

MINISTERIO DE INDUSTRIA
REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL



10	ES	11	NUMERO	10	A I
		21	434.407		
		22	FECHA DE PRESENTACION		

PATENTE DE INVENCION

30 PRIORIDADES:		
31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
1551/74	5.2.74	SUIZA
5183/74	11.4.74	N
5186/74	11.4.74	N
16242/74	6.12.74	N
16243/74	6.12.74	N
47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL	52 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA
	C07D	
64 TITULO DE LA INVENCION		
PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOFURANONA		
71 SOLICITANTE (S)		
SANDOZ, A.G.		
DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
Basilea, Suiza.		
72 INVENTOR (ES)		
Annemarie Closse., Walter Haefliger., Daniel Hauser		
73 TITULAR (ES)		
74 REPRESENTANTE		
D. JAIME GOMEZ-ACEBO Y MODET		

PATENTE DE INVENCION

Case 100-4130

3700/RA/HP

Memoria Descriptiva

sobre:

PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR DERIVADOS DE BENZOFURANONA

=====

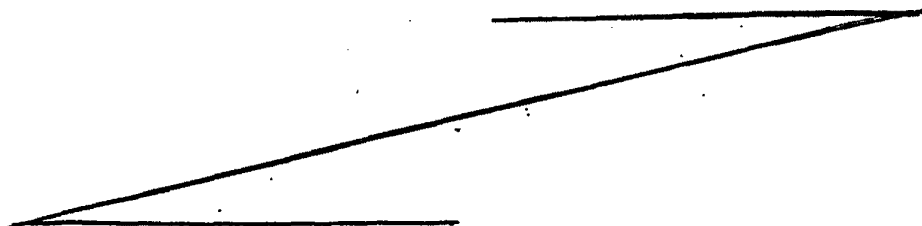
Solicitante: SANDOZ, A.G., entidad suiza, residente en Basilea,
Suiza.

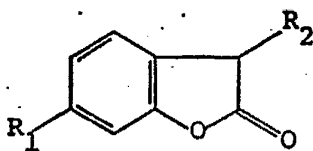
=====

La presente invención se relaciona
con un procedimiento para preparar derivados de
benzofuranona.

De acuerdo con la invención se pro-
porcionan nuevos compuestos de fórmula I,

5





I

en donde R₁ es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono,
cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono
o fenilo, y

R₂ es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos

5 de carbono, con la condición de que

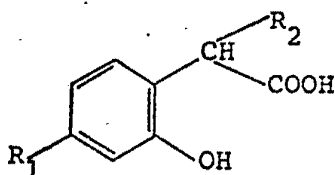
cuando R₂ es hidrógeno, R₁ no significa metilo.

Además, de acuerdo con la invención puede

obtenerse un compuesto de fórmula I en donde R₁ y R₂

tienen los significados arriba indicados, mediante un

10 procedimiento caracterizado porque se lactoniza un com-
puesto de fórmula II,



II

en donde R₁ y R₂ tienen los significados arriba indi-
cados.

En el caso de R₁, los radicales alquilo

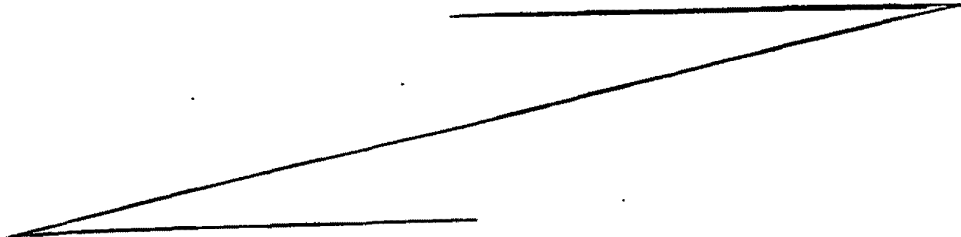
15 preferidos contienen de 1 a 4 átomos de carbono, es-

pecialmente 2, 3 ó 4 átomos de carbono. Los ejemplos preferidos son ramificados en el átomo de carbono α , por ej. isopropilo e isobutilo. Los radicales cicloalquilo preferidos contienen de 5 a 7 átomos de carbono en el anillo del mismo, por ej. ciclopentilo y cicloheptilo.

En el caso de R_2 , los radicales alquilo preferidos contienen de 1 a 2 átomos de carbono, por ej. metilo.

10 La reacción puede efectuarse en la forma usual para tales reacciones de lactonización. La reacción puede llevarse a cabo en presencia de un ácido. Puede usarse un ácido protónico, presente preferentemente en cantidad catalítica, por ej. ácido sulfúrico
15 concentrado, cloruro de hidrógeno, bromuro de hidrógeno o ácido p-toluenosulfónico. Alternativamente puede usarse un ácido de Lewis tal como un trihaluro de boro, preferentemente tribromuro de boro.

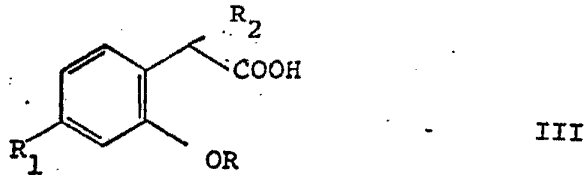
20 Cuando se emplea un ácido ligador de agua, tal como cloruro de hidrógeno, ácido sulfúrico concentrado o tribromuro de boro, puede efectuarse la reacción en un disolvente inerte, a una temperatura inferior a la temperatura de reflujo. Alternativamente, puede separarse continuamente el agua formada durante la lactoni-



zación mediante codestilación con un disolvente inerte adecuado, por ej. un hidrocarburo aromático adecuado tal como tolueno, benceno o xileno.

Los compuestos de fórmula II puede producirse por ejemplo mediante:

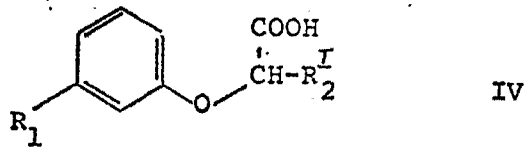
a') escisión del grupo éter para formar un grupo hidroxil en un compuesto de fórmula III,



en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados, y

OR es un grupo éter capaz de ser escindido para formar un grupo hidroxil, o

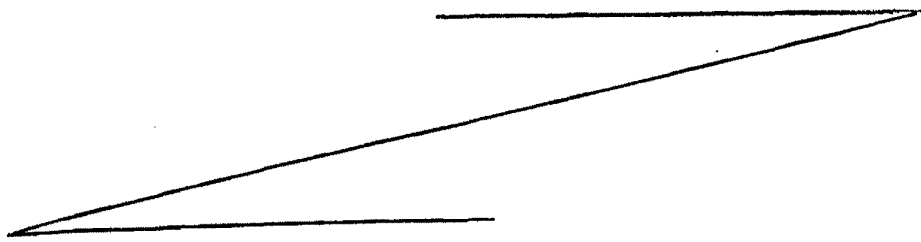
b') irradiación de un compuesto de fórmula IV,



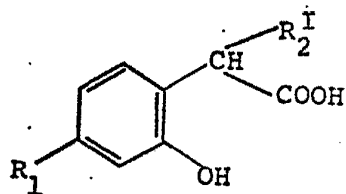
en donde R_1 tiene el significado arriba indicado, y

R_2^I es alquilo,

con luz ultravioleta, para producir un compuesto



de fórmula IIa,



IIa

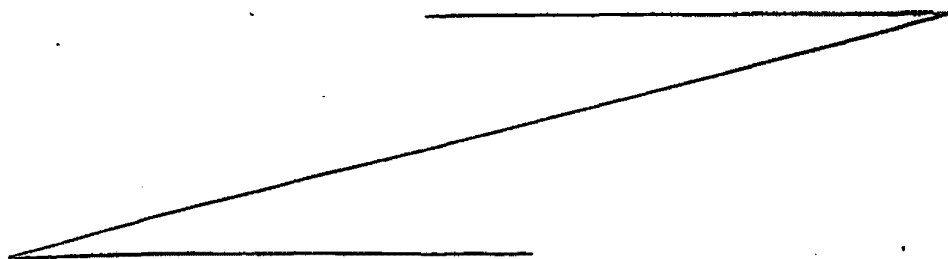
en donde R_1 y R_2^I tienen los significados arriba indicados.

La variante a') del procedimiento se
5 efectúa convenientemente en la forma usual para una
escisión de éter. R preferentemente es metilo. La
reacción se lleva a cabo preferentemente en presencia
de un trihaluro de boro, especialmente tribromuro de
boro, o con un haluro de hidrógeno tal como cloruro de
10 hidrógeno o bromuro de hidrógeno. Un disolvente inerte
adecuado es el cloruro de metileno, especialmente cuando
se usa tribromuro de boro. Una temperatura adecuada es
de -20 a $+50^\circ C$, preferentemente aprox. $0^\circ C$.

R_2 en la fórmula III preferentemente es
15 hidrógeno.

Deberá apreciarse que las mismas condiciones
de reacción usadas para el procedimiento de escisión de
éter pueden usarse para el procedimiento de lactoniza-
ción arriba indicado.

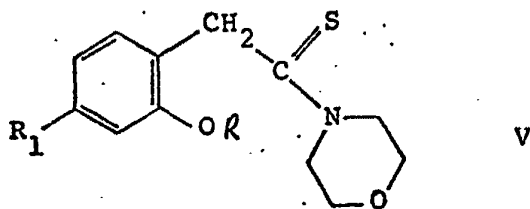
20 La presente invención también proporciona



un procedimiento para la producción de compuestos de fórmula I arriba definida, caracterizado porque se escinde el grupo éter para formar un grupo hidroxilo en un compuesto de fórmula III, arriba definida, y se
5 lactoniza el compuesto resultante de fórmula II, arriba definida, in situ. Los reactivos preferidos para el procedimiento in situ incluyen los siguientes: bromuro de hidrógeno, cloruro de hidrógeno o un trihaluro de boro tal como tribromuro de boro.

10 La variante b') del procedimiento se efectúa convenientemente en la forma usual para una conversión de tales éteres fenilalquílicos en 2-alkilfenoles bajo irradiación. Por ejemplo, puede usarse etanol como disolvente inerte. Puede usarse argón con el fin de
15 proporcionar una atmósfera de gas inerte.

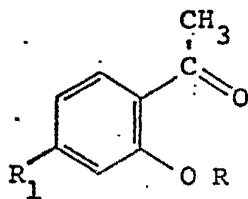
Los compuestos de fórmula III en donde R_2 es hidrógeno, usados como materiales iniciales en la variante a') del procedimiento, pueden producirse mediante saponificación de un compuesto de fórmula V,



en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados.

Pueden usarse las condiciones de saponificación usuales, por ej. una solución alcohólica de hidróxido de álcali.

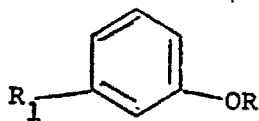
Un compuesto de fórmula V puede producirse, por ejemplo, en la forma usual mediante reacción de azufre y morfolina con un compuesto de fórmula VI,



VI

en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados.

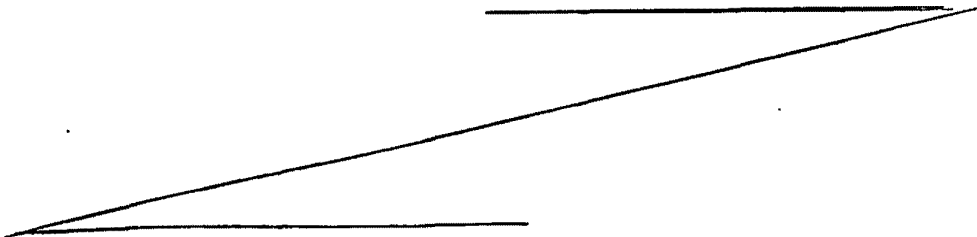
Un compuesto de fórmula VI puede producirse, por ejemplo, en la forma usual mediante acetilación de un compuesto de fórmula VII,



VII

en donde R y R₁ tienen los significados arriba indicados, bajo condiciones de Friedel Crafts.

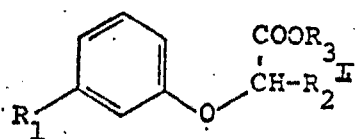
Es preferible usar cloruro de acetilo.



Como catalizador de Friedel Crafts puede usarse cloruro de estaño (IV). Puede usarse un disolvente inerte tal como benceno o tetracloruro de carbono. Las temperaturas adecuadas son entre 0°, por ej. 20° y 80°C.

5 Un compuesto de fórmula VII puede producirse, por ejemplo, mediante eterificación del fenol correspondiente en la forma usual.

Los compuestos de fórmula IV, usados como materiales iniciales en la variante b') del procedimiento, pueden producirse, por ejemplo, mediante saponificación en la forma usual de un compuesto de fórmula VIII,



VIII

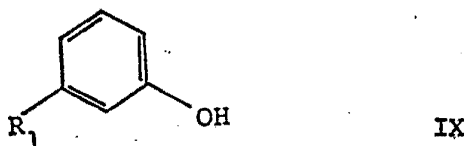
en donde R_1 y R_2^{I} tienen los significados arriba indicados, y

15 R_3 es un radical capaz de ser saponificado.

R_3 preferentemente es alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. Como agente de saponificación se usa preferentemente una solución alcohólica de hidróxido de álcali.

20 Los compuestos de fórmula VIII pueden pro-

ducirse, por ejemplo, mediante una síntesis de éter usual según Williamson en presencia de una base, por ej. usando un compuesto de fórmula IX,



5 en donde R₁ tiene el significado arriba indicado, y un compuesto de fórmula X,

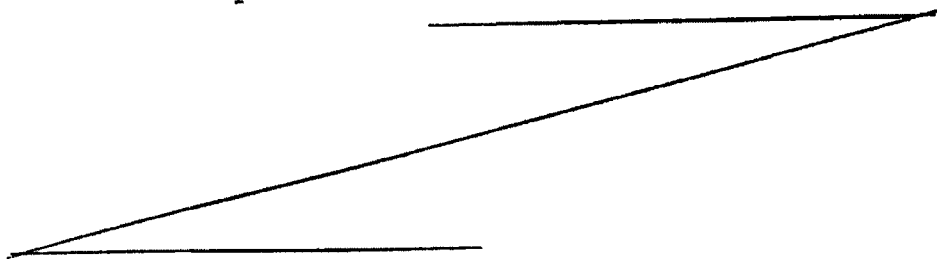


en donde R₂^I y R₃ tienen los significados arriba indicados, y

Hal es un halógeno reactivo.

10 En cuanto no se describa particularmente la producción de cualesquiera materiales iniciales, éstos compuestos son conocidos o pueden producirse y purificarse de acuerdo con procedimiento conocidos, o en forma análoga a los procedimientos aquí descritos o a procedimientos conocidos.

15 Las formas libres de los compuestos de fórmula II pueden convertirse en formas de sal en la

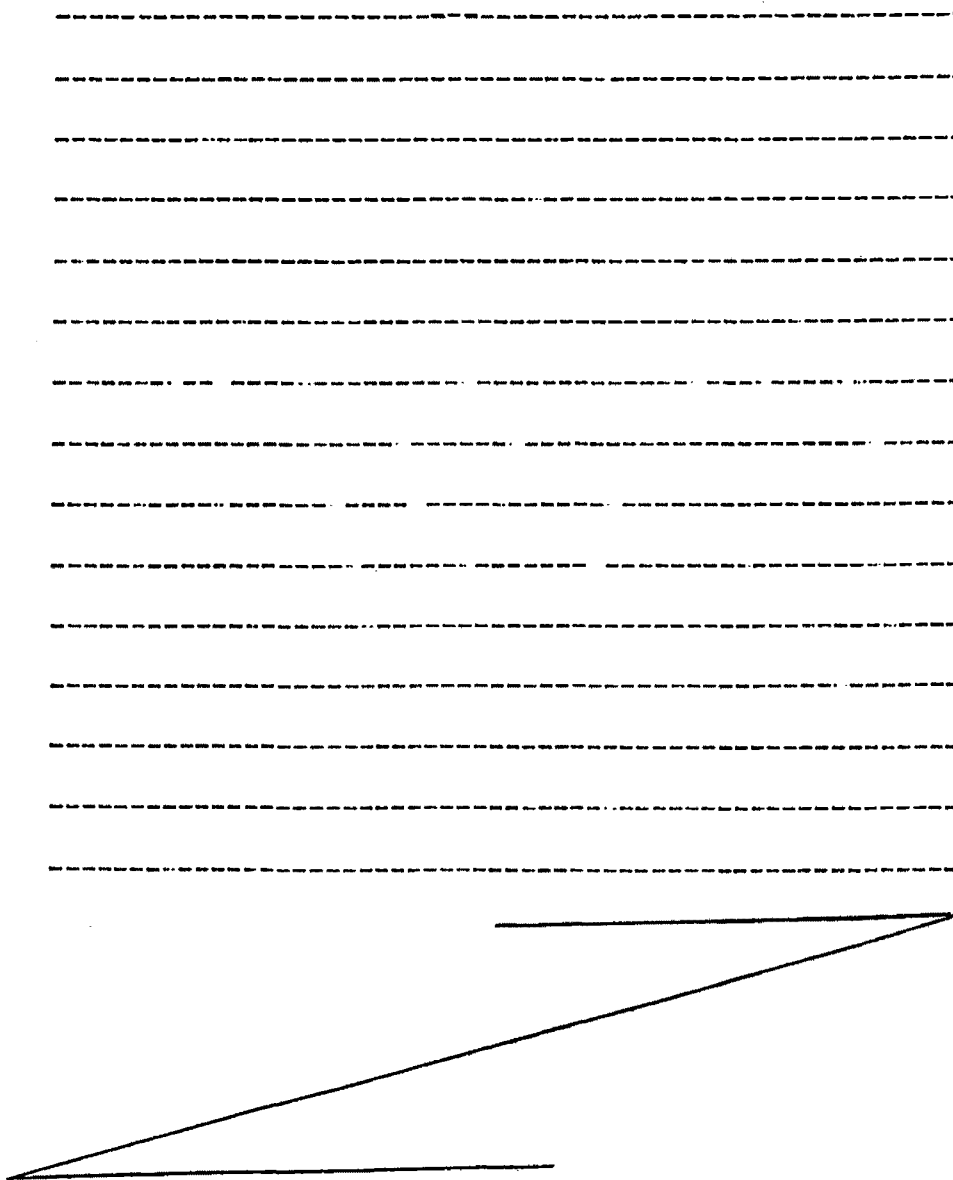


forma usual y viceversa. Una forma de sal adecuada es la sal sódica.

En los siguientes Ejemplos no limitativos todas las temperaturas están indicadas en grados Celsius.

5

La variante a') del procedimiento se usa para la preparación de los materiales iniciales de fórmula II en los Ejemplos 1 - 5. La variante b') del procedimiento se usa en el Ejemplo 6.



EJEMPLO 1: 6-ciclohexil-2,3-dihidro-benzofuran-2-ona

5,0 g de ácido 4'-ciclohexil-2'-hidroxi-fenilacético se calientan al reflujo en un separador de agua durante 2 horas en presencia de 50 mg de ácido p-toluenosulfónico en 200 cc de tolueno. La solución se concentra mediante evaporación y el residuo se cromatografía sobre 250 g de gel de sílice. La elución con cloruro de metileno proporciona 6-ciclohexil-2,3-dihidro-benzofuran-2-ona uniforme, la que tiene un P.F. de 80-81° después de cristalizar 2 veces de éter de petróleo.

El ácido 4'-ciclohexil-2'-hidroxi-fenilacético, usado como material inicial, se produce como sigue:

a) 4'-ciclohexil-2'-metoxi-acetofenona

20 g de 3-ciclohexilanol se disuelven en 200 cc de benceno, se añaden 8,15 g de cloruro de acetilo y a continuación se añaden, por gotas, a 5-10°, 27,4 g de cloruro de estaño(IV) mientras se agita. Después de agitar a 23° durante 16 horas se vierte la mezcla sobre hielo y se extrae 3 veces con benceno. La fase orgánica se lava sucesivamente con ácido clorhídrico 2 normal, solución de sosa cáustica 2 normal y agua, se seca sobre sulfato de sodio anhidro y se concentra. El residuo se recrystaliza de acetona/éter de petróleo. El compuesto del título resultante tiene un P.F. de 99-100°.

b) Morfolida de ácido 4'-ciclohexil-2'-metoxi-feniltionoacético

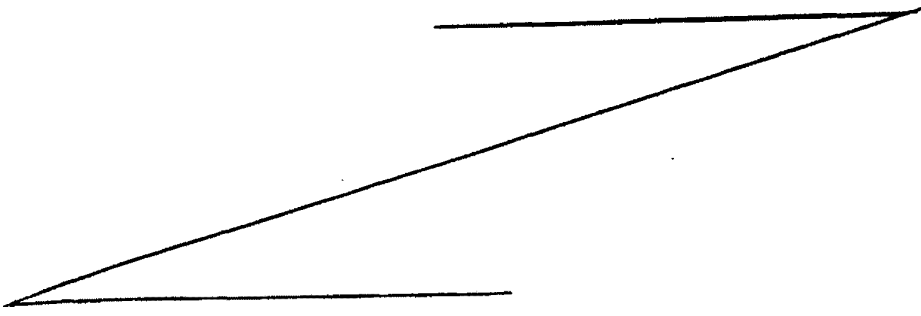
15,0 g de 4'-ciclohexil-2'-metoxi-acetofenona, 4,05 g de azufre y 11,0 g de morfolina se hierven al reflujo durante 16 horas. La mezcla de la reacción se vierte sobre hielo y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se lavan 2 veces con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. El residuo que consiste principalmente de morfolida de ácido 4'-ciclohexil-2'-metoxi-feniltionoacético, se recrystaliza de etanol. P.F. 140-141°.

c) Acido 4'-ciclohexil-2'-metoxi-fenilacético

15,0 g de morfolida de ácido 4'-ciclohexil-2'-metoxi-feniltionoacético se suspenden en 70 cc de solución de potasa cáustica 3 normal en etanol y se hierven al reflujo durante 16 horas. La solución de la reacción se concentra en gran medida mediante evaporación, se acidifica con ácido clorhídrico 2 normal y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se lavan 2 veces con agua, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. El residuo se cristaliza de cloruro de metileno/éter de petróleo. Se obtiene el compuesto del título con un P.F. de 132-136°.

d) Acido 4'-ciclohexil-2'-hidroxi-fenilacético

25 6,0 g de ácido 4'-ciclohexil-2'-metoxi-fenilacético



se disuelven en 100 cc de cloruro de metileno seco, y se añaden, por gotas, a 0°, 12 cc de tribromuro de boro con agitación. Después de 30 minutos, la mezcla de la reacción se añade por gotas a aprox. 200 cc de solución de sosa cáustica 2 normal con agitación y enfriamiento.

Luego se acidifica hasta un pH = 1 con ácido clorhídrico 2 normal y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se lavan 2 veces con agua, se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran. El residuo se cristaliza de cloruro de metileno/éter de petróleo. El ácido 4'-ciclohexil-2'-hidroxi-fenilacético resultante tiene un P.F. de 108-109°.

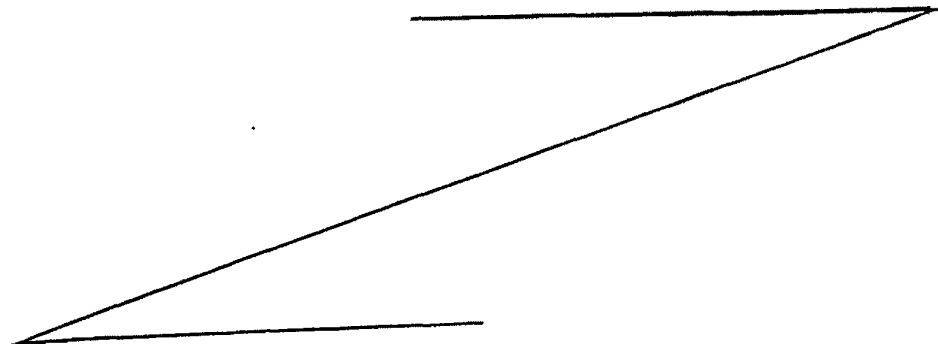
15 EJEMPLO 2: 6-ciclopentil-2,3-dihidrobenzofuran-2-ona

5,0 g de ácido 4'-ciclopentil-2'-hidroxi-fenilacético se calientan al reflujo en un separador de agua durante 2 horas en presencia de 50 mg de ácido p-toluenosulfónico en 200 cc de tolueno. La solución se concentra mediante evaporación y el residuo se cromatografía sobre 250 g de gel de sílice. La elución con cloruro de metileno proporciona el 6-ciclopentil-2,3-dihidrobenzofuran-2-ona uniforme, la que tiene un P.F. de 42-43° después de cristalizar 2 veces de éter de petróleo.

El ácido 4'-ciclopentil-2'-hidroxifenilacético, usado como material inicial, se produce en forma análoga a la descrita en el Ejemplo 1 a), b), c) y d).

EJEMPLO 3: 6-ciclohexil-2,3-dihidrobenzofuran-2-ona

5 4,5 g de ácido 4'-ciclohexil-2'-metoxi-fenil-
acético se disuelven en 100 cc de cloruro de metileno
seco, y se añaden, por gotas, a 0°, 10 cc de tribromuro
de boro con agitación. Después de 30 minutos, la mezcla
de la reacción se añade por gotas a 500 cc de agua de
10 hielo mientras se enfría y se agita, y a continuación se
extrae 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgáni-
cas se lavan 2 veces con agua, se combinan, se secan
sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. El pro-
ducto bruto se hierve durante 2 horas en un separador de
15 agua con 20 mg de ácido p-toluenosulfónico en 150 cc de
tolueno. La solución se concentra mediante evaporación
y el residuo se cromatografía sobre 200 g de gel de
sílice. La elución con cloruro de metileno proporciona
6-ciclohexil-2,3-dihidrobenzofuran-2-ona uniforme, la que
20 tiene un P.F. de 80-81° después de cristalizar 2 veces
de éter de petróleo.



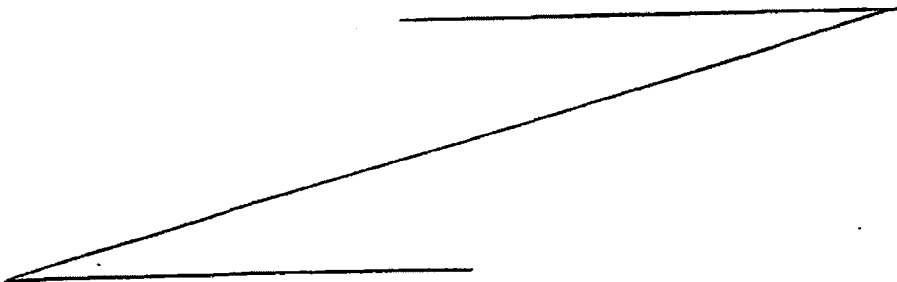
EJEMPLO 4: 2,3-dihidro-6-isobutil-benzofuran-2-ona

7,2 g de ácido 2'-hidroxi-4'-isobutil-fenil-acético se recogen en 100 cc de tolueno, se añaden 20 mg de ácido p-toluenosulfónico y se hierve en un separador
5 de agua durante 2 horas. La solución se concentra mediante evaporación y el residuo se cromatografía sobre 350 g de gel de sílice. Con cloroformo se aísla 2,3-dihidro-6-isobutil-benzofuran-2-ona uniforme, la que tiene un P.F. de 24-25° después de cristalizar de éter de petróleo.

10 El ácido 2'-hidroxi-4'-isobutil-fenilacético, usado como material inicial, se produce como sigue:

a) 4'-isobutil-2'-metoxi-acetofenona

46 g de 3-isobutilanisol se añaden a 500 cc de benceno absoluto, y luego se añaden 22 g de cloruro de acetilo. 73 g de cloruro de estaño(IV) se añaden
15 luego por gotas, a 5-10°, con agitación y enfriamiento. Después de agitar a 23° durante 16 horas, la mezcla de la reacción se vierte sobre hielo, se lava 1 vez con ácido clorhídrico 2 normal, 2 veces con solución
20 de sosa cáustica 2 normal y 1 vez con agua, las fases de agua se extraen nuevamente 2 veces con benceno. Las fases orgánicas se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. El producto deseado puede obtenerse en forma amorfa, pura, de metanol con la
25 cuidadosa adición de agua.



Espectro de resonancia magnética nuclear (CDCl_3):
inter alia δ = 0,9 d (J = 6 c.p.s.), 1,3 - 2,3 m,
2,45 s, 2,55 s, 3,9 s, 6,6 - 6,9 m, 7,65 d (J = 8,6)

5 b) Morfolida de ácido 4'-isobutil-2'-metoxi-feniltiono-
acético

5

29,1 g de 4'-isobutil-2'-metoxi-acetofenona, 9,02 g
de azufre y 24,6 g de morfolina se hierven al reflujo
durante 16 horas. La mezcla de la reacción se vierte
sobre hielo y se extrae 3 veces con cloruro de metileno,
10 las fases orgánicas se lavan con agua hasta que quede
neutra la fase de agua, se seca sobre sulfato de
sodio anhidro y se concentra mediante evaporación. El
residuo aceitoso se cromatografía sobre gel de sílice.
El compuesto deseado se eluye con cloroformo y se
15 cristaliza de éter/éter de petróleo. P.F. 81-83°.

c) Acido 4'-isobutil-2'-metoxi-fenilacético

15

22,8 g de morfolida de ácido 4'-isobutil-2'-metoxi-
feniltionoacético se hierven al reflujo en 200 cc de
solución de potasa cáustica 3 normal en etanol duran-
20 te 2 horas, a continuación se acidifica con ácido clor-
hídrico 2 normal, se diluye con agua y se extrae con
cloruro de metileno. La fase de cloruro de metileno
se lava 4 veces con agua, se seca sobre sulfato de
sodio y se concentra mediante evaporación. El residuo
25 puede cristalizarse de éter/éter de petróleo.

P.F. 71-73°.

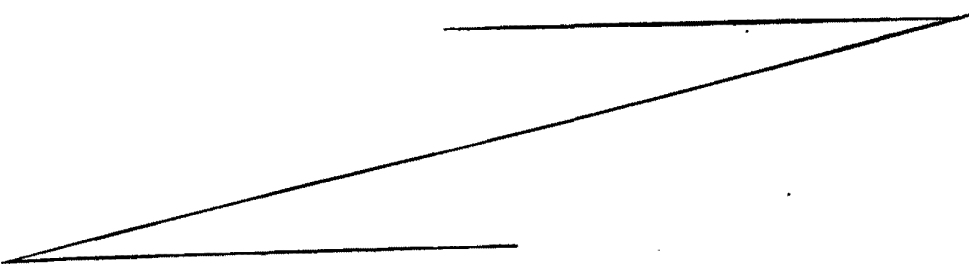


d) Acido 2'-hidroxi-4'-isobutil-fenilacético

8 g de ácido 4'-isobutil-2'-metoxi-fenilacético se disuelven en 20 cc de cloruro de metileno seco, y 15 cc de tribromuro de boro se añaden por gotas, a 5 0°, con agitación. Luego se separa el baño de enfriamiento y se sigue agitando a temperatura ambiente durante 30 minutos. A continuación se añade la mezcla de la reacción, por gotas, a aprox. 50 cc de solución de sosa cáustica 2 normal con agitación y enfriamiento. 10 Luego se acidifica hasta un pH de 1 con ácido clorhídrico 2 normal y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se lavan 2 veces con agua, se combinan, se secan sobre sulfato de sodio y se concentran mediante evaporación. El residuo se 15 cristaliza de éter de petróleo. P.F. 81-82°.

EJEMPLO 5: 2,3-dihidro-6-fenil-benzofuran-2-ona

5 g de ácido 2'-hidroxi-4'-fenil-fenilacético se calientan al reflujo en un separador de agua durante 2 horas en presencia de 50 mg de ácido p-toluenosulfónico 20 en 200 cc de tolueno. La solución se concentra mediante evaporación y el residuo se cromatografía sobre 125 g de gel de sílice. La elución con cloruro de metileno proporciona 2,3-dihidro-6-fenil-benzofuran-2-ona uniforme, la



que se cristaliza de cloruro de metileno/éter de petróleo después de la descoloración con carbón activo en cloruro de metileno. P.F. 109-110°.

Espectro de RMN (CDCl₃): δ = 3,77 S (2H); 7,2 - 7,7 M (8H)

5

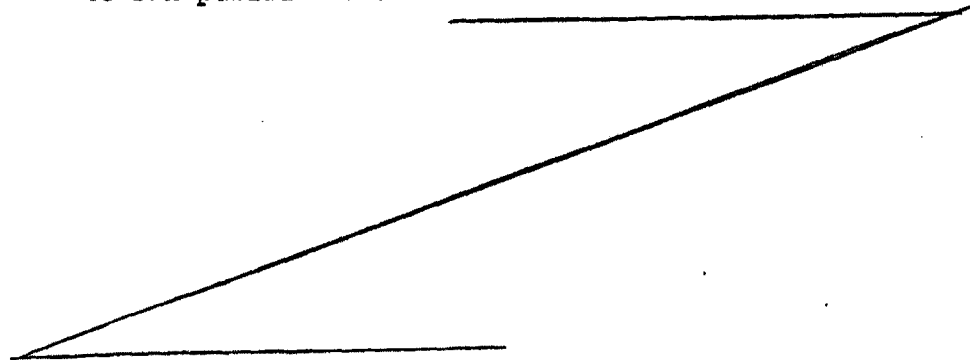
El ácido 2'-hidroxi-4'-fenil-fenilacético, usado como material inicial, se produce como sigue:

a) 3-metoxibifenilo

102 g de 3-hidroxibifenilo se disuelven en una solución de 67,8 g de hidróxido de potasio en 650 cc de agua. 86,6 cc de sulfato de dimetilo se añaden por gotas en el transcurso de 30 minutos, con agitación, con lo cual la mezcla de la reacción se calienta. Luego se mantiene a 75° durante 15 minutos. Después de 1 hora se añaden otros 33,6 g de hidróxido de potasio en 45 cc de agua y a continuación en el transcurso de 15 minutos se añaden por gotas 37,8 g de sulfato de dimetilo a 65°. Después de enfriar, la capa aceitosa se separa y se recoge en cloruro de metileno. Se lava 1 vez con hidróxido de sodio 2 normal y 1 vez con agua. Se extrae 2 veces más con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. Se obtiene 3-metoxibifenilo, el que se usa para la etapa siguiente sin purificación.

15

20



b) 2'-metoxi-4'-fenil-acetofenona

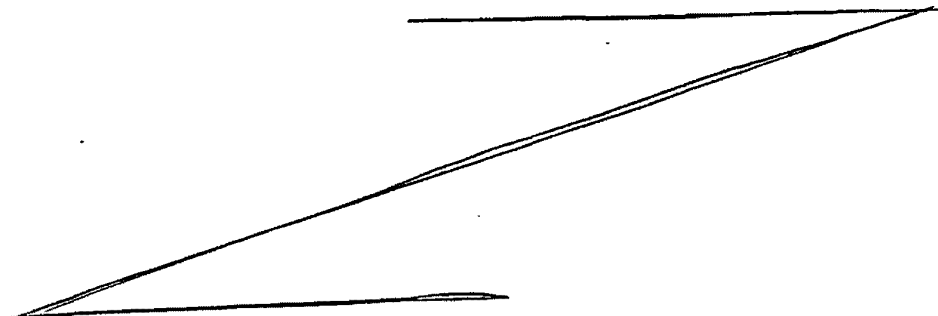
52 g de Cl_4Sn se añaden por gotas a 5° a una solución de 36,8 g de 3-metoxibifenilo y 15,6 g de cloruro de acetilo en 700 cc de benceno con fuerte agitación.

5 Se agita durante la noche a 23° . La mezcla de la reacción se lava 2 veces con hidróxido de sodio 2 normal y 2 veces con agua. Se extrae nuevamente 2 veces con tolueno. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de anhidro sodio y se concentran. Se obtienen 10 44 g de producto bruto, el que se cromatografía sobre una cantidad 20 veces mayor de gel de sílice.

Disolvente para la absorción y elución: cloruro de metileno. La cristalización de las fracciones puras de éter/éter de petróleo proporciona 4-acetil-3-15 metoxi-bifenilo con un P.F. de $74-75^\circ$.

c) Morfolida de ácido 2'-metoxi-4'-fenil-feniltionoacético

17,4 g de 4-acetil-3-metoxi-bifenilo, 14 g de morfolina y 5,1 g de azufre se calientan al reflujo 20 durante 6 horas. La mezcla de la reacción se recoge en éter, se lava 1 vez con ácido clorhídrico 2 normal y 2 veces con agua. Luego se extrae nuevamente 2 veces con éter. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. La 25 cristalización del residuo a partir de cloruro de



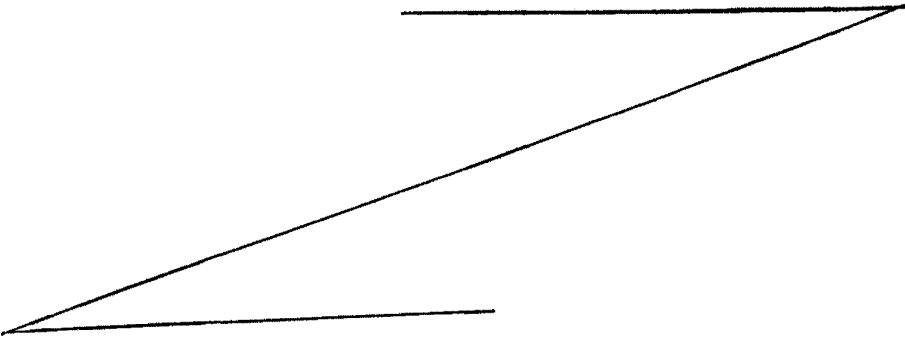
metileno/éter proporciona morfólida del ácido
2'-metoxi-4'-fenil-feniltionoacético. P.F. 132-133°.

d) Acido 2'-metoxi-4'-fenil-fenilacético

18,8 g de morfólida del ácido 2'-metoxi-4'-fenil-
5 feniltionoacético se calientan al reflujo durante la
noche en 90 cc de hidróxido de potasio 3 normal en
etanol. La mezcla de la reacción se concentra mediante
evaporación, el residuo se disuelve en agua, debiendo
ser la solución fuertemente alcalina. Luego se extrae
10 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas
se lavan 1 vez con agua. Las fases acuosas se combinan
y se acidifican. Luego se extrae 3 veces con acetato
de etilo y se lava 1 vez con agua. Las fases de
acetato de etilo se combinan, se secan sobre sulfato
15 de sodio anhidro y se concentran. La cristalización
del residuo a partir de cloruro de metileno/éter de
petróleo proporciona ácido 2'-metoxi-4'-fenil-fenil-
acético. P.F. 164-165°.

e) Acido 2'-hidroxi-4'-fenil-fenilacético

20 2 g de ácido 2'-metoxi-4'-fenil-fenilacético se di-
suelven en 60 cc de cloruro de metileno seco, y se
añaden por gotas a 0° 4 cc de tribromuro de boro.
Después de 30 minutos a temperatura ambiente, se
vierte la mezcla sobre 150 cc de hidróxido de sodio
25 2 normal. Luego se acidifica hasta un pH = 1 con



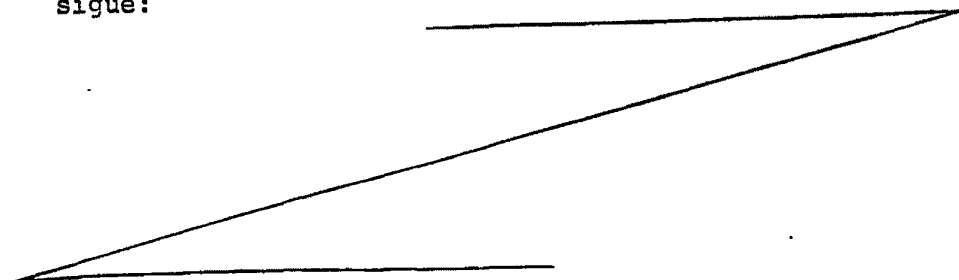
ácido clorhídrico 2 normal y se extrae 3 veces con acetato de etilo. Las fases orgánicas se lavan dos veces con agua, se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. El residuo se
5 cristaliza de acetona/hexano. El ácido 2'-hidroxi-4'-fenil-fenilacético resultante tiene un P.F. de 150-151°.

Espectro de RMN (d_6 -dimetilsulfóxido): inter alia
 δ = 3,49 S (2H); 6,9 - 7,7 (M, 8H)

10 EJEMPLO 6: 6-ciclohexil-2,3-dihidro-3-metil-benzofuran-2-ona

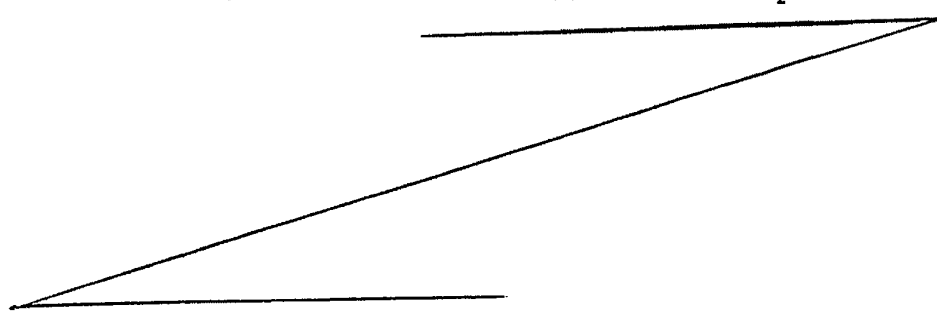
5 g de ácido 2-(4-ciclohexil-2-hidroxifenil)-propiónico se calientan al reflujo en un separador de agua durante 2 horas en presencia de 50 mg de ácido p-toluenosulfónico en 200 cc de tolueno. La solución se
15 concentra mediante evaporación y el residuo se cromatografía sobre 500 g de gel de sílice. La elución con cloruro de metileno proporciona 6-ciclohexil-2,3-dihidro-3-metil-benzofuran-2-ona pura, la que tiene un P.F. de 87-89° después de cristalizar de éter de petróleo.

20 El ácido 2-(4-ciclohexil-2-hidroxifenil)-propiónico, usado como material inicial, se produce como sigue:



a) Acido 2-(3-ciclohexilfenoxi)propiónico

11 g de una dispersión aceitosa de hidruro de sodio al 55 % se desaceitan con éter de petróleo bajo una atmósfera de nitrógeno, y luego se añaden 500 cc de tetrahydrofurano seco. 44 g de 3-ciclohexil-fenol en 500 cc de tetrahydrofurano seco se añaden por gotas en el transcurso de aprox. 30 minutos con agitación. Luego se añaden por gotas 46 g de éster etílico del ácido 2-bromopropiónico con agitación. Se calienta hasta 60° durante 1 hora y luego se deja reposar a temperatura ambiente durante 16 horas. La mezcla de la reacción se concentra mediante evaporación y el residuo se reparte 3 veces entre cloruro de metileno y agua. Las fases acuosas se extraen nuevamente 2 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. El residuo se hierve al reflujo en una solución de 50 g de hidróxido de potasio en 900 cc de metanol y 100 cc de agua durante 2 horas. La solución de la reacción se concentra en gran parte, se acidifica hasta un pH = 2 con ácido clorhídrico 2 normal y se extrae 3 veces con cloruro de metileno. Las fases orgánicas se lavan 1 vez con agua, se combinan, se secan sobre sulfato de sodio anhidro y se concentran. La recristalización del residuo de éter de petróleo

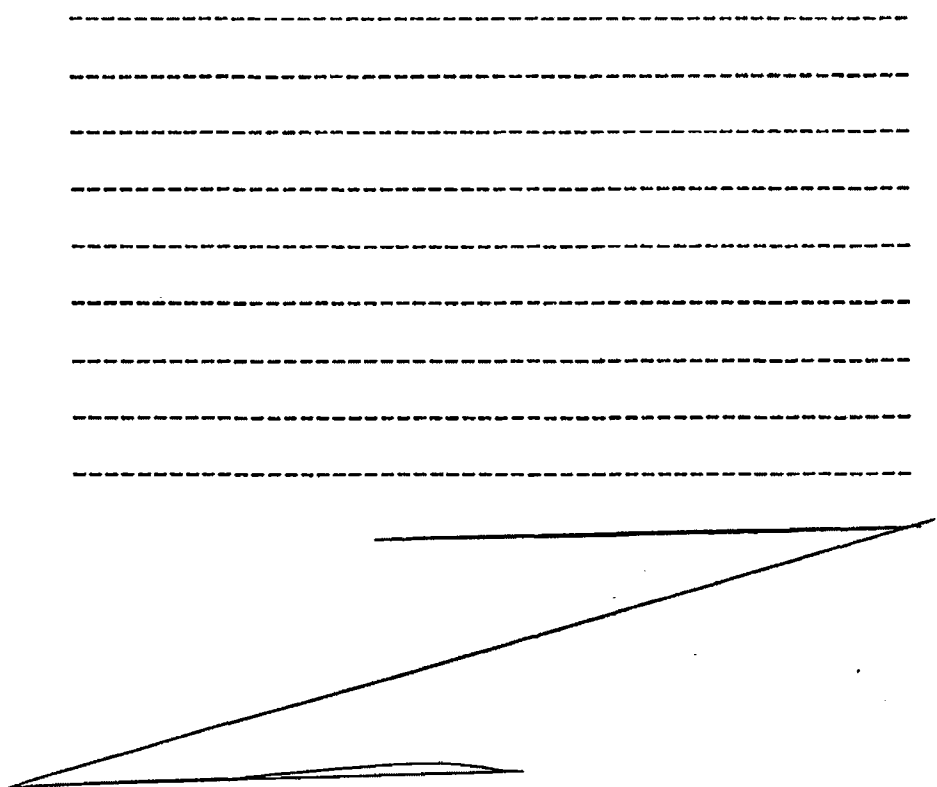


proporciona ácido 2-(3-ciclohexil-fenoxi)propiónico con un P.F. de 81-82°.

b) Acido 2-(4-ciclohexil-2-hidroxifenil)propiónico

2 g de ácido 2-(3-ciclohexil-fenoxi)propiónico se
5 irradian en 180 cc de etanol al 95 % con un quemador
de alta presión de mercurio de 150 watos durante dos
horas bajo una atmósfera de argón y mientras se enfría
con agua. La solución se concentra mediante evapora-
ción y el residuo se cromatografía sobre 150 g de gel
10 de sílice. Con acetato de etilo/hexano (1:1) se
eluyen primero productos secundarios. Con acetato de
etilo se obtiene finalmente ácido 2-(4-ciclohexil-
2-hidroxifenil)propiónico puro.

Espectro de RMN (CDCl₃): inter alia δ = 1,50 d
15 (J = 7 c.p.s.); aprox. 2,4 m; 3,92 dd (J = 7 c.p.s.);
6,6 - 7,2 m; aprox. 8,2 m.



Los compuestos de fórmula I, incluyendo el compuesto al que se hace renuncia, en donde R_1 es metilo y R_2 es hidrógeno, y los compuestos de fórmula II, excluyendo el compuesto al que se hace renuncia, exhiben actividad farmacológica. Estos compuestos exhiben particularmente una actividad anti-inflamatoria e inhibidora de edemas, como puede comprobarse en las pruebas usuales con animales, por ejemplo la prueba del edema del carragaen en ratas.

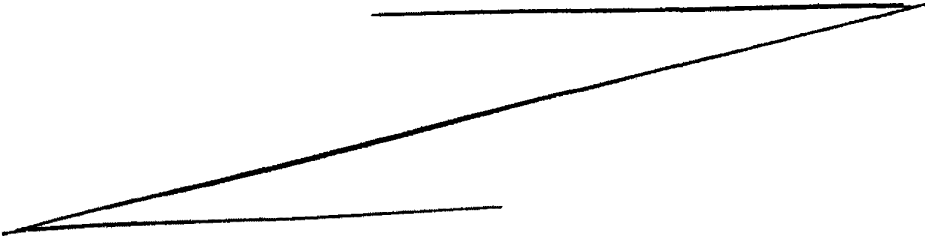
Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado como agentes anti-inflamatorios e inhibidores de edemas.

Además, los compuestos exhiben una actividad antipirética, como lo demuestran las pruebas usuales, por ej. la prueba de la fiebre de levadura en ratas.

Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado además como agentes antipiréticos.

Además, los compuestos exhiben una actividad analgésica, como lo indican las pruebas usuales, por ej. la prueba de la fenilbenzoquinona.

Los compuestos exhiben además una actividad inhibidora de la agregación de plaquetas, como lo indican las pruebas usuales, por ej. pruebas in vitro.



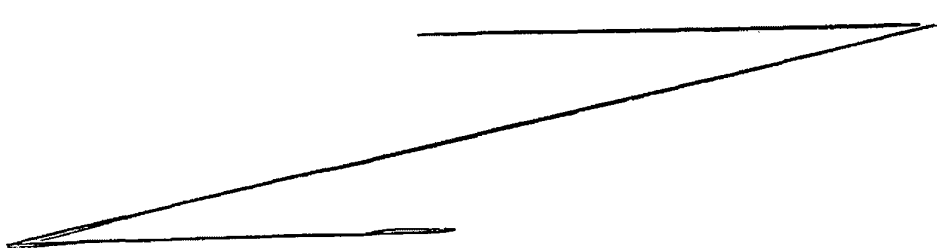
Por lo tanto, el uso de los compuestos está indicado además como inhibidores de la agregación de plaquetas sanguíneas.

5 Para todos los usos antes mencionados una dosificación diaria adecuada es de aprox. 20 a aprox. 1000 mg, aplicada convenientemente en dosis divididas 2 a 4 veces por día en forma de unidad de dosis que contiene desde aprox. 5 hasta aprox. 500 mg, o en forma de preparación de acción retardada.

10 Los compuestos de fórmula II pueden aplicarse en forma de sal farmacéuticamente aceptable. Tales formas de sal exhiben el mismo orden de actividad como las formas libres y se preparan fácilmente en la forma usual. La presente invención también proporciona una
15 composición farmacéutica que contiene un compuesto de fórmula I, o un compuesto de fórmula I en donde R_2 es hidrógeno y R_1 es metilo, o un compuesto de fórmula II en forma libre o en forma de sal farmacéuticamente aceptable, en asociación con un diluyente o soporte farmacéutico.
20

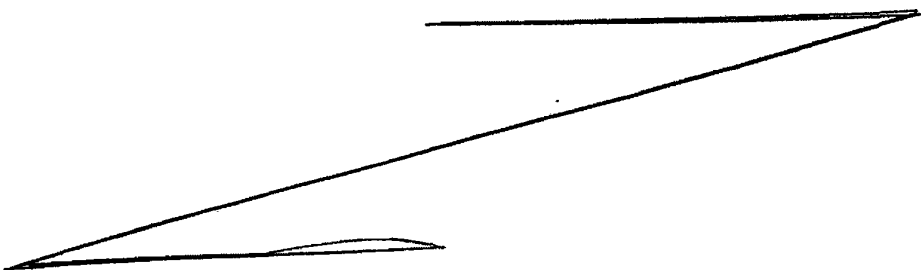
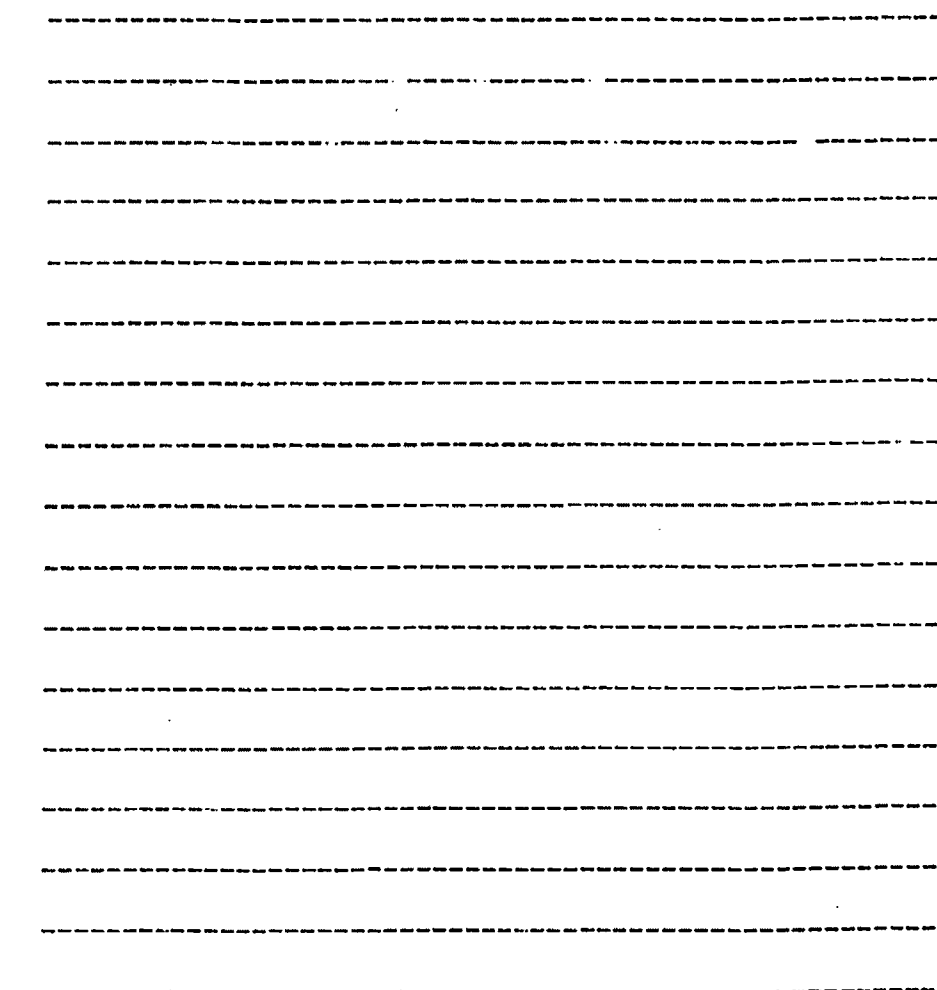
Tales composiciones pueden prepararse en la forma usual y pueden presentarse, por ejemplo, en forma de una solución o de una tableta.

En un grupo de compuestos R_2 es hidrógeno.



En otro grupo de compuestos R_2 es metilo. En un sub-grupo R_1 es alquilo o cicloalquilo. En otro sub-grupo R_1 es fenilo.

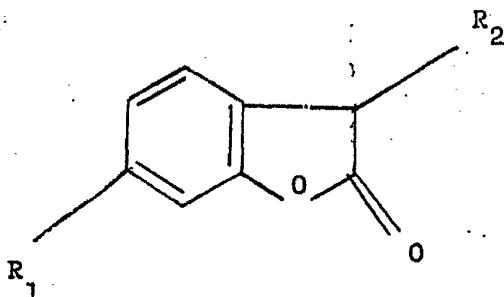
El compuesto de fórmula I del Ejemplo 6
5 y especialmente el del Ejemplo 1 exhiben una actividad particularmente interesante.



NOTA .-

5 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 solicitudes de patentes, presentadas en Suiza, bajo los números 1551/74, de fecha de 10 5 de febrero de 1.974; 5183/74, de fecha de 11 de abril de 1.974; 5186/74, de fecha de 11 de abril de 1.974; 16242/74, de fecha de 6 de diciembre de 1.974 y 16243/74, de fecha de 6 de diciembre de 1.974, acogándose por lo tanto a los beneficios que conceden 15 los 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 DE BENZOFURANONA; caracterizándose por lo siguiente:

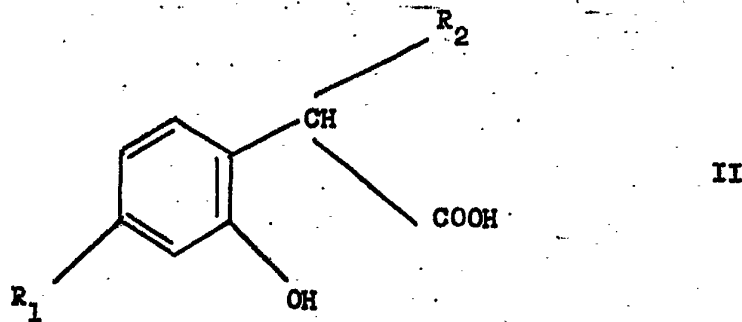
20 1ª.- Procedimiento para preparar derivados de benzofuranona, de fórmula I,



I

5

en donde R_1 es alquilo de 1 a 10 átomos de carbono, cicloalquilo de 3 a 8 átomos de carbono o fenilo, y R_2 es hidrógeno o alquilo de 1 a 4 átomos de carbono, con la condición de que cuando R_2 es hidrógeno, R_1 no significa metilo; caracterizado porque se lactoniza un compuesto de fórmula II



en donde R_1 y R_2 tienen los significados arriba indicados.

10.

2.- Procedimiento para preparar derivados de benzofuranona, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria.

Esta Memoria consta de 28 hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid,

SANDOZ, A.G.

NOV. 1976
L. GOMEZ ACEBO Y MOJER
E. P. Elmador L. Góez Ferrández