

414054

18 JUN



PATENTE DE INVENCION

Ref: ICI CASE PH.24979/25153 - SPAIN.

Int. Cl.:	C04D//A61K
-----------	------------

Memoria Descriptiva

sobre:

Procedimiento para preparar derivados del furano.

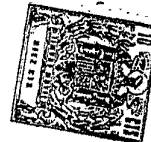
=====

Solicitante: IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED, entidad inglesa, residente en Imperial Chemical House, Millbank, Londres SW1p 3JF, Inglaterra.

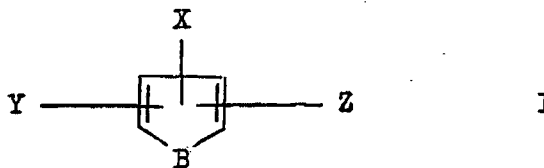
=====

El presente invento se refiere a un procedimiento para la fabricación de nuevos derivados del furano que tienen actividad anti-inflamatoria, analgésica y antipirética.

5. En la patente belga N^o 731.549 se describe y rei



vindican derivados del furano y tiofeno de la fórmula:



- en la cual X significa hidrógeno, un radical metilo o etilo, o un átomo de cloro o bromo; Y significa un radical fenilo opcionalmente substituido por 1 ó 2 átomos de fluoro, cloro o bromo; y Z significa un grupo de la fórmula $-CR^1R^2R^3$, en la cual R^1 significa un hidrógeno o un radical metilo o etilo; R^2 significa hidrógeno o un radical metilo, etilo, carboxi, alcóxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono, benciloxycarbonilo o fenoxycarbonilo; y R^3 significa uno de los grupos de las fórmulas $-CO_2R^4$, $-CONHR^5$ ó $-CONR^6$, donde R^4 significa hidrógeno o un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono, un radical bencilo o fenilo; y R^5 significa hidrógeno o uno de los radicales amino, hidróxido o dialquilaminoalquilo con 4 a 8 átomos de carbono y $-NR^6$ significa uno de los radicales N-piperidino, N-morfolino ó N-pirrolidino; y en la cual cuando R^2 significa un radical carboxilo R^3 significa el mismo radical; y en donde B significa un átomo de oxígeno o de azufre; y en donde Y y Z se hallan ligados a los átomos de carbono no adyacentes del núcleo heterocíclico; y sales no tóxicas farmacéuticamente aceptables de los mismos. Además, en dicha patente se describen y reivindican procedimientos para la preparación de dichos derivados de furano y tiofeno, así como composiciones farmacéuticas que comprenden cualquiera de los dichos derivados de furano y tiofeno y un portador o diluyente no tóxico farmacéuticamente aceptable.

La descripción y reivindicaciones de la patente britá-



nica N^o 1.226.981 son esencialmente similares a aquellas de la mencionada patente belga N^o 731.549, pero con un campo ligeramente inferior.

5. Se ha descubierto ahora que ciertos nuevos derivados del furano, que caen dentro del grupo de compuestos anteriormente mencionados pero que no se encuentran específicamente descritos en las mencionadas patentes belgas y británica, exhiben una actividad anti-inflamatoria superior a aquella peculiar de los compuestos específicos que se describen en dichas patentes.
- 10.

Por lo tanto, conforme al presente invento, se obtienen derivados del furano de la fórmula:



15. en donde Y significa uno de los radicales p-clorofenilo y p-bromofenilo; R¹ significa hidrógeno o un radical alquilo con 1 a 5 átomos de carbono; y R² significa un radical metilo o etilo, y las sales farmacéuticamente aceptables de dichos derivados del furano en donde R¹ significa hidrógeno.

20. Aquellos concedores de la materia apreciarán que los compuestos de la fórmula II poseen un átomo de carbono asimétrico. Los ácidos carboxílicos racémicos de la fórmula II pueden ser resueltos en las correspondientes formas ópticamente activas mediante procesos convencionales, por ejemplo empleando (-)-alfa-metilbencilamina y (+)-alfa-metilbencilamina como agentes de resolución, y los correspondientes ésteres de la fórmula II pueden ser obtenidos a partir de estos ácidos ópticamente activos mediante procesos convencionales. Debe
- 25.

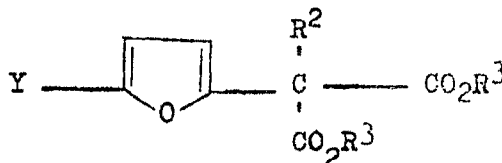


entenderse que los compuestos de este invento consisten de los racematos y compuestos ópticamente activos de la fórmula II.

5. Un valor apropiado para R^1 cuando significa un radical alquilo de 1 a 5 átomos de carbono es un radical metilo, etilo o n-butilo. Las sales apropiadas obtenidas mediante el presente invento consisten en un anión derivado de un compuesto de la fórmula II en donde R^1 significa hidrógeno, y un catión farmacéuticamente aceptable. Las sales apropiadas son
10. sales de metales alcalinos, por ejemplo una sal de sodio, sales de metales alcalinotérreos, por ejemplo una sal de calcio o una sal de aluminio o de amonio, o una sal con una base orgánica farmacéuticamente aceptable, por ejemplo una sal de trietanolamina.

15. Los compuestos que preferentemente se obtienen por medio de este invento son ácido alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il) propiónico y sales farmacéuticamente aceptables del mismo, y n-butil alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)propionato.

20. Conforme al invento entonces, se proporciona un procedimiento para la fabricación de compuestos de la fórmula II en donde Y y R^2 tienen los significados expresados anteriormente y R^1 significa hidrógeno, y sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende hacer reaccionar un compuesto de la fórmula:





5. en donde Y y R^2 tienen los significados expresados anteriormente y R^3 significa un radical alquilo, bencilo o fenilo, con una base inorgánica fuerte en la presencia de agua y a una temperatura elevada, y luego acidificar la mezcla de reacción e isolar al producto de reacción bruto de manera generalmente conocida y luego calentarlo a $120-150^{\circ}\text{C}$ hasta que concluye la efervescencia.

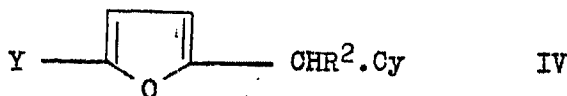
10. Como valor apropiado para R^3 cuando significa un radical alquilo puede mencionarse un radical alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, por ejemplo un radical metilo o etilo. Este proceso incluye la hidrólisis del material de partida malonato (III) y la decarboxilación del ácido malónico resultante. Una base inorgánica fuerte apropiada para empleo en el procedimiento es, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio. Una temperatura elevada apropiada es de $50-120^{\circ}\text{C}$, por ejemplo temperatura de reflujo. La etapa que incluye una base inorgánica fuerte puede opcionalmente ser realizada en la presencia de un solvente orgánico, por ejemplo un alcohol con 1 a 3 átomos de carbono, tal como el etanol. La acidificación de la mezcla de reacción puede ser llevada a cabo con un ácido inorgánico, por ejemplo ácido clorhídrico concentrado. Los materiales de partida de la fórmula III pueden ser obtenidos mediante el procedimiento general descrito en la patente británica N^o 1.226.981.

25. Conforme a una característica ulterior del invento se proporciona un procedimiento para la fabricación de los compuestos de la fórmula II en donde Y y R^2 tienen los significados expresados y R^1 significa hidrógeno, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos, que comprende hidro-

30.



lizar un compuesto de la fórmula:



en donde Y y R² tienen los significados anteriormente expresados, y Cy significa un radical alcóxicarbonilo, fenilalcóxicarbonilo, fenoxycarbonilo, ciano, carbamoilo o tiocarbamoilo.

5.

Un valor apropiado para Cy cuando significa un radical alcóxicarbonilo o fenilalcóxicarbonilo es uno de los radicales alcóxicarbonilo con 2 a 6 átomos de carbono o fenilalcóxicarbonilo con 8 a 12 átomos de carbono, por ejemplo un radical metoxycarbonilo, etoxycarbonilo o benciloxycarbonilo. Un agente hidrolítico apropiado es, por ejemplo, un hidróxido de metal alcalino, por ejemplo hidróxido de sodio o hidróxido de potasio.

10.

Los materiales de partida de la fórmula IV pueden ser obtenidos de la siguiente manera:

15.

(1) En el caso de los compuestos ciano, haciendo reaccionar el derivado haloalquilo apropiado, por ejemplo al derivado cloroalquilo, con cianuro de sodio en benceno y en la presencia de bromuro de cetil-trimetilamonio a temperatura ambiente.

20.

(2) En el caso de los ésteres, haciendo reaccionar al compuesto ciano apropiado con un alcohol apropiado, por ejemplo metanol, y cloruro de hidrógeno a temperatura ambiente.

25.

(3) En el caso de las tioamidas, haciendo reaccionar al compuesto ciano apropiado con sulfuro de hidrógeno a temperatura ambiente.

414054

- 7 -



(4) En el caso de las amidas, haciendo reaccionar al compuesto ciano apropiado con peróxido de hidrógeno y carbonato de sodio en acetona acuosa a temperatura ambiente.

5. Conforme a una característica ulterior del invento se proporciona un procedimiento para la fabricación de los compuestos de la fórmula II en donde Y y R² tienen los significados anteriormente expresados y R¹ significa un radical alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, que comprende esterificar el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula II en donde R¹ signifique hidrógeno, o un haluro o anhídrido ácido del mismo.

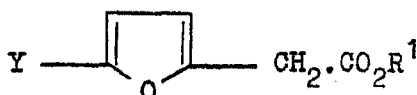
10. Dicha esterificación puede realizarse mediante cualquier proceso conocido de esterificación, por ejemplo haciendo reaccionar a dicho ácido carboxílico de la fórmula II con un alcohol de 1 a 5 átomos de carbono en la presencia de un ácido, por ejemplo un ácido inorgánico tal como el ácido clorhídrico, o haciendo reaccionar al ácido carboxílico con el diazoalcano apropiado, por ejemplo diazometano, o haciendo reaccionar al haluro o anhídrido de ácido carboxílico (obtenible mediante procesos comunes para el ácido carboxílico mismo) con el alcohol de 1 a 5 átomos de carbono apropiados.

15. Los ácidos carboxílicos empleados como materiales de partida pueden ser obtenidos de la manera anteriormente descrita.

20. Los ácidos carboxílicos empleados como materiales de partida pueden ser obtenidos de la manera anteriormente descrita.
25. Conforme a una característica ulterior del invento se proporciona un procedimiento para la fabricación de los compuestos de la fórmula II, en los cuales Y, R¹ y R² tienen los significados expresados, y sales farmacéuticamente aceptables de los compuestos en donde R¹ significa hidrógeno que comprenden de alfa-metilar o alfa-etilar un compuesto de la fórmula:

- 30.

**POOR
QUALITY**



en donde Y y R¹ tienen los significados expresados.

- Dicha metilación o etilación puede ser realizada de cualquier manera conocida. Por ejemplo, el compuesto de la fórmula V puede ser reaccionado primeramente con n-butil-litio ó di-isopropilamida de litio, para proporcionar el correspondiente derivado alfa-litio, el cual es entonces reaccionado con un haluro de metilo o un haluro de etilo, por ejemplo yoduro de metilo o bromuro de etilo, opcionalmente en un solvente orgánico seco, por ejemplo tetrahidrofurano.
5. Alternativamente en el caso donde R¹ significa un radical alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, el compuesto de la fórmula V puede ser reaccionado con sodio o potasio, o con el hidruro o amida de los mismos o un alcóxido con 1 a 3 átomos de carbono también del mismo, para dar el correspondiente derivado alfa-sodio o alfa-potasio, el cual es entonces hecho reaccionar con un haluro de metilo o haluro de etilo.
10. Este último procedimiento se realiza convenientemente en un solvente orgánico seco, por ejemplo 1,2-dimetoxietano, dimetilsulfóxido o dioxano. Los materiales de partida de la fórmula V pueden ser obtenidos por medio del proceso general descrito en la patente británica N^o 1.139.164.
- 15.
- 20.

La actividad anti-inflamatoria de los compuestos que se obtienen por medio de este invento ha sido demostrada en un ensayo muy conocido que se realiza induciendo artritis adyuvante en la rata. El nivel de actividad de los compuestos en este ensayo depende de la estructura del compuesto

25.



- particular que se ensaya, pero de manera general los compuestos muestran una actividad apreciable en el ensayo dentro de la región de 0,25 a 1,0 mg/kg. Por contraste, el mejor de los compuestos que específicamente se describen en la patente N° 1.226.981 mostraba el mismo nivel de actividad con una dosis significativamente superior, es decir 2 mg/kg. No se han observado efectos tóxicos o de otra manera indeseable en la rata con los compuestos que se obtienen por medio de este invento, con dosis a las cuales los compuestos muestran actividad en el ensayo anteriormente mencionado.

5. Cuando se utiliza uno de estos compuestos en el tratamiento de mamíferos de sangre caliente, por ejemplo el hombre, para el tratamiento de enfermedades tales como la artritis reumatoides, es recomendable que el compuesto se administre oralmente a una dosis diaria total de 0,1 a 5 mg por kg de peso, por ejemplo bajo forma de dosificación unitaria, tal como una tableta o cápsula que contiene entre 5 y 250 mg del compuesto.

10. Los compuestos obtenidos mediante este invento se utilizan para elaborar composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de la fórmula II, en donde Y, R¹ y R² tienen los significados anteriormente expresados, o una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto en donde R¹ significa hidrógeno, y un portador o diluyente inerte farmacéuticamente aceptable.

15. Estas composiciones pueden hallarse bajo una forma apropiada para ser administradas de manera oral, parenteral, como tópicos o rectal. Así por ejemplo, pueden hallarse bajo forma de dosaje unitario tal como tabletas o cápsulas, o soluciones y suspensiones acuosas o no acuosas estériles inyectables,



o bajo la forma de cremas, linimentos o supositorios. Las composiciones se obtienen de la manera convencional utilizando portadores y diluyentes convencionales.

5. Estas composiciones pueden contener, además de un compuesto de la fórmula II por lo menos un agente conocido que tenga actividad anti-inflamatoria y/o analgésica, por ejemplo aspirina, paracetamol, codeína, cloroquina, fenilbutazona, oxifenbutazona, indometacina, ácido mefenámico, ácido flufenámico, ibufenac, o un esteroide anti-inflamatorio tal como la prednisona. Además, las composiciones para ser administradas oralmente pueden también contener por lo menos un antiácido, por ejemplo hidróxido de aluminio y/o un agente uricosúrico, tal como probenecida.

10. El invento queda ilustrado pero no limitado por los siguientes ejemplos:

15. Ejemplo 1

20. Una mezcla de 0,5 g de alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)-alfa-metilmalonato, 25 ml de agua, 15 ml de etanol y 0,25 g de hidróxido de potasio se calentó bajo reflujo durante 20 minutos. La mezcla fué entonces enfriada, diluida con 50 ml de agua, evaporada al vacío hasta 1/4 de su volumen y lavada con 2 x 20 ml de éter. La capa acuosa fué acidificada con ácido clorhídrico concentrado hasta pH 2,5. El precipitado oleoso cristalizó lentamente y fué recocido por filtración. Se obtuvo así bajo forma ligeramente impura ácido alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)propiónico, p.f. 85-86°C. (ver Ejemplo 2).

25. El malonato empleado como material de partida se obtuvo de la manera descrita en el Ejemplo 7 de la patente británica N° 1.226.981.



414054

Ejemplo 2

5. Se repitió el proceso descrito en el Ejemplo 1, pero el precipitado oleoso obtenido fué calentado a $140^{\circ}\text{C}/12\text{ mm}$ durante 7 minutos, y luego enfriado y cristalizado desde éter de petróleo con p.e. $100-120^{\circ}\text{C}$, para dar ácido alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)propiónico, p.f. $91-93^{\circ}\text{C}$.

Ejemplo 3

10. De manera similar a aquella descrita en el Ejemplo 2, pero partiendo del alfa-(5-p-bromofenilfur-2-il)-alfa-metil-malonato de dimetilo, se obtuvo ácido alfa-(5-p-bromofenilfur-2-il)propiónico, p.f. $103-105^{\circ}\text{C}$.

15. El malonato empleado como material de partida, con p.f. $72-74^{\circ}\text{C}$, se obtuvo de manera análoga a aquella descrita en el Ejemplo 7 de la patente británica N^o 1.226.981 partiendo del alfa-(5-p-bromofenilfur-2-il)malonato de dimetilo, p.f. $82,5-84,5^{\circ}\text{C}$, y este último compuesto se obtuvo del 5-p-bromofenilfur-2-ilacetato de metilo mediante un método análogo a aquél descrito en el Ejemplo 6 de dicha patente número 1.226.981. Dicho acetato fué obtenido mediante el procedimiento general descrito en la patente británica N^o 1.139.164.

Ejemplo 4

25. Mediante un proceso similar a aquel descrito en el Ejemplo 2 pero partiendo de alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)-alfa-etilmalonato de dimetilo, se obtuvo el ácido alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)-n-butírico, p.f. $83-83,5^{\circ}\text{C}$.

30. El malonato empleado como material de partida, con p.f. $51,5-53,5^{\circ}\text{C}$, fué obtenido mediante un proceso similar a aquél descrito en el Ejemplo 7 de la patente británica N^o 1.226.981, pero mediante etilación en vez de metilación del éster malónico.



5. Una mezcla de 5 g de 5-p-clorofenil-2-(alfa-cianoetil) furano, 5 g de hidróxido de potasio, 150 ml de agua y 50 ml de etanol fué agitada y calentada bajo reflujo durante 6 horas. La mezcla se enfrió hasta 0°C, fué diluida con 100 ml de agua y extraída con 3 x 50 ml de éter. La capa acuosa fué acidificada hasta pH 1 con ácido clorhídrico diluido a 0°C y extraída con 3 x 50 ml de éter. Los extractos etéricos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y evaporados al vacío para dar un aceite que solidificó y cristalizó desde éter de petróleo, p.e. 100-120°C, para dar ácido alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)propiónico, p.f. 91-93°C.

El derivado cianoetilo empleado como material de partida se obtuvo de la siguiente manera:

15. Se disolvieron 10,2 g de ioduro de metilo en 30 ml de éter secado sobre sodio y la solución fué agregada lentamente a una suspensión de 1,92 g de virutas de magnesio en 20 ml de éter seco.

20. Al reactivo de Grignard resultante se agregó una solución de 8,25 g de 2-aldehído-5-p-clorofenilfurano en 50 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla fué agitada durante 1 hora y luego diluida con solución de 15 g de sulfato de amonio en 200 ml de agua. La mezcla resultante fué extraída con 3 x 50 ml de éter y las capas etéricas combinadas fueron secadas sobre sulfato de magnesio y evaporadas al vacío para dar un sólido que era 2-(alfa-hidroxi-etil)-5-p-clorofenilfurano, p.f. 50-51°C.

30. A una solución de 5,4 g del anterior 2-alfa-hidroxi-etil-5-p-clorofenilfurano en 100 ml de benceno se agregaron 2 ml de cloruro de tionilo. La mezcla fué agitada durante 2

414054

- 13 -



5. minutos y luego evaporada al vacío a 40°C para dar un jarabe. El jarabe fué disuelto en 150 ml de benceno y se agregó una mezcla de 2,94 g de cianuro de sodio y 20 g de bromuro de cetiltrimetilamonio suspendida en 150 ml de benceno. La mezcla fué agitada durante 2 horas a temperatura ambiente, diluida en 2 litros de agua y extraída con 3 x 700 ml de éter. Los extractos etéricos combinados fueron secados sobre sulfato de magnesio y evaporados al vacío para dar un jarabe que era 2-alfa-cianoetil-5-p-clorofenilfurano en bruto. Este nitrilo no fué ulteriormente purificado, pero se lo hidrolizó al correspondiente ácido carboxílico de la manera descrita anteriormente.

Ejemplo 6

15. Se hizo burbujear cloruro de hidrógeno seco a través de una suspensión de 0,1 g de ácido 2-(5-p-clorofenilfur-2-il)propiónico en 10 ml de metanol durante 2 minutos. Al cabo de 2 días se evaporó al vacío la solución clara resultante para proporcionar un aceite, el cual fué agitado con una mezcla de 10 ml de agua y 10 ml de éter. La mezcla fué separada y la capa etérica fué secada en sulfato de magnesio y evaporada al vacío para dar un aceite que era alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)propionato de metilo. El compuesto fué caracterizado mediante análisis elemental (Encontrado: C, 63,4 %; H, 5,0 %; Cl, 12,9 %. $C_{14}H_{13}ClO_3$ requiere C, 63,5 %; H, 4,9 %; Cl, 13,4 %) y por su 100 c.m. espectro r.m.n.: delta 7,4 (q, 4H, aromático); 6,55 (d, 1H, posición 4 del anillo furano); 6,24 (d, 1H, posición 3 del anillo furano); 3,85 (q, 1H, CH_3 $\overset{|}{\text{CH}}$ -), 3,69 (s, 3H, CH_3O -), 1,55 (d, 3H, $CH_3\overset{|}{\text{CH}}$ -).

30. Los correspondientes éteres etílicos y n-butílicos fueron preparados mediante el mismo procedimiento, empleando



el alcohol apropiado. Ambos eran aceites y se caracterizaron de la misma manera que el éster metílico.

Ejemplo 7

5. A una solución de 21 g de ácido alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)propiónico racémico en 120 ml de isopropanol se agregaron 5,5 ml de (-)-alfa-metilbencilamina. La solución se mantuvo a temperatura ambiente durante 12 horas hasta completarse la cristalización. La mezcla fue filtrada y el residuo sólido fue lavado con isopropanol. El filtrado fue retenido para aislar el isómero (+) del ácido alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)propiónico (ver mas abajo). El residuo sólido fue cristalizado 2 veces desde isopropanol para obtener la sal (-)-alfa-metilbencilamina del ácido (-)-alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)propiónico. La sal fue disuelta en 200 ml de hidróxido de sodio N/10 y se agregaron a la solución 5 ml de ácido clorhídrico concentrado. La mezcla resultante fue filtrada y el residuo sólido lavado con agua y secado. El sólido fue cristalizado desde éter de petróleo p.e. 60-80°C, y se obtuvo así ácido (-)-alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)propiónico, p.f. 91°C, $[\alpha]_D^{25} - 12,4^\circ$ (C = 4, metanol).

15. El filtrado anteriormente mencionado y conteniendo el isómero (+) fue evaporado a sequedad. El residuo fue disuelto en hidróxido de sodio diluido y la solución fue acidificada con ácido clorhídrico diluido. La mezcla fue filtrada y el residuo sólido lavado con agua y secado. El sólido fue disuelto en 75 ml de isopropanol, se agregaron 6 ml de (+)-alfa-metilbencilamina y el producto se dejó cristalizar durante 12 horas. La mezcla fue filtrada y el residuo sólido cristalizado dos veces desde isopropanol para dar la sal (+)-alfa-metilbencilamina del ácido (+)-alfa-(5-p-clorofenilfur-2-
- 20.
- 25.
- 30.

414054

- 15 -



-il)propiónico. Esta sal fué tratada de la manera descrita anteriormente para la sal diastereoisomérica y dar ácido (+)-alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)propiónico, p.f. 91°C, $[\alpha]_D^{25} + 12,6^\circ$ (c = 4, metanol).

5. Ejemplo 8

Se agregaron 40 mg de una pasta de hidruro de sodio en parafina líquida, 60 %, a 2 ml de 1,2-dimetoxietano seco, seguido de 250 mg de metil 5-p-clorofenilfur-2-ilacetato. La mezcla fué refluida durante 5 minutos y luego se agregó 0,5 ml de ioduro de metilo. La mezcla fué refluida durante 2 minutos más, enfriada, agregada a 20 ml de ácido clorhídrico 2N y extraída con 2 x 10 ml de éter. La capa etérica fué lavada con 2 x 10 ml de agua, secada sobre sulfato de magnesio y evaporada al vacío para formar un aceite. El análisis del aceite mediante cromatografía gaseosa-líquida en una columna de ácido graso a 240°C mostró que el aceite contenía 80 % de alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)propionato de metilo que podía ser separado mediante cromatografía gaseosa-líquido preparativa.

20. El acetato empleado como material de partida puede ser obtenido mediante el procedimiento general descrito en la patente británica N° 1.139.164.

Ejemplo 9

25. Se agregó 1,5 ml de una solución 1,6M de n-butil-litio en n-hexano a una solución de 0,38 ml de di-isopropilamina en 5 ml de tetrahidrofurano seco a -30°C. Se agregaron 0,236 g de una solución de ácido 5-p-clorofenilfur-2-ilacético en 2 ml de tetrahidrofurano seco, y la temperatura se dejó elevar hasta 0°C. Se agregó luego 0,45 ml de una solución de hexametilfosforamida en 2 ml de tetrahidrofurano seco. La mezcla

30.



5. fué enfriada hasta -20°C y agitada durante 30 minutos. Se agregó 0,284 g de ioduro de metilo durante 2 minutos y la mezcla se agitó a -20°C durante 1,5 horas más. Se agregó 20 ml de agua, seguido de ácido clorhídrico 2N para ajustar el pH a 1. La mezcla fué extraída con 60 ml de éter y la capa etérica fué extraída con 60 ml de hidróxido de sodio 2N. La capa alcalina fué acidificada con ácido clorhídrico 2N hasta pH = 1, extraída con 60 ml de éter, secada sobre sulfato de magnesio y evaporada al vacío para dar un sólido.
10. El sólido fué cristalizado desde éter de petróleo p.e. $100-120^{\circ}\text{C}$, para dar ácido alfa-(5-p-clorofenilfur-2-il)propiónico, p.f. $91-93^{\circ}\text{C}$.

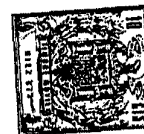
15. El derivado de ácido acético empleado como material de partida puede ser obtenido de la manera descrita en el Ejemplo 2 de la patente británica N^o 1.139.164.

- NOTA -

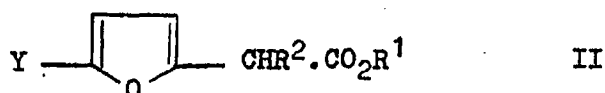
20. Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas, son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental. También se hace constar que el invento corresponde a dos Solicitudes de Patente, presentadas en Inglaterra con fechas y bajo los números siguientes: 25 de abril de 1972, n^o 19088/72, y 16 de junio de 1972, n^o 28296/72, acogiéndose por lo tanto a los beneficios que conceden los
25. Convenios Internacionales en vigor, siendo lo que constituye la esencia del referido invento y por lo que se solicita Patente de Invención por 20 años en España, sobre: PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DEL FURANO; caracterizándose por
30. lo siguiente:

414054

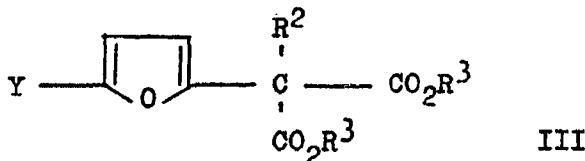
- 17 -



1^a.- Procedimiento para preparar derivados del furano,
de fórmula:



5. en la cual Y significa uno de los radicales p-clorofenilo y p-bromofenilo, R¹ está elegido entre hidrógeno y un radical alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, R² es uno de los radicales metilo y etilo, así como una sal farmacéuticamente aceptable de dicho derivado de furano, caracterizado porque cuando R¹ significa hidrógeno se hace reaccionar un compuesto de fórmula:

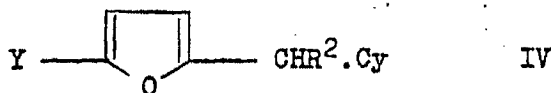


10. donde Y y R² tienen los significados expresados y R³ es uno de los radicales alquilo, bencilo y fenilo, con una base inorgánica fuerte en la presencia de agua y a una temperatura elevada, y luego acidificar la mezcla de reacción y aislar el producto bruto de reacción de manera generalmente conocida
15. para calentarlo luego a 120-150°C hasta que cesa la efervescencia.

20. 2^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque R³ significa un radical alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, la base inorgánica es un hidróxido de metal alcalino, la temperatura elevada está comprendida en el orden de 50-120°C, y la acidificación se realiza mediante un ácido inorgánico.



3^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando R¹ significa hidrógeno se hidroliza un compuesto de la fórmula:

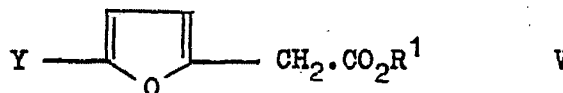


5. en donde Y y R² tienen los significados expresados y Cy significa uno de los radicales alcoxicarbonilo, fenilalcoxicarbonilo, fenoxicarbonilo, ciano, carbamoilo y tiocarbamoilo.

4^a.- Procedimiento según la reivindicación 3, caracterizado porque el agente hidrolítico es un hidróxido de metal alcalino.

10. 5^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque cuando R¹ significa un radical alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, se esterifica el correspondiente ácido carboxílico de la fórmula II en la cual R¹ significa hidrógeno, así como uno de los anhídridos y haluros ácidos del mismo.

15. 6^a.- Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque para la obtención de una sal farmacéuticamente aceptable de dicho compuesto, en la cual R¹ significa hidrógeno, se alfa-metilo o alfa-etila, indistintamente, un compuesto de la fórmula:



en la cual Y y R¹ tienen los significados expresados.

7^a.- Procedimiento según la reivindicación 6, carac-

414054 - 19 -



5.

terizado porque el compuesto de la fórmula V se hace reaccionar con n-butil-litio o di-isopropilamida de litio, indistintamente, de manera de proporcionar el correspondiente derivado alfa-litio, el cual se reacciona entonces tanto con un haluro de metilo cuanto con un haluro de etilo.

10.

8^a.- Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque cuando R¹ significa un radical alquilo con 1 a 5 átomos de carbono, el compuesto de la fórmula V se hace reaccionar tanto con sodio cuanto con potasio o con el hidruro, amida o alcóxido con 1 a 3 átomos de carbono de los mismos, de manera de proporcionar el correspondiente derivado de alfa-sodio y de alfa-potasio respectivamente, el cual se reacciona entonces con un haluro elegido entre los de metilo y etilo.

15.

9^a.- Procedimiento para preparar derivados del furano, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 19 hojas, escritas a máquina por una sola cara.

18 JUN. 1973

20.

Madrid

IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES LIMITED

L. GOMEZ ACEBO Y MODER
por el Sr. Elmadou L. Gouta Karakodan