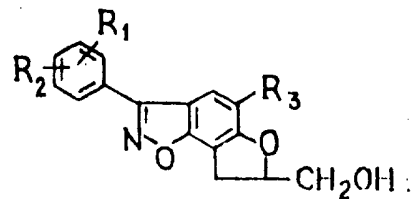
Установлено, что предлагаемые соединения обладают низкой токсичностью. Например LD₅₀ (мышь, оральное применение) соединения примера 4 имеет токсичность 1,1 г/кг. Это подтверждает, что все другие предлагаемые соединения обладают такой же низкой токсичностью, как это соединение.

Ф о р м у л а и з о б р е т е н и я

1. Способ получения производных фуробензизоксазола общей формулы



R₁ и R₂ - водород или галоген;
R₃ - галоген,
отличающийся тем, что
соединение общей формулы



где R₁ - R₃ имеют указанные значения, подвергают окислению действием окислителя в среде инертного органического растворителя.

2. Способ по п.1, отличающийся тем, что окислитель выбирают из группы, состоящей из оксидов металлов, таких, как окись хрома или перманганат калия.

Т а б л и ц а 1

Испытуемое соединение	Доза, мг/кг	Экскреция мочевой кислоты	
		0-6 ч, мг/кг	0-24 ч, мг/кг
Контрольная группа	-	3,052±0,162	10,29±0,58
Тиениловая кислота	25	3,226±0,133	9,51±0,88
Контрольная группа	-	3,113±0,114	10,27±0,38
Соединение 4	25	3,757±0,129	12,78±0,61

Т а б л и ц а 2

Испытуемое соединение	Количество мочи				Выделение мочевой кислоты			
	0-6 ч		0-24 ч		0-6 ч		0-24 ч	
	мл/кг	%	мл/кг	%	мг/кг	%	мг/кг	%
Контрольная группа	15,8±1,9	100	34,0±2,8	100	2,23±0,15	100	11,63±0,83	100
Соединение 3	24,1±3,9	152,6	39,7±3,7	116,8	3,85±0,20	119,0	13,76±0,76	118,3
Контрольная группа	20,0±0,8	100	36,9±1,1	100	3,23±0,09	100	10,95±0,36	100
Соединение 4	22,8±1,1	113,8	39,2±1,1	106,3	4,52±0,12	139,8	13,30±0,71	121,4
Контрольная группа	16,3±1,1	100	32,3±1,0	100	3,61±0,16	100	11,11±0,60	100
Соединение 10	20,5±3,0	125,3	39,6±1,9	122,5	4,14±0,43	114,8	15,20±1,01	136,8

Редактор И. Горная
 Составитель И. Дьяченко
 Техред М. Дидык
 Корректор Э. Лончакова

Заказ 3016
 Тираж
 Подписное
 ВНИИПИ Государственного комитета по изобретениям и открытиям при ГКНТ СССР.
 113035, Москва, Ж-35, Раушская наб., д. 4/5

Производственно-издательский комбинат "Патент", г. Ужгород, ул. Гагарина, 101